

Можно предположить, что, помимо перечисленных, существуют еще неизвестные факторы, которые "включают" в иммунной системе процессы, приводящие к нарушению адекватного иммунного ответа.

Выводы

1. У больных с МС без сопутствующих хронических инфекций и (или) патологии ЩЖ выявлены нарушения иммунной системы, проявляющиеся в снижении количества Т-лимфоцитов и дисиммуноглобулинемии с повышением уровня IgA и IgG.

2. При сочетании МС с патологией ЩЖ и (или) хроническими инфекционными заболеваниями отмечается инверсия иммунного статуса с развитием недостаточности по Т-супрессорам, Т-хелперам, NK-клеткам и уровню IgG.

3. Снижение содержания NK-клеток при МС может повышать риск злокачественных заболеваний, в том числе ЩЖ.

4. Патология ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит с узловым зобом или узловой зоб) была выявлена у 54%, хронические инфекционные заболевания — у 58,3%, их сочетание — у 29,2% обследованных больных МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. // Клин. мед. — 1997. — № 11. — С. 8—13.

2. Асфендиярова Н. С., Колчева Н. Г., Шатрова И. В. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1998. — № 6. — С. 3—5.
3. Балаболкин М. И. Сахарный диабет. — М., 1994.
4. Гаспарян Э. Г. и др. // Тезисы докл. 3-го Всероссийского съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 131.
5. Гинзбург М. М., Козуница Г. С. // Пробл. эндокринологии. — 1997. — № 1. — С. 40—43.
6. Дубошина Т. Б. // Тезисы докл. 3-го Всероссийского съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 50.
7. Земсков А. М. // Лаб. дело. — 1986. — № 9. — С. 544.
8. Земсков В. М., Земсков А. М. // Иммунология. — 1996. — № 4. — С. 4—6.
9. Земсков А. М., Земсков В. М., Караулов А. В. и др. // Иммунная реактивность и генетические маркеры крови. — М., 1999.
10. Инфекционные болезни и иммунитет в пожилом возрасте / Под ред. Р. А. Фокса. — М., 1987. — С. 221—246.
11. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Л. Иегера: Пер. с нем. — М., 1990. — С. 306—323.
12. Князева Л. И., Горяйнов И. И., Цисар А. А. и др. // Тезисы докл. 3-го Всероссийского съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 57.
13. Мкртулян А. М., Забелина В. Д., Цветков М. А. и др. // Там же. — С. 150.
14. Талантов В. В., Насырова Е. Г. // Там же. — С. 105.
15. Шевчук В. В. // Там же. — С. 111.
16. Gerald M., Reaven V. D. // Annu. Rev. Med. — 1993. — Vol. 44. — P. 121—131.
17. Kahn C. R. // Diabetes. — 1994. — Vol. 43. — P. 1066—1084.
18. Solymoss B. S., Marcell M., Chajur M. et al. // Am J. Cardiol. — 1995. — Vol. 76. — P. 1152—1156.
19. Yudkin J. S. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 238, N 1. — P. 21—30.

Поступила 09.07.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2000

УДК 616-056.52+616.379-008.64+616.12-008.331.1+616.153.9151-008.6-078.33

О. А. Миролюбова, Л. К. Добродеева, Л. В. Сенькова, Н. И. Зыков, Н. Н. Миролюбова

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ОЖИРЕНИЕМ И АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Архангельская государственная медицинская академия, Архангельский отдел экологической физиологии человека (зав. — проф. А. В. Ткачев) Института физиологии Коми НЦ Уральского отделения РАН, Архангельская областная офтальмологическая больница (главный врач В. И. Тарабукин)

Целью работы явились сравнительное исследование показателей иммунного статуса (Т-лимфоцитов с маркерами CD4⁺, CD8⁺, CD95⁺ и циркулирующих иммунных комплексов с IgM) и состояния микрососудов конъюнктивы глазного яблока у больных с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом в сочетании с абдоминальным ожирением и атерогенной дислипидемией и у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) без ожирения и дислипидемии, а также поиск связей между иммунологическими и метаболическими показателями. Субпопуляции Т-лимфоцитов определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител. У больных ИБС с ожирением и дислипидемией выявлены высокие уровни цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) и Т-клеток с молекулой Fas, достоверно отличающиеся от соответствующих показателей в группе больных ИБС без ожирения. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов с IgM была самой высокой у больных ИБС с ожирением и дислипидемией, что может способствовать повреждению микрососудов. Результаты биомикроскопии сосудов конъюнктивы выявили более выраженные нарушения микроциркуляции у больных ИБС с ожирением и гиперлипидемией, о чем свидетельствует достоверное повышение конъюнктивальных индексов в этой группе по сравнению с группой ИБС без ожирения и нарушений липидного спектра. Обнаружены статистически значимые корреляционные связи между маркером CD95⁺ и индексом массы тела, показателями липидного обмена атерогенной направленности и креатинфосфокиназой. Предполагается, что аномальная активация Fas-системы может участвовать в патогенезе ишемических повреждений различных органов или в опосредованных цитотоксическими лимфоцитами аутоиммунных процессах.

Immunity parameters (T lymphocytes with CD4⁺, CD8⁺, CD95⁺ markers and circulating immune complexes (CIC) with IgM) and the eyeball conjunctival vessels were studied in patients with angiographically documented coronary atherosclerosis with and without metabolic syndrome (MS) with the aim of detecting a relationship between immunological and metabolic parameters. T lymphocyte subpopulations were evaluated by indirect immunoperoxidase test with monoclonal antibodies. High levels of cytotoxic lymphocytes (CD8⁺) and T cells with Fas molecule were detected in coronary patients with MS, but not in coronary patients without MS. The concentration of CIC with IgM was the highest in patients with MS, which may be conducive to capillary damage. Biomicroscopy of conjunctival vessels detected more pronounced disorders in microcirculation in coronary patients with MS, presenting as a significant increase in the conjunctival indexes in this group in comparison with coronary patients without MS. Statistically significant correlations were detected between CD95⁺ marker and body weight index, atherogenic lipid metabolism parameters, and creatine phosphokinase levels. Abnormal activation of Fas system may be involved in the pathogenesis of ischemic injuries to various organs or in autoimmune processes mediated by cytotoxic lymphocytes.

С начала 70-х годов предположению о возможном вовлечении иммунологических механизмов в патогенез атеросклероза придается особое значение. Представляется, что оба (гуморальный и клеточный) механизма участвуют в начале развития и прогрессировании атеросклеротического повреждения. Найдено 2 различных иммунологических пути, ведущих к атеросклерозу: аутоиммунный ответ на окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и аутоиммунный ответ на белки теплового шока [6]. С активацией иммунной системы связывают также появление микроангиопатий при сахарном диабете [1, 5].

Многими исследованиями доказано, что факторами риска для атерогенеза являются компоненты метаболического синдрома, включающие в себя присутствие маленьких плотных ЛПНП, высокие уровни триглицеридов и низкие уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), абдоминальное ожирение, которое ассоциируется с резистентностью к инсулину и артериальной гипертензией [3, 4, 9]. Исходя из вышеизложенного, можно ожидать более выраженных изменений иммунного статуса у больных коронарным атеросклерозом, абдоминальным ожирением и атерогенным фенотипом липопротеидов по сравнению с больными ишемической болезнью сердца (ИБС) без ожирения и дислипидемии.

Целью настоящей работы явились сравнительное исследование некоторых показателей иммунного статуса и микроциркуляции у больных ИБС с абдоминальным ожирением и атерогенной дислипидемией и у больных ИБС с нормальной массой тела без нарушений липидного спектра крови, а также поиск связей между иммунологическими и метаболическими показателями.

Материалы и методы

Исследование микроциркуляции проведено методом биомикроскопии конъюнктивы в 3 группах обследованных: 1-я группа — 17 больных ИБС без ожирения и нарушений липидного обмена (возраст $48,1 \pm 2,2$ года, индекс массы тела — ИМТ $23,5 \pm 0,4$ кг/м², общий холестерин — ХС $5,7 \pm 0,2$ ммоль/л); 2-я группа — 21 больной ИБС с ожирением и гиперлипидемией (возраст $53,2 \pm 1,4$ года, ИМТ $32,6 \pm 0,8$ кг/м², общий ХС $8,0 \pm 0,3$ ммоль/л, наличие артериальной гипертензии) и 3-я (контрольная) группа — 27 здоровых мужчин без ожирения и с нормальным липидным спектром крови (возраст $52,4 \pm 1,5$ года). Иммунный статус исследовали у 8 больных ИБС без ожирения и дислипидемии (группа А), 10 больных ИБС с абдоминальным ожирением и дислипидемией (группа Б) и 20 здоровых доноров без ожирения и с нормальным липидным спектром крови в качестве контроля (группа В) (возраст 32–50 лет). Коронарный атеросклероз в группах А и Б документирован ангиографически. Характеристика больных групп А и Б представлена в табл. 1. В данное исследование вошли только лица мужского пола.

Оценка иммунного статуса. Субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4⁺, CD8⁺, CD95⁺) определяли методом непрямой иммунопероксидазной реакции с использованием моноклональных антител на препаратах лимфоцитов типа высушенной капли производства Онкологического научного центра

Таблица 1

Характеристика больных групп А и Б

Показатель	Группа А (n = 8)	Группа Б (n = 10)
Возраст, годы	$46,9 \pm 2,2$	$49,2 \pm 2,3$
ИМТ, кг/м ²	$25,7 \pm 1,4$	$30,5 \pm 0,4^{**}$
Триглицериды, ммоль/л	$1,8 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,4^{**}$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1^*$
Общий ХС, ммоль/л	$5,6 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,3$
Артериальная гипертензия	2 (25%)	10 (100%)

Примечание. * — $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с группой А.

РАМН (Москва). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли, используя тест-системы производства РЕА (Чита).

Биомикроскопия конъюнктивы глазного яблока. Изучение микроциркуляции проводили путем визуального исследования микрососудов конъюнктивы с помощью щелевой лампы ШЛ-56. При интерпретации результатов использовали систему качественно-количественной оценки, представляющую собой систему баллов сосудистых, внесосудистых и внутрисосудистых изменений. Сумма баллов представляет собой конъюнктивальный индекс (КИ), максимальное значение которого составляет 48. Наряду с общим КИ определяли парциальные индексы: КИ₁, отражающий внесосудистые изменения; КИ₂, выявляющий нарушения архитектоники микрососудов, и КИ₃, отражающий изменения микрогемодинамики и реологических свойств крови. Максимальные значения КИ₁, КИ₂ и КИ₃ составили 4, 24 и 20 баллов соответственно.

Статистические методы. Результаты представлены как средняя арифметическая $\pm$ ошибка средней. Различия между средними значениями анализировали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Вычисляли также коэффициенты парной корреляции.

Результаты и их обсуждение

В настоящем исследовании анализировали субпопуляции циркулирующих лимфоцитов, обладающих контактной цитотоксичностью (CD4⁺, CD8⁺), активированные Т-лимфоциты с рецептором Fas/APO = 1 (CD95⁺), маркером апоптоза, ЦИК с IgM. Определяли также отношение CD4⁺/CD8⁺. Полученные данные в исследуемых группах суммированы в табл. 2.

Таблица 2

Результаты исследования субпопуляций Т-лимфоцитов, отношения CD4⁺/CD8⁺, уровней ЦИК с IgM ($M \pm m$)

Показатель	Группа А (n = 8)	Группа Б (n = 10)	Группа В (n = 20)
CD4 ⁺ - клетки $\cdot 10^9$ /л	$0,51 \pm 0,08^{***}$	$0,88 \pm 0,12$	$0,89 \pm 0,09$
CD8 ⁺ - клетки $\cdot 10^9$ /л	$0,59 \pm 0,14^{**}$	$0,94 \pm 0,10^*$	$0,58 \pm 0,08$
CD95 ⁺ - клетки $\cdot 10^9$ /л	$0,68 \pm 0,09^{**}$	$1,21 \pm 0,16^*$	$0,67 \pm 0,06$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ - клетки, усл. ед.	$0,99 \pm 0,15^*$	$0,89 \pm 0,15^*$	$1,68 \pm 0,16$
ЦИК с IgM, г/л	$3,74 \pm 0,53^*$	$4,58 \pm 0,54^*$	$1,53 \pm 0,38$

Примечание. * — $p < 0,01$ по сравнению с группой В (контроль); ** — $p < 0,05$ по сравнению с группой Б (ИБС с ожирением и дислипидемией); *** — достоверные различия данных между группами.

Как следует из табл. 2, в группе больных ИБС с ожирением и дислипидемией выявлены самые высокие уровни цитотоксических Т-лимфоцитов — ЦТЛ (CD8⁺) и Т-клеток с молекулой Fas (0,94 ± 0,10 · 10⁹/л; 1,21 ± 0,16 · 10⁹/л), достоверно отличающиеся от соответствующих показателей в группе больных ИБС без ожирения (0,59 ± 0,14 · 10⁹/л; 0,68 ± 0,09 · 10⁹/л; $p < 0,05$) и в контроле (0,58 ± 0,08 · 10⁹/л; 0,67 ± 0,06 · 10⁹/л; $p < 0,01$). Количество Т-хелперов (CD4⁺) в группе больных ИБС с ожирением и дислипидемией (0,88 ± 0,12 · 10⁹/л) не отличалось от такового в контрольной группе (0,89 ± 0,09 · 10⁹/л), но было значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе больных ИБС без ожирения и дислипидемии (0,51 ± 0,08 · 10⁹/л). Отношение CD4⁺/CD8⁺ в группах больных ИБС было ниже 1 и существенно отличалось от группы здоровых лиц, где данное отношение составило 1,68. Это свидетельствует об относительном преобладании ЦТЛ среди больных с коронарным атеросклерозом. Группы больных ИБС отличались также аномально высокими концентрациями ЦИК с IgM (3,74 ± 0,53 г/л в группе А и 4,58 ± 0,54 г/л в группе Б), которые достоверно превышали уровень ЦИК с IgM в контрольной группе (1,53 ± 0,38 г/л). Данный факт отражает аутоиммунную активацию; можно полагать, что токсические концентрации ЦИК способствуют повреждению микрососудов. Это предположение подтверждают полученные нами результаты биомикроскопии конъюнктивы.

Результаты исследования микроциркуляции представлены в табл. 3. Как видно из табл. 3, общий КИ и парциальные индексы в группах больных ИБС существенно отличались от контроля ($p < 0,001$), однако самые выраженные изменения микроциркуляции выявлены у больных с ожирением и гиперлипидемией, во 2-й группе найдены самые высокие значения всех КИ.

Изучение экспрессии антигена Fas на субпопуляциях лимфоцитов периферической крови показало, что он представлен на CD8⁺- и CD4⁺-лимфоцитах, несущих CD45-RO-антиген, являющийся маркером Т-клеток памяти. Аномальная активация (с усилением функции) Fas-рецептора или Fas-лиганда может участвовать в патогенезе различных заболеваний, таких как ишемические повреждения различных органов или ЦТЛ-опосредованные аутоиммунные процессы [2, 7].

Нами выявлены корреляционные зависимости между CD4⁺ и CD95⁺ ($r = +0,85$; $p < 0,001$), а также

Таблица 4
Достоверные коэффициенты корреляции показателей иммунологического статуса с другими изучаемыми показателями

Иммунологический показатель	Сопоставляемый показатель	r	p
Маркер CD95 ⁺	ИМТ	+0,56	< 0,05
	Общий ХС	+0,77	< 0,01
	ХС ЛПНП	+0,67	< 0,05
	ХС ЛПВП	-0,56	< 0,05
	Триглицериды	+0,72	< 0,01
ЦИК с IgM	Креатинфосфокиназа	+0,85	< 0,001
	ХС ЛПНП	+0,62	< 0,05
Маркер CD4 ⁺	ХС ЛПНП	+0,61	< 0,05

между CD4⁺ и CD8⁺ ($r = +0,71$; $p < 0,01$) у больных с ожирением и атерогенной дислипидемией.

Установлены связи между иммунологическими и метаболическими показателями, что отражено в табл. 4.

Таким образом, наши данные позволяют сделать заключение о том, что молекула Fas (CD95⁺) обнаруживает статистически значимые корреляционные связи с показателями липидного спектра крови, с ИМТ и креатинфосфокиназой. Доказано, что Fas-рецептор экспрессируется не только в тимоцитах и лимфоцитах, но и в других тканях, включая печень, легкие, сердце [8]. При взаимодействии с этими клетками ЦТЛ последние могут активироваться через Т-клеточный рецептор и стимулировать ген Fas-лиганда. Fas-лиганд затем связывается с Fas-рецептором на клетках-мишенях, что вызывает апоптоз [2, 7].

Из большого количества заболеваний, возможно, связанных с апоптозом и требующих изучения, 2 проблемы являются наиболее актуальными — это атеросклероз и возрастные изменения сердца.

Выводы

1. У больных ИБС с абдоминальным ожирением и атерогенным фенотипом липопротеидов установлены достоверное повышение уровня ЦТЛ и активация Fas-системы, выявлены более выраженные нарушения микроциркуляции конъюнктивы глазного яблока по сравнению с группой ИБС без ожирения и дислипидемии.

2. Обнаружена связь между активацией иммунной системы, абдоминальным ожирением и липидными нарушениями атерогенной направленности.

3. Выявлена корреляционная зависимость между активированными Т-лимфоцитами с Fas-рецептором (маркером апоптоза) и активностью сывороточной креатинфосфокиназы, отражающей процесс тканевого повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43. № 6. — С. 3—9.
2. Программированная клеточная гибель / Под ред. В. С. Новикова. — СПб., 1996. — С. 124—132.
3. Fuller J. // Atherosclerotic Vascular Disease in Diabetes. July 25—27, 1997. — Lappeenranta, 1997. — P. 8.
4. Haffner S. M. // Ibid. — P. 10.
5. Kishitani Y., Aoki N. // Ibid. — P. 44.
6. Lopes-Virella M. F., Virella G. // Ibid. — P. 13.
7. Nagata S. // Phil. Trans. Roy. Soc. London. Ser. B. Biol. — 1994. — Vol. 345, N 1313. — P. 281—287.
8. Watanabe T., Sakai Y., Miyawaki S. et al. // Biochem. Genet. — 1991. — Vol. 29. — P. 325—336.
9. Wood A. J. // New Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332, N 22. — P. 1491—1498.

Таблица 3
Результаты исследования сосудов конъюнктивы глазного яблока

Группа обследованных	КИ, усл. ед. (M ± m)			
	общий КИ	КИ ₁	КИ ₂	КИ ₃
1-я (n = 17)	11,65 ± 0,95	1,41 ± 0,17	7,00 ± 0,79	3,24 ± 0,33
2-я (n = 21)	17,76 ± 1,30	2,14 ± 0,21	10,19 ± 0,62	5,43 ± 0,69
3-я (n = 27)	4,07 ± 0,40	0,37 ± 0,11	3,19 ± 0,28	0,55 ± 0,13
p ₁₋₂	< 0,001	< 0,01	< 0,01	< 0,01
p ₁₋₃ , p ₂₋₃	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Поступила 21.04.99