

О. А. Танченко, С. В. Нарышкина, Л. К. Решетникова

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

*Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел. 8-(4162)-31-90-20, e-mail: agma@nt.ru, г. Благовещенск*

Резюме

Проведена оценка изменений иммунного статуса у пациентов с метаболическим синдромом и их взаимосвязь с показателями лептина, инсулинорезистентности, антропометрическими данными, биохимическими маркерами холестаза.

В комплексное исследование были включены 78 пациентов в возрасте от 38 до 69 лет. Контрольная группа – 39 здоровых лиц. Исследование состояния иммунного статуса у обследуемых состояло из фенотипической характеристики иммунокомпетентных клеток периферической крови, определения иммуноглобулинов, расчета иммунорегуляторного индекса.

Выявлено, что при метаболическом синдроме наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунной системы в сочетании с признаками активации гуморального звена иммунитета. Внутригрупповой анализ показателей гуморального звена иммунитета выявил в 88,5 % случаев повышение иммуноглобулина Ig G, определяющего важную роль в аутоиммунной агрессии. Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о слабом положительном влиянии лептина, индекса инсулинорезистентности на В-лимфоциты и более выраженном – на иммуноглобулин G. Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между некоторыми показателями клеточного и гуморального иммунитета с уровнем лептина и индекса инсулинорезистентности. Выявленные изменения иммунного статуса свидетельствуют о наличии аутоиммунного синдрома и требуют учета при лечении больных данной группы.

Ключевые слова: метаболический синдром, иммунный статус, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, иммунорегуляторный индекс, иммуноглобулины.

O. A. Tanchenko, S. V. Naryshkina, L. K. Reshetnikova

PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

Summary

The estimation of immune status changes in patients with metabolic syndrome and their correlation with leptin indexes, insulin resistibility, anthropometric data, and biochemical markers of cholestasis was held.

A complex examination was performed in 78 patients at the age of 38-69 years. The control group included 39 healthy patients. The study of immune status in the examined patients consisted of phenotypical characteristic of periphery blood immunocompetent cells immunoglobulin determination, and estimation of immunoregulatory index.

The suppression of T – cell link of immune system with signs of activation of immune humoral link is marked in metabolic syndrome. Intragroup analysis of immune humoral link indexes showed the increase of immunoglobulin Ig G, having an important role at autoimmune aggression, in 88, 5 % of cases. Conducted correlation analysis indicates a weak positive influence of leptin and insulin resistance index on B-lymphocytes and pronounced effect on immunoglobulin G.

Thus, reliable correlations between some indexes of cellular and humoral immunity with leptin level and index of insulin resistance were determined in patients with metabolic syndrome. The changes found proved the existence of autoimmune syndrome and should be used in the treatment of patients of the given group.

Key words: metabolic syndrome, immune status, T-lymphocytes, B-lymphocytes, immunoregulatory index, immunoglobulin.

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте больных с метаболическим синдромом. В настоящее время распространенность метаболического синдрома приобретает характер эпидемии, составляет от 26 до 42 % взрослого населения планеты в зависимости от региона и этнической принадлежности, что в 2 раза превышает число лиц, страдающих сахарным диабетом (СД) 2-го типа [6, 7, 9]. В ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%. Выделение больных с метаболическим синдромом имеет большое клиническое значение, так как при назначении своевременного адекватного лечения можно добиться значительного умень-

шения выраженности основных его компонентов, таких как абдоминальное ожирение, дислипидемия, сахарный диабет и др. [2, 3, 4, 5]. СД и неалкогольная жировая болезнь печени имеют общую патогенетическую основу – инсулинорезистентность и привносят обоюдный вклад в патогенетические механизмы на клеточном уровне. В последнее время доказано, что неалкогольная жировая болезнь печени усугубляет инсулинорезистентность, так как свободные жирные кислоты при связывании с внутриклеточными мессенджерами передачи сигнала инсулина блокируют этот процесс, приводя к развитию инсулинорезистентности в печени. На сегодняшний день накоплена масса до-

казательств взаимодействия эндокринной и иммунной систем [1, 7, 8], в связи с чем можно предположить, что состояние иммунной системы является одним из важных факторов развития метаболического синдрома.

Принято считать, что одни гормоны подавляют иммунную реактивность, а другие их стимулируют [1, 8]. Так, адипоцитокнины, секретируемые жировой тканью участвуют в регуляции не только пищевого поведения, энергозатрат, но и иммунологических процессов. Инсулинорезистентность, прогрессирующая при метаболическом синдроме, вызывает последующее воспаление за счет повышения уровня свободных жирных кислот и нарушения противовоспалительных свойств инсулина, сопровождающееся стимуляцией секреции лептина адипоцитами [4, 5, 9]. Согласно современным представлениям, повышенный уровень лептина создает высокую вероятность тромбозов и приводит к повышению артериального давления [7].

Доказано, что воспалительные процессы играют важную роль в патогенезе атеросклеротических процессов при сердечно-сосудистых заболеваниях [1, 4, 8]. Так, тканевые макрофаги субэндотелиального слоя наряду с накоплением окисленных липидов выделяют ряд биологически активных факторов – интерлейкинов, цитокинов, факторов роста, что приводит к развитию воспалительной реакции в субэндотелии сосудов и миграции туда лимфоцитов, нейтрофилов, то есть к образованию атеросклеротической бляшки [4, 9].

Установлено, что маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции могут предоставить дополнительную информацию, полезную для определения риска развития компонентов метаболического синдрома (абдоминального ожирения, нарушений углеводного обмена, дислипидемии), а также стать новыми целями терапии метаболического синдрома.

Цель исследования – изучить изменения иммунного статуса у больных с метаболическим синдромом и их взаимосвязь с показателями лептина, инсулинорезистентности, антропометрическими данными, биохимическими маркерами холестаза.

Материалы и методы

В комплексное исследование включены 78 больных с метаболическим синдромом (47 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 38 до 69 лет (опытная группа). Диагноз метаболического синдрома устанавливался на основании критериев, разработанных международной федерацией диабета 2005 года (6). Индекс массы тела у пациентов составил $36,31 \pm 2,71$ кг/м². Объем талии (ОТ) у мужчин в среднем был равен $107,3 \pm 6,14$ см, у женщин $104,8 \pm 5,12$ см. Коэффициент объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) у мужчин составил $1,11 \pm 0,06$, у женщин – $1,07 \pm 0,04$. Ожирение I степени диагностировано у 31 пациента (39,7%), II степени – у 28 (35,9%), III степени – у 19 (24,4%).

У 53 пациентов (67,9%) с метаболическим синдромом были нарушения углеводного обмена: СД – у 34 (43,6%), нарушенная толерантность к глюкозе – у 8 (10,2%), нарушенная гликемия натощак – у 11 (14,1%). Средний показатель гликемии натощак составил $10,54 \pm 2,25$ ммоль/л, постпрандиальной гликемии – $12,74 \pm 2,58$ ммоль/л. Гликированный гемоглобин A1C был равен $8,54 \pm 2,46$ %.

В число обследованных не включались больные с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатитом, вирусными гепатитами, аутоиммунными гепатитами, гемахроматозом. В контрольную группу вошли 39 здоровых лиц с индексом массы тела от 18,5 до $24,9$ кг/м², сопоставимых с группой исследования по возрастным и гендерным характеристикам.

С использованием иммуноферментного метода у больных определены показатели иммунореактивного инсулина и лептина. Инсулинорезистентность изучалась путем расчета индекса инсулинорезистентности (ИИР) по критерию HOMA (Homeostasis Model Assessment) – $[\text{инсулин натощак (мкМЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}] / 22,5$, в контрольной группе показатель не превышал 2,77. Гликированный гемоглобин A1C определяли методом аффинной хроматографии с использованием микроколонок и стандартных наборов «Диабет-тест». Изучались показатели общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, аспартатаминотрансферазы (АСАТ) и аланинаминотрансферазы (АЛАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), данные ультразвукового исследования печени.

Исследование состояния иммунной системы у обследуемых состояло из фенотипической характеристики иммунокомпетентных клеток периферической крови. При этом определялось относительное и абсолютное содержание основных популяций и субпопуляций лимфоцитов: общих Т-лимфоцитов (CD3+); естественных киллеров NK-клетки (CD16+), субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов (CD4+) и Т-супрессоров (CD8+), В-лимфоцитов (CD 20+). Исследовано количественное содержание CD25+ – маркера ранней активации иммунокомпетентных клеток. Параметры клеточного иммунитета оценены иммунофенотипированием CD-антигенов к CD3+, CD4+, CD8+, CD25+ с помощью соответствующих моноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва) непрямым иммунолюминесцентным методом. Определение иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G осуществлялось с использованием наборов Bio-Rad («БиоХимМак»). Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – $CD4+/CD8+$.

Результаты и обсуждение

У 97,4% больных опытной группы выявлено достоверное повышение индекса инсулинорезистентности (ИИР) до $6,25 \pm 1,24$ по сравнению с контролем ($2,1 \pm 1,09$, $p < 0,01$). У 96,2% обследованных больных опытной группы отмечено увеличение лептина до $29,64 \pm 3,84$ нг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с показателем контрольной группы ($25,62 \pm 3,41$ нг/мл).

Сывороточное содержание общего холестерина в опытной группе составило $6,2 \pm 0,7$ ммоль/л (в контрольной группе – $4,2 \pm 0,7$ ммоль/л, $p < 0,05$). Индекс атерогенности составил $4,8 \pm 0,14$ (в контрольной группе – $3,1 \pm 0,12$, $p < 0,05$).

Средние показатели биохимических маркеров цитолиза – АСАТ и АЛАТ в опытной группе имели тенденцию к повышению, соответственно, до $17,31 \pm 3,16$ ед./л ($p > 0,05$) и $16,51 \pm 2,74$ ед./л ($p > 0,05$). У пациентов

опытной группы отмечено недостоверное повышение по сравнению с контролем маркеров синдрома холестаза – уровней ГГТП и ЩФ, соответственно, до $51,42 \pm 9,25$ ед./л и $163,72 \pm 12,45$ ед./л.

Данные иммунологических исследований в контрольной группе и в группе пациентов с метаболическим синдромом представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у больных с метаболическим синдромом

Показатели	Опытная группа (n=78)	Контрольная группа (n=39)	p
Лимфоциты, %	$30,2 \pm 3,8$	$27,6 \pm 2,4$	$>0,05$
Лимфоциты, млрд/л	$1,8 \pm 0,02$	$1,4 \pm 0,12$	$>0,05$
CD3+, %	$41,3 \pm 1,46$	$54,8 \pm 2,26$	$<0,01$
CD3+, млрд/л	$0,8 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,06$	$<0,01$
CD4+, %	$32,1 \pm 1,28$	$41,2 \pm 2,08$	$<0,05$
CD4+, млрд/л	$0,82 \pm 0,8$	$1,24 \pm 0,23$	$<0,05$
CD8+, %	$15,4 \pm 1,02$	$20,7 \pm 1,18$	$<0,05$
CD8+, млрд/л	$0,48 \pm 0,04$	$0,62 \pm 0,06$	$<0,05$
ИРИ	$1,84 \pm 0,21$	$1,93 \pm 0,15$	$>0,05$
CD16+, %	$7,6 \pm 0,4$	$9,28 \pm 0,4$	$>0,05$
CD16+, млрд/л	$0,14 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,02$	$>0,05$
CD20+, %	$12,8 \pm 0,23$	$10,5 \pm 0,2$	$>0,05$
CD20+, млрд/л	$0,27 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,02$	$>0,05$
CD25+, %	$17,5 \pm 0,14$	$11,14 \pm 0,7$	$<0,05$
CD25+, млрд/л	$0,21 \pm 0,05$	$0,13 \pm 0,03$	$<0,05$

Примечание. p – достоверность различия показателей между опытной и контрольной группами.

Таблица 2

Показатели гуморального иммунитета у больных с метаболическим синдромом

Показатели	Опытная группа (n=78)	Контрольная группа (n=39)	p
Ig A, г/л	$1,97 \pm 0,18$	$2,08 \pm 0,14$	$>0,05$
Ig M, г/л	$1,09 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,04$	$>0,05$
Ig G, г/л	$18,5 \pm 0,60$	$12,63 \pm 0,48$	$<0,05$

Примечание. p – достоверность различия показателей между опытной и контрольной группами.

Относительное (%) и абсолютное (млрд/л) содержание Т-лимфоцитов с CD4+ и CD8+ детерминантами было достоверно ниже ($p < 0,05$) в группе с метаболическим синдромом. Известно, что Т-лимфоциты (CD4+) выполняют функцию хелперов, способных продуцировать различные цитокины и участвовать в регуляции клеточного и гуморального иммунитета [1]. В опытной группе отмечена тенденция к снижению ИРИ ($p > 0,05$). Установлено, что в опытной группе абсолютное и относительное содержание CD3+ лимфоцитов ($p < 0,01$) было существенно ниже, чем в контрольной группе. У больных с метаболическим синдромом выявлены тенденции к уменьшению CD16+ ($p > 0,05$) и к увеличению В-лимфоцитов с фенотипом CD20+ ($p > 0,05$).

Анализ показателей системы иммунитета у больных с метаболическим синдромом свидетельствует о тенденции к увеличению относительного (%) и абсолютного (млрд/л) содержания лимфоцитов ($p > 0,05$). При этом количество CD25-клеток было значительно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Известно, что молекулы CD25+ являются маркерами ранней ак-

тивации лимфоцитов, представляя собой α -цепь рецептора к интерлейкину-2, являющегося маркером аутоиммунной агрессии [1, 7].

Одним из основных показателей функциональной активности В-лимфоцитов является уровень иммуноглобулинов сыворотки крови. Включаясь в цепь иммунологических реакций, иммуноглобулины играют определенную роль в патогенетических механизмах. У 51,4% больных опытной группы значения иммуноглобулинов А и М не превышали норму. Внутригрупповой анализ показателей гуморального звена иммунитета выявил в 15,4% случаев уменьшение Ig А, в 8,9% случаев – снижение Ig М. У 88,5% больных наблюдалось повышение Ig G, определяющего важную роль в аутоиммунной агрессии. Можно предположить, что при метаболическом синдроме возрастает цитотоксическое действие иммунных и метаболических факторов на клеточные мембраны, способствующее образованию антител, реагирующих с фосфолипидами собственных мембран [7].

С целью изучения возможного влияния клеточного и гуморального иммунитета на уровень лептина, ИИР, биохимические маркеры холестаза (ГГТП, ЩФ) была проанализирована взаимосвязь данных показателей с относительным уровнем Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), В-лимфоцитов (CD 20+), маркером ранней активации иммунокомпетентных клеток (CD25+), Ig G.

Показатель CD4+ в нашем исследовании имел слабые отрицательные корреляции с ГГТП и ЩФ (соответственно: $r = -0,59$; $p < 0,05$ и $r = -0,57$; $p < 0,05$) и более тесные с лептином и ИИР (соответственно: $r = -0,71$; $p < 0,01$ и $r = -0,79$; $p < 0,001$). Отрицательные взаимосвязи одинаковой интенсивности выявлены между показателями CD8+ и ГГТП, ЩФ (соответственно: $r = -0,53$; $p < 0,05$ и $r = -0,60$; $p < 0,05$). Более выраженные коэффициенты корреляций были получены между показателями CD8+ и уровнями лептина, ИИР (соответственно: $r = -0,74$; $p < 0,01$ и $r = -0,76$; $p < 0,001$). Увеличение показателя CD25+ происходило у пациентов анализируемой группы параллельно с повышением показателей лептина, ИИР (соответственно: $r = +0,61$; $p < 0,05$ и $r = +0,69$; $p < 0,01$), а также маркеров холестаза – ГГТП, ЩФ (соответственно: $r = +0,73$; $p < 0,001$ и $r = +0,75$; $p < 0,001$). Корреляционный анализ свидетельствует о слабом положительном влиянии лептина, ИИР на В-лимфоциты (CD20+) и более выраженном на показатель гуморального иммунитета Ig G (соответственно: $r = +0,76$; $p < 0,01$ и $r = +0,78$; $p < 0,001$).

Выводы

1. У больных метаболическим синдромом установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между некоторыми показателями клеточного и гуморального иммунитета с уровнем лептина и ИИР, а также с показателями холестаза.

2. При метаболическом синдроме наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунной системы (CD3+, CD4+, CD 8+) в сочетании с признаками активации гуморального звена иммунитета (Ig G), что косвенно свидетельствует о наличии аутоиммунного синдрома и требует учета при лечении больных данной группы.

Литература

1. Земсков А.М., Земсков В.М. Руководство по клинической иммунологии для практических врачей. – М.: Триада-Х, 2011. – 288 с.
2. Морозова Т.Е., Латыпова Е.Р. Больной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом: какой β-адреноблокатор выбрать? // *Consilium medicum*. – 2013. – Т. 15, № 10. – С. 5-8.
3. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Урсодеоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // *Якутский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 32, № 4. – С. 38-40.
4. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Урсодеоксихолевая кислота в лечении метаболического синдрома // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2011. – № 1. – С. 19-21.
5. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивякова О.Н. Урсодеоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 82-86.
6. Alberti K.G. The Metabolic Syndrome – A New Worldwide Definition from the International Diabetes Federation Consensus // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, № 49. – P. 59-62.
7. Daoud A.K., Tayyar M.A., Fouda I.M., Harfeil N.A. Effects of diabetesmellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions // *J. Immunotoxicol.* – 2009. – № 6. – P. 36-41.
8. McNeill A.M., Rosamond W.D. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 385-386.
9. Olefsky J.M., Glass C.K. Macrophages, inflammation and insulin resistance // *Annual Review Physiology*. – 2010. – № 72. – P. 219-460.

Literature

1. Zemskov A.M., Zemskov V.M. Textbook on clinical immunology for practical physicians. – M: Triada-X, 2011. – P. 288.
2. Morozova T.E., Latiypova E.R. Patient with arterial hypertension and metabolic syndrome: what β- adrenoblocker choose? // *Consilium medicum*. – 2013. – T. 15, № 10. – P. 5-8.
3. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. Ursodeoxycholic acid in the complex treatment of patients with metabolic syndrome // *Yakutsk medical journal*. – 2010. – № 4 (32). – P. 38-40.
4. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. Ursodeoxycholic acid in the treatment of metabolic syndrome // *Far Eastern medical journal*. – 2011. – № 1. – P. 19-21.
5. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V., Sivyakova O.N. Ursodeoxycholic acid in the complex treatment of patients with metabolic syndrome // *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. – 2012. – № 1. – Vol. 22. – P. 82-86.
6. Alberti K.G. The Metabolic Syndrome – A New Worldwide Definition from the International Diabetes Federation Consensus // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, № 49. – P. 59-62.
7. Daoud A.K., Tayyar M.A., Fouda I.M., Harfeil N.A. Effects of diabetesmellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions // *J. Immunotoxicol.* – 2009. – № 6. – P. 36-41.
8. McNeill A.M., Rosamond W.D. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 385-386.
9. Olefsky J.M., Glass C.K. Macrophages, inflammation and insulin resistance // *Annual Review Physiology*. – 2010. – № 72. – P. 219-460.

Координаты для связи с авторами: Танченко Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии АГМА, тел. +7-909-894-23-91, e-mail: olga_tanchenko@rambler.ru; Нарышкина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии АГМА, тел. 8-(4162)-52-77-17; Решетникова Лариса Константиновна – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии АГМА, тел. +7-924-673-77-53.

