

УДК 616.233-002.2-078—085.835.5

ДИНАМІКА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ ПІД ВПЛИВОМ СОЛЬОВОЇ МІКРОКЛІМАТОТЕРАПІЇ**Лемко І.С., Казанкевич В.П., Лемко О.І., Кірей К.Я., Баржо Е.М., Решетар Д.В.***Науково-практичне об'єднання "Реабілітація" МОЗ України, м. Ужгород***Ключові слова:** хронічний обструктивний бронхіт, неспецифічні фактори, клітинний та гуморальний імунітет, сольова мікрокліматотерапія

Вступ. Хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) є однією з найбільш важливих проблем пульмонології. У загальній структурі захворювань органів дихання хронічний бронхіт займає перше місце і на його долю приходиться до 15% випадків серед всіх захворювань та до 40-80% всіх захворювань органів дихання [2, 9]. ХОБ посідає провідне місце в розвитку і структурі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), для якого характерна прогресуюча незворотна обструкція, що супроводжується наростанням дихальної недостатності і зумовлює тимчасову і стійку втрату працездатності найбільш активної частини населення [1, 9, 10].

Одним із найважливіших компонентів ХОБ є запалення, яке відіграє основну роль у формуванні всього комплексу патологічних змін і тісно пов'язане із функціонуванням імунної системи [1]. За літературними даними характер та вираженість порушень в імунній системі при ХОБ знаходяться в прямій залежності від важкості та активності запального процесу [4]. Встановлено, що хронічний перебіг запального процесу в бронхолегеневій системі розвивається на фоні переважно зниженої імунологічної реактивності [2, 4].

Значна роль в захисних реакціях організму відводиться фагоцитарним клітинам (моноцити, нейтрофіли, макрофаги), здатних поглинати та перетравлювати антигенний матеріал, виділяючи відповідні ферменти, до яких відноситься і мієлопероксидаза (МПО). Важливу роль в реалізації фагоцитарної функції нейтрофілів відіграють неферментні лізосомальні катіонні білки (ЛКБ). Зниження їх рівня спостерігається при загостренні запального процесу. Зміни вмісту ЛКБ корелюють зі ступенем важкості захворювання. Важливим також є

тест з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест), за допомогою якого визначається метаболічна та бактерицидна активність нейтрофілів [6].

Наявність хронічного запального процесу в бронхах багатьма авторами розцінюється як клінічний прояв імунної недостатності. Найбільш закономірно виявляються зміни у Т-клітинній ланці імунітету [7]. Вказується на дискордантність змін Т- і В-лімфоцитів. Активність В-ланки імунітету залежить від антигенного навантаження на організм, рівня комплекменту в сироватці крові, зростання титру специфічних антитіл, які відповідають етіології захворювання [5].

Безсумнівно, що провідне значення в імунній відповіді відіграє стабільність функціонування імунної системи, яка забезпечується взаємозаміною та дублюванням усіх захисних системних і місцевих механізмів неспецифічного та специфічного характеру [8].

При узагальненій оцінці імунного статусу хворих на ХОБ виявляються лабораторні ознаки вторинного імунодефіцитного стану (ІДС), вираженість яких у комплексі з клінічною симптоматикою та функціональними порушеннями визначає об'єм та спрямування діагностичних та лікувальних заходів.

Метою дослідження було вивчення імунного стану хворих на ХОБ в залежності від ступеню важкості перебігу захворювання та його змін під впливом лікування в умовах мікрокліматотерапії (штучного аерозольного середовища кам'яної солі).

Матеріали та методи. Обстежено 54 хворих на ХОБ.

Залежно від клінічної важкості захворювання з урахуванням показників функції зовнішнього дихання всі хворі були поділені на 4 групи:

I група – хворі з легким перебігом ХОБ при нормальній величині об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1>90%), але наявності дистальної обструкції за даними максимальної об'ємної швидкості в точці 50 та 75 відсотків форсованої життєвої ємності легень (МОШ50 та МОШ75) – 8 хворих;

II група – хворі з легким перебігом ХОБ і помірним зниженням ОФВ1 в межах 70-90% – 24 пацієнти;

III група – хворі на ХОБ з перебігом захворювання середньої важкості і значною обструкцією (50%<ОФВ1<70%) – 12 хворих;

IV група – пацієнти з важким перебігом ХОБ і різкою бронхообструкцією (ОФВ1<50%) – 10 чоловік.

Імунологічні дослідження, які проводили на початку і в кінці лікування включали вивчення показників неспецифічної резистентності, клітинного і гуморального імунітету, деяких аутоімунних процесів. Дослідження неспецифічної резистентності включало:

- вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН) – за відсотком нейтрофілів, які поглинають частинки латексу;

- розрахунок фагоцитарного числа (ФЧ) – за середньою кількістю частинок латексу, поглинутих одним нейтрофілом;

- тест з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) – спонтанний і стимульований циклофероном;

- розрахунок функціонального резерву (ФР) як різниці стимульованого і спонтанного НСТ-тесту;

- визначення лізосомальних катіонних білків (ЛКБ-тест) за допомогою бромфенолового синього;

- визначення мієлопероксидази (МПО) бензидиновим методом з розрахунком цитохімічного коефіцієнту.

Клітинний імунітет вивчали методом імунофлюоресцентної мікроскопії з визначенням Т- і В-популяцій лімфоцитів, які несуть на своїй поверхні CD3, CD4, CD8, CD22 антигени, а також клітини з активаційними маркерами CD25, CD71. Даний об'єм досліджень дав можливість аналізувати ще два вичислювані показники: імунорегуляторний індекс (ІРІ), як співвідношення CD4/CD8 та кількість 0-лімфоцитів.

Гуморальний імунітет оцінювали за титром комплекменту (ТК), титром антитіл до загального ІgЕ (ІgЕ-АТ), а також за титром бактеріальних і тканинних антитіл в реакції споживання комплекменту (РСК) за В.М. Чекотило та В.В. Желтваєм (1976). Рівень циркулюючих імуних комплексів (ЦІК) визначали шляхом преципітації з ПЕГ-6000 за Гашковою (1977).

Одержані результати оброблені статистично з використанням критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведеними дослідженнями встановлено, що до лікування у хворих I групи спостерігалось помірне зменшення фагоцитарної активності ($44,4 \pm 3,1\%$ при нормі 47-60%) в той час, коли ФЧ знаходилось на

нижній межі норми ($3,8 \pm 0,3$). Водночас встановлено зниження спонтанного та стимульованого НСТ-тесту ($23,0 \pm 3,4\%$ і $30,3 \pm 3,2\%$ відповідно) при збереженні функціонального резерву ($8,7 \pm 1,8$). МПО знаходилась на нижній межі норми ($2,0 \pm 0,3$), однак знижений процент ЛКБ ($76,0 \pm 5,6\%$ при нормі 87-89%) вказував на активність запального процесу.

Паралельно спостерігалось деяке зниження титру комплекменту ($42,0 \pm 3,4$ при нормі $47,0 \pm 2,3$), яке супроводжувалось зниженням активності антитілоутворюючої функції до мікробних та тканинних антигенів, крім антигену наднирників. Водночас відмічене достовірне підвищення рівню ЦІК ($25,1 \pm 6,3$ ммоль/л при нормі $13,5 \pm 1,5$ ммоль/л).

Таким чином, навіть при легкому перебігу ХОБ, при якому відмічались тільки обструктивні зміни в дистальних бронхах спостерігається зниження неспецифічної резистентності, яке супроводжувалось зниженням антитілоутворюючої функції і одночасним підвищенням ЦІК.

У хворих II групи ФАН була достовірно вищою, ніж у I групі ($51,7 \pm 1,8\%$), однак всі інші показники неспецифічної резистентності не відрізнялись від попередньої групи.

Поряд з цим виявлені виразні зміни показників, які кількісно і якісно характеризують Т-ланку імунітету. Найбільш суттєвими з них були: помірна Т-лімфопенія ($52,3 \pm 4,8\%$ при нормі 67-76%), виражене зменшення вмісту CD4 – клітин ($19,9 \pm 2,9\%$ при нормі 38-46%), що привело до різкого зниження ІРІ до $0,68 \pm 0,14$ (норма – 1,5-2,0). Кількісні зміни Т-лімфоцитів супроводжувалися збільшенням популяції В-лімфоцитів до $21,8 \pm 2,1\%$ при нормі 11-16%. Характерним для цієї групи хворих було значне збільшення вмісту клітин з активаційними маркерами CD25 і CD71 (CD25 – до $15,3 \pm 4,8\%$ та CD71 – до $16,9 \pm 7,4\%$ при нормі для обох – 6-11%), що свідчить про активацію і проліферацію імунокомпетентних клітин.

Одночасно у даного контингенту хворих спостерігалось вірогідне зниження титру комплекменту: $39,8 \pm 1,4$ ум.од. при нормі $47,0 \pm 2,3$ ум.од, дещо вища імунна відповідь на бактеріальні і тканинні антигени та достовірно вищий рівень аутоантитіл до тканини наднирників ($15,4 \pm 2,0$ ум.од. при нормі $4,9 \pm 0,8$ ум.од). Рівень ЦІК був достовірно вище норми ($28,8 \pm 2,0$ ммоль/л) і не відрізнявся від такого I групи.

У хворих із середньо-важким перебігом ХОБ (III група) імунологічні зміни майже повністю відповідали таким при легкому перебігу захворювання (II група). Порівняно з II групою відмічено незначне зниження НСТ-тесту, спонтанного і стимульованого, при збереженому функціональному резерві і зниженні рівнів мієлопероксидази та ЛКБ, що вказує на більшу активність запального процесу.

Характер відхилень показників клітинного імунітету також виявився аналогічним II групі, хоча вираженість деяких з них ще більш зросла. Так,

кількість 0-лімфоцитів становила $25,3 \pm 4,9\%$ (норма 10-20%), експресія CD25 спостерігалась у $19,2 \pm 3,2\%$ клітин.

Водночас відмічався високий рівень ЦІК ($27,0 \pm 3,1$ ммоль/л), підвищення титру протистафілококових антитіл, що ймовірно відображає зростання патогенетичної ролі інфекційного процесу, з'являються високі титри антитіл до серцевого м'язу ($19,1 \pm 2,7$ при нормі до 15,0 ум.од).

Імунологічна реактивність хворих з важким перебігом ХОБ дещо відрізнялась від попередніх груп пацієнтів. Так, відмічено певне зниження ФАН і їх функціонального резерву, зниження до нормальних величин вмісту активованих клітин CD25 і CD71, що, можливо, вказує на неадекватну імунну відповідь. Збільшується популяція В-лімфоцитів ($25,5 \pm 4,1\%$ при нормі 11-16%). Зростає титр протистафілококових антитіл та IgE-антитіл, що, ймовірно, свідчить про участь інфекційних і алергічних процесів в патогенезі важкого ХОБ. Зберігаються високі титри антитіл до наднирників, серцевого м'язу та високий рівень ЦІК.

Отже, в результаті проведеного комплексного імунологічного дослідження у хворих на ХОБ до лікування виявлені різнопланові порушення як на рівні неспецифічної резистентності, так і специфічного системного імунітету. Вираженість виявлених імунологічних порушень здебільшого відповідала важкості клінічного перебігу. Слід відмітити наявність значимих змін імунологічної реактивності у хворих з легким перебігом ХОБ і обструктивними змінами тільки на рівні дистальних бронхів, що підтверджує їх велику патогенетичну роль у виникненні і прогресуванні захворювання.

Курс мікрокліматотерапії в цілому позитивно впливав на імунологічну реактивність хворих на ХОБ, хоча вираженість змін залежала від важкості захворювання.

У хворих I групи відмічена тенденція до збільшення ФАН, яка супроводжувалась достовірним підвищенням ЛКБ до $97,8 \pm 5,0\%$ ($p < 0,05$), що вказує на зменшення активності запального процесу. Водночас спостерігалась тенденція до нормалізації або нормалізація антитілоутворюючої функції до мікробних і тканинних антигенів, окрім титру антитіл до наднирників, який був достовірно вище норми. Рівень ЦІК нормалізувався.

У хворих II групи достовірно підвищувались ФАН і ФЧ, однак на відміну від попередньої групи ЛКБ залишились на попередньому рівні, що вказує на збереження активності запального процесу. Це підтверджується відсутністю достовірних змін з боку клітин, які несуть маркери ранньої активації (CD25, CD71), хоча спостерігається тенденція до підвищення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3) до $61,9 \pm 2,4\%$, яка супроводжується достовірним підвищенням CD4-клітин до $32,5 \pm 2,5\%$ та зменшенням CD8-лімфоцитів до $27,6 \pm 1,8\%$. Тобто у хворих з легким перебігом ХОБ у ході лікування відновлюється природна

спрямованість імунної відповіді у вигляді переваги Т-лімфоцитів з хелперною активністю над цитотоксиками на фоні нормалізації загальної кількості Т-клітин.

З боку гуморального імунітету спостерігались різнонаправлені тенденції змін щодо рівня титрів антитіл, які в основному були направлені на їх нормалізацію. Відмічено зниження титру антитіл до загального IgE, зниження титру антистафілококових антитіл та антитіл до наднирників, яке супроводжувалось підвищенням титрів антипневмококових і протилегеневих антитіл, хоча вони і не досягли нормальних величин. Ці зміни, ймовірно, вказують на напруженість гуморального імунітету в кінці курсу лікування, можуть впливати на ефективність мікрокліматотерапії і потребувати корекції медичної технології.

У хворих III групи після курсу мікрокліматотерапії підвищилась активність нейтрофілів у НСТ-тесті як спонтанному, так і стимульованому, мала місце тенденція до підвищення МПО. Це супроводжувалось зниженням вмісту CD25 клітин на фоні підвищення загальної кількості Т-лімфоцитів та клітин з хелперною активністю, а також підвищенням імунорегуляторного індексу.

Ці зміни вказують на зменшення активності запального процесу, яке супроводжується покращенням основних показників клітинного імунітету.

З боку гуморального імунітету суттєвих змін у цих хворих не спостерігалось.

У хворих з важким перебігом ХОБ (IV група) установлені позитивні зміни всіх показників неспецифічної резистентності, крім рівню ЛКБ, що вказує на збереження активності запального процесу на попередньому рівні. Недостатня кількість досліджень не дала можливості оцінити зміни клітинного імунітету у цих хворих.

При аналізі гуморального імунітету відмічено тенденцію до зниження титру антипневмококових антитіл, однак рівень ЦІК мав тенденцію до підвищення, що, можливо, пов'язано з мобілізацією імунних комплексів, які були фіксовані в тканинах.

Отже, необхідні подальші обстеження хворих з важким перебігом ХОБ, для уточнення стану клітинного імунітету.

Таким чином, високодисперсна аерозольотерапія кам'яною сіллю у більшості хворих на ХОБ сприяла повній або частковій нормалізації імунологічної реактивності і може розцінюватися як дієвий немедикаментозний метод імунореабілітації у хворих з легким та середньо-важким перебігом ХОБ. Важкий перебіг захворювання поєднується із стійкими, як правило, резистентними до дії реабілітаційного лікування, зокрема і аерозольотерапії, змінами імунітету, що потребує індивідуальної імунокорекції.

Висновки. У хворих на ХОБ виявлені характерні зміни функціонально-метаболічної активності нейтрофілів, кількісні зміни Т- і В-популяцій лімфоцитів, що супроводжуються порушеннями

міжклітинних регуляторних зв'язків, експресією специфічних рецепторів, розвитком аутоімунних процесів, які здебільшого відповідають важкості клінічного перебігу захворювання.

Використання мікрокліматотерапії в умовах високодисперсних аерозольних середовищ кам'яної солі в лікуванні на ХОБ сприяє підвищенню

імунологічної реактивності у більшості хворих, особливо при легкому і середньо-важкому перебігу захворювання, що дозволяє використовувати її як немедикаментозний засіб імунокорекції.

При важкому перебігу ХОБ необхідне удосконалення технології реабілітаційного лікування з включенням індивідуальної імунокорекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа // Русский медицинский журнал, 2001. - Т.9- №1.- С.1-47.
2. Барт Б.Я., Головки М.Т. Особенности иммунного статуса больных хроническим бронхитом. Аллергия и иммунопатология. /Под ред.Г. В. Порядина. М., 1999. – С.191-204.
3. Иванова И.В. Клинико-функциональная характеристика степени тяжести ХОБ в фазе клинической ремиссии. //Вестник физиологии и куртологии. - 2000. – №2. – С. 61-64.
4. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия./ Под ред. Г. Б. Федосеева. – Санкт-Петербург: Нормед-Издат, 1998. – 688 с.
5. Солдатченко С.С. и соав. Корреляционные связи иммунологического исследования как инструмент выявления патогенетических особенностей клинико-функциональных вариантов ХОБ в фазе клинической ремиссии // Імунологія та алергологія. 2000. – №1. – С. 53-57.
6. Флюнт І.С., Чапля М.М. Вплив бальнеотерапії на курорті Трускавець на імунний статус урологічних хворих. //Імунологія та алергологія. - 2000. – №1. – С. 92-95.
7. Чернушенко К.Ф. Актуальні питання діагностики імунної системи. // Лабораторна діагностика. – 1997. – №1. – С.44-50.
8. Чернушенко Е.Ф., Фещенко Ю.И. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях легких. //Укр. пульмонол. журн. – 2000. – №2. – С.5-8.
9. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.; ЗАО «Издательство БИНОМ», 2000. – 509 с.
10. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Resp J. – 1995. – №8. – P.1398-1420.

SUMMARY

THE DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL DATA AT PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS UNDER THE INFLUENCE OF ROCK-SALT MICROCLIMATOTHERAPY

Lemko I.S., Kazankevich V.P., Kirej K.Y., Lemko O.I., Barzho E.M., Reshetar D.V.

The investigations of patients with chronic obstructive bronchitis revealed quantitative and qualitative changes in T- and B-lymphocytes, phagocytes, NST-test, humoral factors of immunity, development of autoimmune processes, increasing the amount of cells, which express the markers of initial activation, dysbalance of immunoregulative cells. The severity of these changes in main depended on the severity and activity of inflammation process. The course of microclimatotherapy promotes complete or partial normalization of revealed immunological changes at patients with chronic obstructive bronchitis.

Key words: chronic obstructive bronchitis, non-specific factors, cell and humoral immunity, rock salt