

УДК 616.98:578.821.1

**КЛІНІКО-ІМУННІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА ГЕЛІКОБАКТЕР-НЕГАТИВНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ****Ніколайчук М.В., Дебрецені К.О., Чопей К.І., Гойдаш І.М., Булеза Б.Я.***Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра терапії та сімейної медицини, м. Ужгород*

**РЕЗЮМЕ:** в роботі приведені дані особливостей стану факторів неспецифічної резистентності організму у хворих на бронхіальну астму. Встановлено, що пошкодження інтенсивності поглинальної функції нейтрофілів, активація киснезалежного метаболізму нейтрофілів та моноцитів периферійної крові у поєднанні зі зниженням бактерицидного функціонального резерву моноцитів переважали у клінічних проявах імунологічної недостатності при захворюваннях бронхолегеневої системи. Супресія інтерфероногенезу поєднувалась з порушення показників клітинного та гуморального імунітету, а також продукції лейкоцитарного фактора некрозу пухлин.

**Ключові слова:** бронхолегенева система, імунітет, цитокіни

**Вступ.** Хвороби органів дихання залишаються найбільш розповсюдженими в Україні [4]. За рівнем смертності хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) зараз займає приблизно четверте місце у світі [7]; спостерігається критичний ріст захворюваності ХОБ у жінок [7]. Серед причин несприятливої динаміки першочергове значення можуть мати погіршення екологічних умов, поширення шкідливих звичок, зростання частоти психологічних стресів тощо. Ендо- та екзогенні впливи призводять до змін реактивності людського організму, хронізації патологічних процесів. Разом із тим, патологічні подразники далеко не у всіх індивідів викликають хронічні захворювання. Тобто більшості населення притаманні механізми адаптації та захисту, які попереджують виникнення та розвиток хронічного алергічного і/або інфекційного патологічного процесу в бронхолегеневій системі.

Вирішальна роль у патогенезі ХОБ відводиться змінам в імунній системі [1, 2, 3]. В останні роки декількома масштабними дослідженнями було вказано на зворотний зв'язок між наявністю БА та інфікуванням НР, особливо у пацієнтів, у яких захворювання почалося до 15 років.

**Метою роботи** було визначити патогенетичні механізми розвитку інфекційно-запальних та аутоімунних бронхолегеневих захворювань людини індукованими вірусними та бактеріальними чинниками.

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежені хворі на бронхіальну астму (БА) (112 дорослий людей). Контрольну групу склали 96 практично здорових осіб без факторів ризику хронічних неспецифічних захворювань легень (ХНЗЛ).

Всім хворим проведено наступні імунні дослідження: функціональної активності фагоцитарних клітин, поглинальної активності, цитотолітичної дії натуральних клітин кілерів, визначення кількості Т- та В-лімфоцитів у периферичній крові, показників гуморального імунітету, індукція та титрування інтерферону, титрування фактора некрозу пухлин. Крім того, використовувався метод визначення НР методом імуноферментного аналізу, з

використанням набору ImmunoComb II та за допомогою фекального антигену.

Для оцінки достовірності різниць абсолютних значень середніх величин вираховували критерій Стьюдента-Фішера з використанням відповідних пакетів комп'ютерних програм.

**Результати та їх обговорення.** До групи хворих на БА ввійшли 50 чоловіків (середній вік  $35,8 \pm 2,0$  року) та 62 жінок (середній вік  $36,5 \pm 1,7$  року). При постановці діагнозу БА враховувалися дані скарг, анамнезу та об'єктивного клініко-функціонального та лабораторного обстеження згідно з МКХ-10 та Наказом МОЗ України №499 від 28.10.03.

Переважно захворювання проявлялося нападами ядухи, частіше нічними (86%), рецидивуючими епізодами утрудненого дихання і/або кашлю (14%), задишкою при фізичному навантаженні (81%), переважно сухим (20%) чи вологим кашлем (51%). Тривалість захворювання у хворих була від 6 місяців до 26 років і у середньому складала  $9,5 \pm 1,1$  року.

**Зміна функціональної активності клітин фагоцитарної системи.** Клітини фагоцитарної системи – моноцити/макрофаги, поліморфноядерні лейкоцити (нейтрофіли), дендритні клітини, – гетерогенні за своїми морфологічними, цитохімічними та функціональними властивостями. Їх роль у захисті організму при інфекційних захворюваннях полягає у захваті, ізоляції та інактивації генетично чужорідного матеріалу. Мононуклеарні фагоцити, крім функції по розпізнаванню та утилізації генетично чужорідного матеріалу, являють собою антиген у комплексі з білками I та II класу головних комплексів гістосумісності (ГКГС) Т-лімфоцитам та кооперуються з ними в процесі формування специфічної імунної відповіді, впливаючи на продукцію імуноглобулінів, цитокінів, активність природні кілерних клітин (ПКК) модулюють відповідь Т-лімфоцитів на мітогени тощо. Крім того, активовані фагоцити секретують цілу низку цитокінів (монокінів) – IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12,

фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерферон- $\alpha$  (ІФН- $\alpha$ ), гранулоцитарно-макрофагальний колоніє стимулюючий фактор ГМКСФ та ін., які виконують важливу регуляторну функцію. У більшості випадків клінічні спостереження по фагоцитозу виконані на нейтрофілах, оскільки ці клітини є високочутливими до дії широкого спектру ендогенних медіаторів, майже миттєво реагують на численні зміни внутрішнього гомеостазу та швидко заміщуються новою порцією кістковомозкових попередників. Тобто нейтрофіли виступають як детектори запальної реакції, визначаючи її інтенсивність, кінетику та тенденцію розвитку.

**Стан резистентності організму при розвитку бронхіальної астми у дорослих.** Бронхіальна аст-

ма (БА) — це хронічне запалення дихальних шляхів із поширеною варіабельною обструкцією, гіперчутливістю до різних стимуляторів, обумовлене специфічними імунологічними або неспецифічними механізмами. Його основною клінічною ознакою є ускладнене дихання або напад ядухи за рахунок бронхоспазму, гіперсекреції та набряку слизової оболонки бронхів.

Концепція БА як хронічного запалення стала загальноновизнаною.

Згідно з класифікацією виділяють IV ступені БА: I – інтермітуючий; II – легкий персистуючий 1 р. на тиждень, але не частіше 1 разу в день; III – середньої важкості – щодня; IV – важкий (постійні).

Таблиця 1

Показники клітинного імунітету ( $M \pm m$ ) у хворих на бронхіальну астму різного ступеня важкості

Показники	БА			
	інтермітуюча	персистуюча		
		легка	середньої важк.	важка
НК активність, %	43,2 $\pm$ 3,7	39,0 $\pm$ 4,3*	32,8 $\pm$ 3,2* <sup>o</sup>	32,1 $\pm$ 3,7* <sup>o</sup>
Моноцити: ФЧ, %	55,9 $\pm$ 3,4*	53,9 $\pm$ 3,4*	48,6 $\pm$ 3,5*	34,6 $\pm$ 3,2 <sup>o</sup>
ФІ, ум. од.	5,6 $\pm$ 0,6*	5,5 $\pm$ 0,6*	3,8 $\pm$ 0,7	3,1 $\pm$ 0,7
Нейтрофіли: ФЧ, %	79,9 $\pm$ 3,5*	75,9 $\pm$ 3,6	69,0 $\pm$ 3,8	67,7 $\pm$ 3,6
ФІ, ум.од.	7,9 $\pm$ 0,8	7,2 $\pm$ 0,7	6,1 $\pm$ 1,0	6,0 $\pm$ 1,1
НСТ-тест, %	16,4 $\pm$ 2,5	15,8 $\pm$ 3,1	17,8 $\pm$ 2,2*	24,2 $\pm$ 4,8*
ІС НСТ, ум.од.	1,8 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2*	1,3 $\pm$ 0,2*

Примітка. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контрольною групою; <sup>o</sup> –  $p < 0,05$  у порівнянні з інтермітуючою БА.

Як видно з представленої таблиці 1, у хворих на БА персистуючого легкого, середньоважкого та важкого перебігу виявлене зниження натурально кілерної (НК) активності мононуклеарів крові, порівняно з контрольною групою та порівняно з хворими на БА інтермітуючого перебігу. Ці зміни, очевидно, пов'язані з інфекційно-залежним компонентом (переважно вірусним) у патогенезі захворювання. Вірогідне зниження стимульованої нітросиньої тетразолієвої (НСТ) реакції при БА середньої важкості та важкого перебігу свідчить про виснаження функціональних резервів фагоцитів.

При інтермітуючій БА середні значення сироваткового ІФН були в межах норми (табл. 2). При персистуючій БА різного ступеня важкості виявлені

підвищені рівні цього показника, порівняно з контрольною групою здорових людей: (6,2 $\pm$ 0,4) log (2); причому найвищі значення ІФН спостерігалися при важкому персистуючому перебігу захворювання.

Цікаво, що при нормальних значеннях сироваткового ІФН при інтермітуючій БА спостерігалися нормальні значення НК активності, а підвищені показники ІФН при персистуючій БА супроводжувалися пригніченням функції НК клітин, що свідчить про більш виражений дисбаланс протівірусного захисту при персистуючій БА. Не виключено, що підвищений рівень сироваткового ІФН є результатом компенсаторних механізмів, які виникають внаслідок недостатності НК.

Таблиця 2

Показники натуральної кілерної активності та сироваткового інтерферону ( $M \pm m$ ) у хворих на бронхіальну астму різного ступеня важкості

Показники	БА			
	інтермітуюча	персистуюча		
		легка	середньої важкості	важка
ІФН, log (2)	8,8 $\pm$ 2,1	17,3 $\pm$ 2,5* <sup>o</sup>	12,8 $\pm$ 1,0*	28,8 $\pm$ 1,6* <sup>o</sup>
НК активність, %	43,2 $\pm$ 3,7	39,0 $\pm$ 4,3*	32,8 $\pm$ 3,2* <sup>o</sup>	32,1 $\pm$ 3,7* <sup>o</sup>
ФНП, %	4,6 $\pm$ 1,3	10,4 $\pm$ 2,2*	21,1 $\pm$ 2,2* <sup>o</sup>	12,6 $\pm$ 1,6* <sup>o</sup>

Примітка. \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з контрольною групою; <sup>o</sup> –  $p < 0,05$  у порівнянні з інтермітуючою БА

Значення ФНП, подібно ІФН, при інтермітуючій БА були в межах норми, а при персистуючій БА були підвищені, порівняно з середніми значеннями цього показника в контрольній групі ( $4,2 \pm 0,8$ )%. Але якщо рівень ІФН при важкій БА був вірогідно вищий, порівняно з БА середньої важкості, то рівень ФНП при важкій БА був вірогідно нижчий, порівняно з БА се

редньої важкості (табл. 3). Відомо, що ФНП індукує синтез ІФН- $\gamma$  НК-клітинами та є коstimулятором ІЛ-2 залежної продукції ІФН- $\gamma$  лейкоцитами, який, у свою чергу, здатний активувати клітини фагоцитарної системи та НК. Не виключено, що відносно зниження вмісту ФНП при важкій БА є одним із проявів виснаження компенсаторних механізмів.

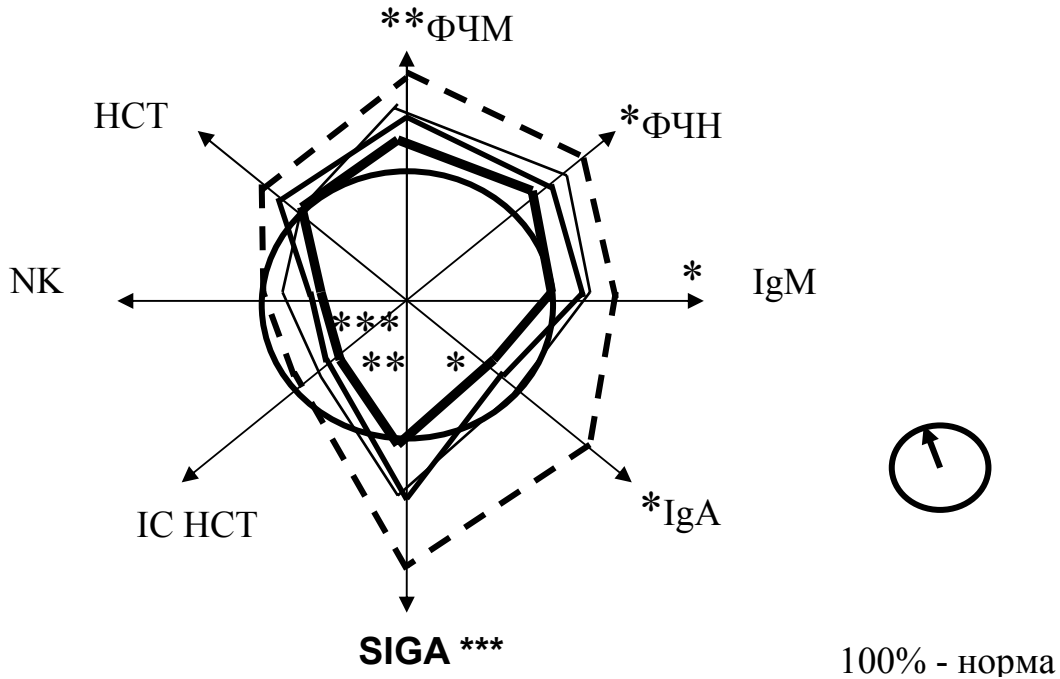


Рис. 1. Показники імунітету при БА інтермітуючого легкого (переривиста лінія) та персистуючого легкого, середньо важкого і важкого перебігу (суцільна лінія, товщина якої відображає важкість перебігу); \* – вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою.

При інтермітуючій БА середні значення поглинальної здатності моноцитів і нейтрофілів за показниками: фагоцитарне число моноцитів (ФЧМ), фагоцитарний індекс моноцитів (ФІМ) і ФЧМ, а також сироваткових ІgА та ІgМ були значно вищими як порівняно з групою здорових, так і з хворими на персистуючу БА, у яких згадані показники були переважно в межах норми. На нашу думку, активація вказаних ланок як клітинного, так і гуморального захисту при інтермітуючій БА відображає адаптаційні та компенсаторні механізми у відповідь на підвищену алергізованість організму та, при інфекційному компоненті патогенезу, на часті та затяжні інфекції.

Щоб дослідити фізіологічну роль сироваткового інтерферону та фактора некрозу пухлин в імунопатогенезі бронхіальної астми, проведений кореляційний аналіз між рівнями сироваткового ІФН і ФНП, з одного боку, та кількістю ГРВІ, яка визначалася при опитуванні через рік, – з іншого. Виявлений виражений зворотний зв'язок між рів-

нем сироваткового ІФН та частотою ГРВІ ( $K=-0,60$ ), вказуючи на те, що вищі значення цього показника сприяли захисту від ГРВІ у хворих на БА. Коефіцієнт кореляції між рівнем ФНП та частотою ГРВІ був слабо негативний ( $K=-0,7$ ), що не дає змогу дати однозначну відповідь про захисне значення показника при БА. Разом із тим, простежується різного характеру кореляційна залежність частоти ГРВІ від цих параметрів при різній важкості БА.

Як видно з представленої таблиці 4, вищі значення сироваткового ІФН були пов'язані з меншою частотою ГРВІ при інтермітуючому, персистуючому легкому та середньої важкості перебігу БА, вказуючи на захисну роль цього показника. При важкій персистуючій БА коефіцієнт кореляції був навіть слабо позитивним, тобто, згідно з нашими даними, більш високий рівень ІФН при важкій БА практично не сприяв захисту від ГРВІ та можливо підтримував активацію еозінофілів.

Тобто найвищі коефіцієнти кореляції були виявлені між частотою ГРЗ та рівнем сироваткового ІФН ( $K=-0,60$ ), НК активністю ( $K=-0,56$ ), спонтан-

ним НСТ-тестом ( $K=-0,36$ ). Спостерігається різного характеру залежність кореляції частоти ГРЗ з цими параметрами при різній важкості БА (табл. 3).

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляції ( $K$ ) між частотою ГРЗ та показниками імунітету у хворих на бронхіальну астму різного ступеня важкості

Показники	К між частотою ГРЗ і показниками імунітету			
	інтермітуюча БА	персистуюча БА		
		легка	середньої важк.	важка
НК активність	- 0,58	- 0,58	- 0,56	- 0,16
сироватковий ІФН	- 0,33	- 0,26	- 0,72	0,03
ФНП	- 0,45	- 0,40	0,03	0,72
спонтанний НСТ	- 0,27	- 0,27	- 0,38	- 0,14

Як видно з представленої таблиці 3, зниження НК активності і в меншій мірі НСТ тесту було пов'язане з частими при інтермітуючій БА, персистуючій легкій та середньої важкості. При важкій БА подібного зв'язку ми не виявили. Підвищений рівень сироваткового ІФН сприяв захисту від ГРЗ при середній важкості БА, в меншій мірі – при легкому перебігу. При важкій БА, згідно з нашими даними, підвищений рівень ІФН практично не сприяв захисту від ГРЗ. Необхідно також відзначити, що при легкій астмі (інтермітуючій та персистуючій) коефіцієнт кореляції між частотою ГРЗ в анамнезі та ФНП був від'ємний, при середній важкості – мінімальний, при важкій БА виражено позитивний, що може свідчити як про можливість патогенної ролі ФНП при важкій астмі, так і про відображення важкості процесу (інтоксикації чи активності запального процесу).

Як видно з представленої таблиці 4, зниження НК активності було пов'язане з частими ГРВІ (виражений зворотний кореляційний зв'язок між показниками) при інтермітуючій БА, а також при персистуючій легкій та середній важкості перебігу хвороби. Знижений рівень сироваткового ІФН, як і у випадку з НК активністю, був зв'язаний з більш частими ГРВІ при легкій БА і середній важкості перебігу захворювання. При важкій БА, згідно з нашими даними, кореляційний зв'язок був навіть позитивний, вказуючи на те, що більш високий рівень ІФН практично не сприяв захисту від ГРВІ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь (США) и Всемирной организации здравоохранения // Пульмонология (прилож.). – 1996. – С. 1-165.
2. Лазаренко Л.М., Рачкова Л.Т., Стинич О.А., Акалович С.Т., Чалий Ю.В., Ремета Л.І., Співак М.Я. Продукція прозапальних цитокінів, їх рецепторів та дефензинів при інфекційно-запальних захворюваннях респіраторного тракту у дітей / Рачкова Л.Т., Стинич О.А., Акалович С.Т., Чалий Ю.В., Ремета Л.І., Співак М.Я. // Імунологія та алергологія. – 2008. – № 3. – С. 23-27.
3. Міжнародна статистична класифікація хвороб МКХ-10. Короткий адаптований варіант для використання в Україні. – Київ, 1998. – 307 с.
4. Фещенко Ю.І. Сучасні проблеми пульмонології // Укр. пульмонол. журнал. – 1997. – № 2. – С.3-8.
5. Chung K.F., Barnes P.J. Cytokines in asthma / Barnes P.J. // Thorax. - 1999. - Vol. 54. - P. 825–857.

6. Production of TNF-alpha by peripheral blood mononuclear cells through activation of nuclear factor kappa B by specific allergen stimulation in patients with atopic asthma / Mitsuta K., Matsuse H., Fukushima C., et al. // *Allergy & Asthma Proceedings*. – 2003. – 24 (1). – P.19-26.

7. Senior R.M., Shapiro S.D. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Pathogenesis* / Shapiro S.D. // *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. – New York: McGraw-Hill, 1998. – P. 659-682

**SUMMARY**

**CLINICAL AND IMMUNE PARAMETERS IN PATIENTS WITH HELIKOBACTER-NEGATIVE ASTHMA**

**Nikolaychuk M.V., Debretseni K.O., Chohey K.I., Hoydash I.M., Buleza B.Y.**

The article is dedicated to researching of conditions of factors of nonspecific resistance of organism at patients with bronchial asthma. Damage of intensity of absorbtive function of neutrophils, activation of metabolism of neutrophils and monocytes of peripheral blood, coupled with a decrease in bactericidal functional reserve of monocytes prevailed in clinical manifestations of immune deficiency at bronchopulmonary diseases. Suppression of interferon genesis was combined with deviations of indicators of cellular and humoral immunity, and leukocyte production of tumor necrosis factor.

**Key words:** bronchopulmonary system, immune system, cytokines