

ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ МІСЦЕВОГО ЗАХИСТУ СЛИЗОВИХ ТА АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

О. І. ЛЕМКО, М. Л. ГАБОР, І. С. ЛЕМКО, Д. В. РЕШЕТАР

Науково-практичне об'єднання «Реабілітація», м. Ужгород

Важливе значення у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) має порушення місцевої захисної системи легень, у функціонуванні якої виділяють кілька ланок: мукоциліарний апарат; гуморальна ланка (імуноглобуліни, лізоцим, лактоферин, антипротеази тощо); клітинна ланка (альвеолярні макрофаги, нейтрофіли, лімфоцити тощо) [3, 6]. Серед факторів гуморальної ланки місцевого захисту значна роль належить імуноглобулінам (Ig), серед яких провідне значення має секреторний IgA (sIgA) [2]. Він виявляє найбільшу функціональну активність у проксимальних відділах респіраторного тракту, проявляючи противірусну й антимікробну дію [6]. В свою чергу, лактоферин та лізоцим є основними компонентами специфічних гранул нейтрофілів, що секретуються при активації цих клітин, беруть участь у регуляції фагоцитозу та запальної реакції [5]. Тому комплексне дослідження цих факторів, дає цінну інформацію про стан місцевого захисту слизових.

Для моніторингу запалення найбільш часто використовують дослідження мокротиння, яке отримують спонтанно чи індуковано та лаважну рідину з бронхів. Водночас, ведуться пошуки менш інвазивних методів, зростає інтерес до аналізу конденсату вологи видихуваного повітря (КВВП), як до простого безпечного та неінвазивного методу для отримання взірців секрету з нижніх відділів дихальних шляхів [4, 7].

За останні роки дуже активно вивчається роль оксиду азоту (NO), як одного із важливих регуляторних медіаторів дихальної системи, що через складний ланцюг біохімічних перетворень впливає на прояви бронхообструкції [1].

Метою нашої роботи було дослідження деяких особливостей місцевого захисту слизових дихальних шляхів та запального процесу у хворих на ХОЗЛ з урахуванням важкості перебігу захворювання.

Матеріали і методи дослідження. Було обстежено 75 хворих на ХОЗЛ віком від 23 до 65 років, які проходили клініко-функціональне і лабораторне обстеження в НПО «Реабілітація», з них 33 пацієнти з легким перебігом ХОЗЛ, а 42 хворі — з ХОЗЛ II ст. Крім того, проведено комплекс лабораторних обстежень в контрольній групі практично здорових осіб (16 чоловік).

Для характеристики місцевих механізмів захисту слизових вивчали: клітинний склад мокротиння; рівень секреторного IgA в слині та носових змивах методом імунодифузії по Манчіні з використанням моноспецифічної сироватки фірми "Мікрофлора" Московського НДІЕМ ім. Габричевського; вміст лізоциму в слині спектрофотометричним методом; рівень лактоферину в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-системи виробництва ЗАО "Вектор-Бест" (м.Новосибірськ); вміст стабільних метаболітів NO в КВВП та слині за методикою Green L. et al (1982); величину рН КВВП за допомогою рН-метра Mini-Digi OP-113 («Radelkis») за методикою Анаєва Е. Х. і співавт. (2005).

Результати та їх обговорення. Аналіз досліджуваних показників у хворих на ХОЗЛ I та II ст. виявив різнонаправлені зміни, які не завжди залежали від важкості захворювання (табл. 1). Як видно із таблиці 1, sIgA мав тенденцію до зниження у слині хворих на ХОЗЛ та був достовірно зниженим у носових змивах цих пацієнтів, перш за все, за рахунок пацієнтів з ХОЗЛ I ст. Проведено також аналіз індивідуальних коливань даного показника у кожного хворого (в межах норми, вище та нижче норми) (табл.2). У більшості хворих на ХОЗЛ I ст. sIgA слини був нижче норми (86,2%), а у 13,8% випадків — в межах норми. У носових змивах відсоток пацієнтів з низькими значеннями sIgA був ще більшим (92,6%), а високі значення sIgA взагалі не реєструвались, що вказує на первинне значення зниження місцевого протимікробного захисту в розвитку ХОЗЛ. На відміну від цього, серед пацієнтів із ХОЗЛ II ступеню третина з них у слині мала підвищені значення sIgA, а частка пацієнтів з низькими значеннями sIgA знижувалась до 54,5%. Тобто, з часом настає деяке компенсаторне підвищення sIgA слини. Водночас, з'явилися поодинокі пацієнти з високими значеннями sIgA у носових змивах (12,1%), однак частка хворих з низькими значеннями даного показника залишилась значною (84,8% випадків). Отже, дослідження носових змивів у даного контингенту пацієнтів, ймовірно, краще відображають процеси, що проходять у бронхіальному дереві і мають більшу діагностичну цінність.

Протилежні за направленістю зміни спостерігались в рівнях лізоциму слини (табл. 1.). У всіх обстежених хворих, особливо при ХОЗЛ I ступеню, встановлено достовірне підвищення рівню лізоциму, яке,

Таблиця 1. Деякі показники місцевого захисту у хворих на ХОЗЛ

Показники	Контрольна група (n = 16)	ХОЗЛ в цілому (n = 65)	ХОЗЛ I ст. (n = 32)	ХОЗЛ II ст. (n = 33)
slgA слини (мг/мл) P P1-2	1,69 ± 0,05	1,55 ± 0,1 ≤ 0,2	1,5 ± 0,12 ≤ 0,2	1,61 ± 0,08 ≤ 0,1
slgA носових змивів P P1-2	1,5 ± 0,03	1,31 ± 0,04 < 0,05	1,23 ± 0,1 < 0,05	1,4 ± 0,1 ≤ 0,3
лізоцим слини (мкг/мл) P	3,31 ± 0,31	5,5 ± 1,03 < 0,05	6,27 ± 1,4 < 0,05	5,0 ± 0,66 < 0,05
лактоферин (нг/мл) P	836,3 ± 93,1	1029,9 ± 84,9 ≤ 0,2	958,5 ± 144,2	1075,0 ± 155,4 ≤ 0,2

Примітка.

1. P – достовірність різниці показників хворих та контрольної групи;

2. P1-2 – достовірність різниці показників хворих на ХОЗЛ I ст. та ХОЗЛ II ст.

Таблиця 2. Коливання деяких показників місцевого захисту у хворих на ХОЗЛ

Коливання показників	ХОЗЛ в цілому		ХОЗЛ I ст.		ХОЗЛ II ст.	
	n	%	n	%	n	%
slgA (слина):	62	100	29	100	33	100
— в межах норми	8	12,9	4	13,8	4	12,2
— нижче норми	43	69,4	25	86,2	18	54,5
— вище норми	11	17,7	-	-	11	33,3
slgA (змиви):	60	100	27	100	33	100
— в межах норми	3	5	2	7,4	1	3,0
— нижче норми	54	90	25	92,6	28	84,8
— вище норми	3	5	—	—	4	12,1
Лізоцим:	64	100	31	100	33	100
— в межах норми	16	25,0	1	3,2	15	45,5
— нижче норми	22	34,4	15	48,4	7	21,2
— вище норми	26	40,6	15	48,4	11	33,3
Лактоферин:	65	100	32	100	33	100
— в межах норми	7	10,8	4	12,5	3	9,1
— нижче норми	27	41,5	14	43,8	13	39,4
— вище норми	31	47,7	14	43,8	17	51,5

ймовірно, направлене на компенсацію недостатку slgA. Однак, середні дані не відображають повністю дійсної картини. При аналізі індивідуальних коливань рівню лізоциму (табл. 2) видно, що у хворих на ХОЗЛ I ст. високі і знижені значення лізоциму зустрічались з однаковою частотою і тільки у одного пацієнта (3,2%) він був в межах норми. При ХОЗЛ II ст. значно зростає частка хворих (у 14,2 рази), у яких рівень лізоциму нормалізувався. Слід відмітити, що одночас-

не зниження рівнів slgA та лізоциму відмічено тільки у 15,4% обстежених незалежно від важкості захворювання, що, ймовірно, вказує на певне компенсаторне підвищення одного з цих показників при зниженні рівню іншого.

Цікаві зміни спостерігались і з боку лактоферину. За середніми даними рівень лактоферину сироватки крові мав тенденцію до підвищення переважно за рахунок хворих із ХОЗЛ II ступеню (табл. 1). Однак,

при аналізі його індивідуальних коливань (табл. 2) видно, що при легкому перебігу захворювання знижені та високі значення лактоферину зустрічаються з однаковою частотою (43,8%). При ХОЗЛ II ступеню дещо зростає частка пацієнтів з високим рівнем лактоферину (до 51,5% випадків) (табл. 2). Підвищені рівні цього білку можуть свідчити про включення механізмів захисту клітин і тканин організму в період значної активації імуніцитів і посилення продукції ними вільних радикалів [5].

Отже, для показників, які характеризують місцевий протибактеріальний захист слизових характерна значна варіабельність, ймовірно, направлена на компенсацію пригнічених факторів захисту, перш за все sIgA, суттєве зниження якого реєструвалось найбільш часто при ХОЗЛ I ст., що вказує на первинне значення зниження місцевого протимікробного захисту в розвитку ХОЗЛ.

Характерні особливості запального процесу у бронхах при ХОЗЛ найбільш наглядно видно за результатами цитологічного дослідження мокротиння (табл. 3).

Як видно із таблиці 3, у всіх обстежених хворих встановлено достовірне підвищення кількості нейтрофілів незалежно від важкості перебігу захворювання, яке поєднувалось із значним зменшенням частки альвеолярних макрофагів, що вказує на явне переважання мікрофагів над макрофагами, особливо при ХОЗЛ II ст. Крім того, слід підкреслити, що при аналізі індивідуальних коливань цих показників відмічено, що у всіх хворих вони були однонаправленими (табл. 4).

Відсоток лімфоцитів у мокротинні хворих на ХОЗЛ, вміст яких до певної міри характеризує хронізацію запального процесу, мав тенденцію до підвищення в основному за рахунок пацієнтів із ХОЗЛ II ст. (табл. 3). При ХОЗЛ I ступеню середні значення процентного вмісту лімфоцитів не відрізнялись від рівню контрольної групи практично здорових осіб. При аналізі індивідуальних коливань цього показника (табл.4) видно, що підвищений вміст лімфоцитів в мокротинні при ХОЗЛ II ступеню зустрічався у 69,6% випадків, а при ХОЗЛ I ступеню — тільки у 44,5% обстежених.

Неоднозначними були також зміни кількості еозинофілів мокротиння. За середніми значеннями встановлено достовірне їх підвищення порівняно з контролем, особливо при легкому перебігу захворювання (табл. 3), що вказує на активацію ефektorних клітин з інтенсивним виділенням біологічно активних речовин. При аналізі індивідуальних коливань даного показника видно, що при ХОЗЛ II ступеню, на відміну від легкого перебігу захворювання, майже у третини хворих кількість еозинофілів в мокротинні була зменшеною (табл. 4).

Співвідношення, розраховані між основними клітинами мокротиння, підтверджують високий ступінь активності запального процесу в бронхах у хворих на ХОЗЛ незалежно від важкості хвороби (табл. 3). Встановлено достовірне підвищення відношення нейтрофілів до всіх інших клітин (Нф/Кл) та достовірне зростання відношення нейтрофілів до альвеолярних макрофагів (Нф/АМ). Водночас слід відмітити зниження вираженості гуморальної

Таблиця 3. Характеристика цитограм мокротиння у хворих на ХОЗЛ

Показники	Контрольна група (n = 16)	ХОЗЛ в цілому (n = 38)	ХОЗЛ I ст. (n = 15)	ХОЗЛ II ст. (n = 23)
Нейтрофіли (%) P	27,8 ± 3,5	49,0 ± 1,88 < 0,001	49,0 ± 3,9 < 0,001	49,6 ± 1,9 < 0,001
Макрофаги (%) P P ₁₋₂	67,2 ± 3,6	33,4 ± 1,9 < 0,001	36,5 ± 3,8 < 0,001	30,2 ± 1,7 < 0,001 ≤ 0,2
Лімфоцити (%) P	3,5 ± 1,4	5,7 ± 0,43 ≤ 0,1	4,7 ± 0,7	6,7 ± 2,1 ≤ 0,1
Еозинофіли (%) P P ₁₋₂	1,5 ± 0,8	5,2 ± 0,49 < 0,01	6,1 ± 1,1 < 0,001	4,2 ± 0,52 < 0,01 ≤ 0,2
Нф/АМ P	0,41 ± 0,09	1,72 ± 0,2 < 0,001	1,55 ± 0,27 < 0,001	1,78 ± 0,14 < 0,001
Нф/Кл P	0,39 ± 0,18	1,05 ± 0,12 < 0,01	1,0 ± 0,17 < 0,02	1,06 ± 0,07 < 0,01
АМ+Лф/Кл P	2,41 ± 2,5	0,76 ± 0,08 < 0,001	0,78 ± 0,1 < 0,001	0,75 ± 0,07 < 0,001
Ео+Б/Нф+АМ P	0,015 ± 0,005	0,11 ± 0,02 < 0,001	0,1 ± 0,01 < 0,001	0,11 ± 0,03 < 0,001
Ео/Нф P	0,054 ± 0,01	0,2 ± 0,03 < 0,001	0,21 ± 0,03 < 0,001	0,2 ± 0,03 < 0,001

Таблиця 4. Коливання показників цитограми мокротиння у хворих на ХОЗЛ

Коливання показників	ХОЗЛ в цілому (n = 38)		ХОЗЛ I ст. (n = 15)		ХОЗЛ II ст. (n = 23)	
	n	%	n	%	n	%
Нейтрофіли — вище норми	38	100	15	100	23	100
Макрофаги — нижче норми	38	100	15	100	23	100
Лімфоцити — в межах норми	13	34,2	8	53,3	5	21,7
— нижче норми	2	5,3	—	—	2	8,7
— вище норми	23	60,5	7	46,7	16	69,6
Еозинофіли — в межах норми	5	13,2	5	33,3	—	—
— нижче норми	7	18,5	—	—	7	30,4
— вище норми	26	68,4	10	66,7	16	69,6

Таблиця 5. Вміст стабільних метаболітів NO у хворих на ХОЗЛ

Показники	Контрольна група (n = 13)	ХОЗЛ в цілому (n = 75)	ХОЗЛ I ст. (n = 33)	ХОЗЛ II ст. (n = 42)
Слина				
NO ₂ (мкмоль/л) P P ₁₋₂	16,9 ± 1,33	25,2 ± 1,25 < 0,001	27,5 ± 2,5 < 0,01	23,1 ± 1,87 < 0,01 < 0,05
NO ₃ (мкмоль/л) P P ₁₋₂	19,8 ± 2,71	27,3 ± 2,06 < 0,05	29,3 ± 2,83 < 0,05	23,1 ± 2,33 < 0,4 < 0,05
NO ₂ +NO ₃ (мкмоль/л) P P ₁₋₂	36,7 ± 3,13	51,9 ± 2,03 < 0,01	54,3 ± 4,08 < 0,01	47,0 ± 3,12 < 0,05 < 0,05
КВВП				
NO ₂ (мкмоль/л) P	14,1 ± 0,62	18,6 ± 0,80 < 0,01	19,3 ± 1,23 < 0,01	17,7 ± 0,99 < 0,05
NO ₃ (мкмоль/л) P	6,44 ± 0,33	11,6 ± 0,91 < 0,01	12,3 ± 1,27 < 0,001	10,9 ± 1,31 < 0,01
NO ₂ +NO ₃ (мкмоль/л) P P ₁₋₂	20,5 ± 0,85	29,9 ± 1,13 < 0,001	31,6 ± 1,51 < 0,001	28,1 ± 1,66 < 0,001 < 0,1
pH P P ₁₋₂	6,21 ± 0,22	6,04 ± 0,19	6,78 ± 0,19 < 0,1	5,03 ± 0,18 < 0,01 < 0,01

ланки запалення за зменшенням відношення суми еозинофілів та базофілів до суми нейтрофілів і альвеолярних макрофагів (Ео+Б/Нф+АМ) і відсутність вираженої алергізації за достовірним зниженням відношення еозинофілів до нейтрофілів (Ео/Нф). Ці зміни характеризують особливості неалергіч-

ного запального процесу в бронхіальному дереві при ХОЗЛ I та II ст.

Важливим показником активності запального процесу та регуляторних метаболічних порушень в цілому є NO, який визначають за вмістом його стабільних метаболітів (нітритів – NO₂ та нітратів – NO₃). У обстежених хворих

на ХОЗЛ було встановлено накопичення NO_2 та NO_3 як у слині, так і у КВВП (табл. 5).

достовірно вищі порівняно з контрольною групою як при дослідженні слини, так і в КВВП. Водночас слід відмітити, що у слині хворих на ХОЗЛ І ст. ці показники були достовірно вищими, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ ІІ ст., в той час як у КВВП — суттєвої різниці за важкістю хвороби не виявлено (табл. 5). Це підтверджує високу активність запального процесу в бронхах вже при легкому перебігу захворювання. Збільшення рівнів стабільних метаболітів NO в досліджуваних біологічних середовищах у хворих на ХОЗЛ можна пов'язати, з одного боку, з експресією NO -синтетази у відповідь на дію активних форм кисню, а з іншого — як захисну реакцію організму на запальні процеси в бронхолегеневій системі.

Інтегральним показником біохімічних процесів в КВВП, який відображає стан кислотно-лужного середовища дихальних шляхів, є зміни рН КВВП. Слід

відмітити, що у хворих на ХОЗЛ І ст. рівень рН КВВП (табл. 5) мав тенденцію до підвищення порівняно з таким у практично здорових осіб і був достовірно вищий порівняно з таким же при ХОЗЛ ІІ ст. Низький рівень рН КВВП у хворих на ХОЗЛ ІІ ст., можна пов'язати, з респіраторними симптомами (кашлем та бронхоспазмом), або ж — з кислотною аспірацією при гортанно-глоточному [8] та гастро-езофагальному рефлюксі [9, 10].

Таким чином, отримані результати досліджуваних показників місцевого захисту слизової бронхів та активності запального процесу в бронхіальному дереві хворих на ХОЗЛ свідчать про порушення балансу між факторами, що забезпечують протиінфекційний захист слизової бронхів і про високу активність запального процесу вже на початкових етапах розвитку захворювання і є основою для розробки патогенетичних методик комплексного лікування даної категорії пацієнтів.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Галаченко, А. А.* Современные представления о патогенезе хронических неспецифических заболеваний легких [Текст] / А. А. Галаченко // Укр. бальнеологічний журнал. — 2005. — № 3. — С. 24–32.
2. *Кайдашев, І. П.* Використання антигомотоксичних препаратів у комплексній терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень І–ІІ стадії [Текст] / І. П. Кайдашев, Д. М. Бойко, В. В. Горбатенко // Укр. пульмон. журнал. — 2006. — № 1. — С. 27–32.
3. *Перцева, Т. А.* Новые подходы в исследовании мукоцилиарного клиренса у пациентов с бронхолегочной патологией [Текст] / Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, Е. В. Гуржий // Укр. пульм. журнал. — 2005. — № 4. — С. 69–70.
4. *Тришина, С. В.* Кальций и фосфолипидный состав конденсата выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме у детей на фоне санаторного лечения [Текст] / С. В. Тришина // Вестник физиотерапии и курортологии. — 2005. — № 1. — С. 28–31.
5. *Чистякова, Г. Н.* Содержание белков острой фазы в динамике физиологически протекающей беременности [Текст] / Г. Н. Чистякова, И. А. Газиева, И. И. Ремизова // Клиническая диагностика. — 2006. — № 4. — С. 20–22.
6. *Юдіна, Я. В.* Запалення як патогенетична ланка хронічного обструктивного бронхіту [Текст] / Я. В. Юдіна // Нова медицина. — 2005. — № 5. — С. 60–62.
7. *Ячник, А. І.* Оксидантний стрес та стан стреслімітуючих механізмів у дихальних шляхах при загостренні бронхіальної астми, підходи до їх корекції [Текст] / А. І. Ячник, Г. П. Победьонна // Астма та алергія. — 2008. — № 1–2. — С. 54–60.
8. *Identification of laryngo-pharyngeal reflux and acid aspiration using exhaled breath condensate pH [Text] / S. Nom et al. // Eur. Respir. J. — 2005. — (suppl. 49). A3156.*
9. *Reduced pH and chloride levels in exhaled breath condensate of patients with chronic cough [Text] / A. Niimi et al. // Thorax. — 2004. — v. 59, № 7. — P. 608–612.*
10. *Utility of exhaled breath condensates in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review [Text] / R. M. Effros et al. // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2005. — v. 11. — P. 135–139.*

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕСТНОЙ ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТЫХ И АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКУЮ ОБСТРУКТИВНУЮ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

О. И. Лемко, М. Л. Габор, И. С. Лемко, Д. В. Решетар

Резюме

У больных с легким и средне-тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких исследованы некоторые показатели местной защиты слизистых, уровни стабильных метаболитов оксида азота в конденсате влаги выдыхаемого воздуха и цитограммы мокроты. Проанализированы особенности изменений исследуемых показателей в зависимости от тяжести заболевания.

SOME INDICES OF THE MUCOSAL LOCAL DEFENCE AND INFLAMMATORY ACTIVITY AT PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O. I. Lemko, M. L. Gabor, I. S. Lemko, D. V. Reshetar

Summary

Some indices of the mucosal local immune defense, levels of nitrogen oxide stable metabolites and sputum cytograms were studied at patients with mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. The peculiarities of investigated indices were analyzed depending of COPD severity.
