

УДК: 616.233-007.271-036.12:[612.017.]:616-008

Р. І. Ільницький, Д. В. Добрянський

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Шляхи оптимізації імунологічної корекції у разі загострення хронічного обструктивного захворювання легень

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, імунний статус, антигомотоксична терапія.

Останніми десятиліттями відбувається невпинне зростання захворюваності на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і смертності від нього, що зумовлено забрудненням довкілля, у тому числі — атмосферного повітря, широким поширенням куріння тютюну і старінням населення в розвинутих країнах світу [19].

Відомо, що в основі патогенної дії забрудненого повітря або тютюновим димом повітря лежить оксидантна агресія на слизову оболонку дихальних шляхів активними формами кисню, діоксидами азоту і сірки, іншими вільними радикалами, що призводить до активації перекисного окиснення ліпідів та пошкодження біологічних мембран [11], у тому числі імунокомпетентних клітин [4].

Стану імунологічної реактивності у хворих на ХОЗЛ приділяють увагу багато дослідників [5, 14, 20]. Виявлено, що розвиток і прогресування ХОЗЛ супроводжується пригніченням місцевого імунного захисту бронхіального дерева проти респіраторних вірусів і бактерій [14]. У нашому попередньому дослідженні були встановлені також системні порушення клітинного і гуморального імунітету у хворих із нетяжким загостренням ХОЗЛ [5].

Серед інфекційних збудників найбільшу патогенетичну роль у прогресуванні та загостренні захворювання відіграють *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* і *Streptococcus pneumoniae*, які викликають порушення діяльності мукоциліарного кліренсу, підвищення продукції густого слизового бронхіального секрету, локальне розщеплення імуноглобулінів, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів і альвеолярних макрофагів, збільшення вивільнення гістаміну та інших медіаторів запалення [1, 2].

Серед ендогенних факторів ризику найбільше значення мають спадково зумовлені особливості імунологічної реактивності. Відомо, що дефіцит IgA як селективний,

так і у поєднанні з дефіцитом IgG, визначає більшу схильність людини до інфікування респіраторними вірусами і ушкодження миготливого епітелію. У літературі описано випадки поєднання селективного дефіциту IgA із захворюваністю на ХОЗЛ у двох і навіть трьох поколіннях окремих сімей [20].

Сьогодні актуальним є своєчасне призначення пацієнтам на ХОЗЛ таких медикаментозних засобів, які б забезпечували активацію механізмів саморегуляції, адекватність імунної відповіді, покращення дренажної та бар'єрної функцій слизової оболонки бронхів.

До лікарських засобів із зазначеним механізмом дії можна віднести групу антигомотоксичних препаратів (АГТП), особливістю дії яких є вплив на основні патогенетичні ланки розвитку та прогресування захворювання [3, 7]. Важливими перевагами АГТП є висока клінічна ефективність і відсутність побічних ефектів, що дає право на їх широке практичне застосування при лікуванні внутрішніх хвороб, у тому числі органів дихання [7, 9, 17].

Лише поодинокі клінічні дослідження були присвячені застосуванню АГТП у лікуванні ХОЗЛ [10], зокрема наша попередня робота [4].

Проведені дослідження засвідчили, що у більшості випадків АГТП застосовували поряд із традиційними способами лікування запальних захворювань нижніх дихальних шляхів — антибіотиками, бронхолітиками, фізіотерапевтичними та реабілітаційними методами [10, 11, 17]. Проведення такої поєднаної терапії дозволило досягти кращих клінічних результатів, а в деяких випадках — зменшити дози токсичних медикаментів (наприклад, системних глюкокортикостероїдів у разі бронхіальної астми). Залишаються актуальними питання уточнення показань до поєднаного з алопатичними засобами застосування АГТП у разі загострення ХОЗЛ та вироблення оптимальних схем призначення.

Метою дослідження було визначення шляхів оптимізації імунологічної корекції у хворих із нетяжким загостренням ХОЗЛ.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 67 хворих на ХОЗЛ I–II стадії віком від 40 до 65 років, які поступили в пульмонологічне відділення КМКЛ №3 із нетяжким загостренням. Усі пацієнти – чоловіки, середній вік – $(52,5 \pm 4,5)$ року. Діагноз ХОЗЛ встановлювали на підставі даних клініко-рентгенологічних, лабораторних та функціональних обстежень згідно з наказом МОЗ України від 19.03.2007 р. №128. Дослідження легеневої вентиляції з реєстрацією кривої «потік–об'єм» форсованого видиху і проведенням стандартної бронходилатації за допомогою інгаляції 400 мкг салбутамолу здійснювали на апараті MasterScor (Німеччина). У дослідження не включали хворих з кровохарканням, гнійним ендобронхітом, лихоманкою з підвищенням температури тіла понад 38°C , тяжкою легеневою недостатністю, із показником об'єму форсованого видиху за першу хвилину (ОФВ₁) менше 30 % від належної величини.

Усі пацієнти були поділені на групи порівняння та клінічну, співставні за віком і клінічним перебігом хвороби. До групи порівняння увійшли 30 пацієнтів, які отримували стандартну терапію з використанням антибактеріальних препаратів (інгібітор захищений амінопеніцилін або

цефалоспорин третьої генерації упродовж 10 діб). Системні та інгаляційні кортикостероїди не призначали. Клінічну групу склали 37 пацієнтів, яким окрім стандартної терапії було призначено антигомотоксичні лікарські засоби у різних комбінаціях. Об'єм стандартної терапії у цих пацієнтів був таким самим, як у пацієнтів групи порівняння. У тих випадках, коли амбулаторно в період до госпіталізації пацієнти обох клінічних груп отримували β_2 -агоніст пролонгованої дії (сальметерол, формотерол) або антихолінергічний засіб (іпратропіум, тіотропіум), таку терапію продовжували на весь період спостереження у дозі, що відповідала тяжкості стану. Період лікування становив 3 тижні.

Контрольну групу склали 64 практично здорові чоловіки віком від 40 до 65 років.

Імунологічне обстеження хворих проводилося у перші 5 днів після госпіталізації, а також після закінчення 3-тижневого курсу лікування. Воно включало:

- загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули;
- кількісну оцінку Т- та В-ланок імунітету за допомогою непрямого імунофлюоресцентного методу з використанням моноклональних антитіл виробництва ЗАТ «Сорбент» (Москва, Інститут імунології РАМН) проти антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 та кінцевим підрахунком на люмінесцентному мікроскопі 200 клітин кожного фенотипу (на 1 хворого – 1000 клітин) [8];

Кількісна характеристика показників системного імунітету у хворих на ХОЗЛ в групі порівняння

Таблиця 1

Показник імунітету	Контрольна група (n = 64)	Група порівняння (n = 30)	
		До лікування	Після лікування
Кількість лімфоцитів, $10^9/\text{л}$	$2,41 \pm 0,23$	$1,99 \pm 0,75^*$	$1,98 \pm 0,76$
CD3 ⁺ -лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$1,59 \pm 0,17$	$1,03 \pm 0,49^*$	$0,84 \pm 0,42$
CD4 ⁺ -лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$0,86 \pm 0,04$	$0,59 \pm 0,34^*$	$0,48 \pm 0,24$
CD8 ⁺ -лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$0,52 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,31$	$0,36 \pm 0,22$
CD4 ⁺ -лімфоцити / CD8 ⁺ -лімфоцити	$1,81 \pm 0,19$	$2,05 \pm 1,41$	$1,51 \pm 0,85$
CD25 ⁺ -лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$0,59 \pm 0,06$	$0,77 \pm 0,37^*$	$0,57 \pm 0,30^{**}$
CD16 ⁺ -лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$0,46 \pm 0,05$	$0,29 \pm 0,12^*$	$0,31 \pm 0,12$
РБТЛ із ФГА, $10^9/\text{л}$	$1,68 \pm 0,18$	$1,49 \pm 0,63$	$1,31 \pm 0,55$
Спонтанна РБТЛ, $10^9/\text{л}$	$0,04 \pm 0,003$	$0,076 \pm 0,033^*$	$0,055 \pm 0,024^{**}$
CD22 ⁺ -лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$0,39 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,38^*$	$0,66 \pm 0,38$
IgG, г/л	$13,8 \pm 1,45$	$8,18 \pm 0,95^*$	$7,97 \pm 0,74$
IgA, г/л	$2,02 \pm 0,24$	$1,30 \pm 0,29^*$	$1,26 \pm 0,22$
IgM, г/л	$0,76 \pm 0,02$	$0,83 \pm 0,10$	$0,83 \pm 0,11$
ЦІК, ум. од.	$51,7 \pm 3,17$	$62,60 \pm 4,74^*$	$62,47 \pm 4,75$
ФІ, %	$69,8 \pm 7,2$	$51,68 \pm 15,32^*$	$50,32 \pm 18,30$
ФЧ	$6,5 \pm 0,6$	$7,01 \pm 3,19$	$6,70 \pm 3,50$

Примітки: * – різниця вірогідна порівняно з контролем, $p < 0,05$; ** – різниця вірогідна між показниками у хворих групи порівняння до і після лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 2
Кількісна характеристика клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на ХОЗЛ клінічної групи з ознаками тотального Т-клітинного та Т-хелперного імунodefіциту із низьким імунорегуляторним індексом (CD4⁺-лімфоцити / CD8⁺-лімфоцити)

Показник імунітету	Контрольна група (n = 64)	Клінічна група, підгрупа А (n = 19)
Кількість лімфоцитів, 10 ⁹ /л	2,41 ± 0,23	1,81 ± 0,15*
CD3 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,59 ± 0,17	1,06 ± 0,1*
CD4 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,86 ± 0,04	0,52 ± 0,07*
CD8 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,52 ± 0,03	0,54 ± 0,05
CD4 ⁺ -лімфоцити / CD8 ⁺ -лімфоцити	1,81 ± 0,19	1,03 ± 0,16*
CD25 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,59 ± 0,06	0,67 ± 0,07
CD16 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,46 ± 0,05	0,25 ± 0,02*
РБТЛ з ФГА, 10 ⁹ /л	1,68 ± 0,18	1,44 ± 0,12
Спонтанна РБТЛ, 10 ⁹ /л	0,04 ± 0,003	0,058 ± 0,005*
CD22 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,39 ± 0,04	0,61 ± 0,07*
IgG, г/л	13,8 ± 1,45	7,64 ± 0,2*
IgA, г/л	2,02 ± 0,24	1,50 ± 0,15
IgM, г/л	0,76 ± 0,02	0,76 ± 0,03
ЦІК, ум. од.	51,7 ± 3,17	61,9 ± 0,99*
ФІ, %	69,8 ± 7,2	68,2 ± 2,8
ФЧ	6,5 ± 0,6	8,2 ± 0,8

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з контролем, p < 0,05.

- вивчення функціональної активності Т-лімфоцитів за допомогою реакції бласттрансформації (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) (фірми Welcome Burroughs) морфологічним методом [6];

- вивчення функціональної активності В-лімфоцитів за продукцією сироваткових IgG, IgA, IgM [16];

- дослідження субпопуляції активованих Т-лімфоцитів [15];

- визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) середнього розміру в сироватці крові з використанням ПЕГ-6000 на мікроспектрофотометрі «Spocol-21» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм [13];

- вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів за ступенем поглинання часток латексу із обчисленням фагоцитарного індексу (ФІ) Гамбурга та фагоцитарного числа (ФЧ) Райта [8];

- визначення індивідуальної чутливості лімфоцитів кожного хворого до антигомотоксичного препарату *in vitro* – за відсотком активованих лімфоцитів;

- визначення вмісту (пкг/мл) інтерлейкіну-4 (IL-4) та фактора некрозу пухлин α (TNF-α) імуноферментним методом з використанням набору фірми ProCon (Росія) відповідно до інструкції виробника.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано на персональному комп'ютері за допомогою стандартного пакету функцій «MS Excel».

Результати та їх обговорення

Отримані результати висхідного (початкового) імунологічного дослідження хворих на ХОЗЛ представлено у таблицях 1–3.

Аналіз початкових результатів імунологічного дослідження показав, що у всіх хворих спостерігалися значні порушення імунної функції у клітинній та гуморальній ланках.

Спільними рисами імунологічних розладів у пацієнтів на ХОЗЛ були порушення у гуморальній ланці імунітету – зниження рівнів IgG та IgA поряд зі збільшенням кількості В-лімфоцитів (популяції CD22⁺-лімфоцитів), а також підвищення концентрації ЦІК середнього розміру у сироватці крові. Аналогічні результати були отримані нами у попередніх дослідженнях [4, 5], вони співпадають з літературними даними [20].

Спільними ознаками розладів клітинного імунітету для пацієнтів обох клінічних груп було виявлене вірогідне зниження загальної кількості лімфоцитів та субпопуляції CD3⁺-, CD4⁺-лімфоцитів. Проведений детальний аналіз висхідних показників Т-клітинного імунітету у хворих на ХОЗЛ засвідчив неоднорідність і різновекторність виявлених порушень, які були проаналізовані нами у попередніх дослідженнях [4, 5].

Найчастіше у пацієнтів на ХОЗЛ спостерігалися три типи порушень клітинної ланки імунітету:

Таблиця 3

Кількісна характеристика клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на ХОЗЛ клінічної групи з ознаками тотального Т-клітинного та переважно Т-супресорного імунодефіциту, з високим імунорегуляторним індексом (CD4⁺-лімфоцити / CD8⁺-лімфоцити)

Показник імунітету	Контрольна група (n = 64)	Клінічна група, підгрупа Б (n = 18)
Кількість лімфоцитів, 10 ⁹ /л	2,41 ± 0,23	1,77 ± 0,11*
CD3 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,59 ± 0,17	0,86 ± 0,12*
CD4 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,86 ± 0,04	0,52 ± 0,05*
CD8 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,52 ± 0,03	0,33 ± 0,07*
CD4 ⁺ -лімфоцити / CD8 ⁺ -лімфоцити	1,81 ± 0,19	2,38 ± 0,14*
CD25 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,59 ± 0,06	0,62 ± 0,09
CD16 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,46 ± 0,05	0,24 ± 0,01*
РБТЛ із ФГА, 10 ⁹ /л	1,68 ± 0,18	1,29 ± 0,14
Спонтанна РБТЛ, 10 ⁹ /л	0,04 ± 0,003	0,050 ± 0,002*
CD22 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,39 ± 0,04	0,76 ± 0,06*
IgG, г/л	13,8 ± 1,45	8,61 ± 0,16*
IgA, г/л	2,02 ± 0,24	1,32 ± 0,10*
IgM, г/л	0,76 ± 0,02	0,86 ± 0,03
ЦІК, ум. од.	51,7 ± 3,17	56,4 ± 1,0
ФІ, %)	69,8 ± 7,2	58,2 ± 1,9
ФЧ	6,5 ± 0,6	5,0 ± 0,8

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з контролем, p < 0,05.

- тотальний Т-клітинний імунодефіцит;
- переважно Т-хелперний імунодефіцит із низьким імунорегуляторним індексом;
- переважно Т-супресорний імунодефіцит із високим імунорегуляторним індексом.

Отримані результати можна пояснити різною направленістю імунної відповіді залежно від конкретних адаптаційно-приспосувальних можливостей організму в умовах тривалого надходження полутантів, прогресування бронхіальної обструкції та персистенції інфекційно-запального процесу в бронхіальному дереві.

На наступному етапі дослідження вирішено було поділити усіх обстежених пацієнтів клінічної групи на дві підгрупи. Критеріями відбору (стратифікації) були значення імунорегуляторного індексу та тип імунодефіциту. До підгрупи А увійшли 19 пацієнтів з переважно Т-хелперним та тотальним Т-клітинним імунодефіцитом при низькому імунорегуляторному індексі (у 95 % хворих – у межах 0,8–1,3). До підгрупи Б увійшли 18 пацієнтів з переважно Т-супресорним та тотальним Т-клітинним імунодефіцитом, із високим імунорегуляторним індексом (у 95 % хворих – у межах 2,1–2,6).

Висхідні результати імунологічного дослідження стали основою для визначення способу лікування загострення ХОЗЛ у пацієнтів клінічної групи. Для лікування було вибрано 5 імуноотропних АГТП – Лімфоміозот,

Галіум-Хеель, Траумель С, Ехінацея композитум С, Бронхаліс-Хеель. У всіх пацієнтів клінічної групи одночасно з висхідним імунологічним обстеженням визначалася індивідуальна чутливість лімфоцитів до вищезазначених препаратів *in vitro*, що обчислювалася у відсотках стимульованих лімфоцитів. Результати вказаного дослідження представлено в таблиці 4.

Таблиця 4

Чутливість лімфоцитів *in vitro* до АГТП у хворих на ХОЗЛ клінічної групи, %

Препарат	Підгрупа А (n = 19)	Підгрупа Б (n = 18)
Лімфоміозот	57,9 ± 3,7	30,1 ± 4,0
Галіум-Хеель	35,6 ± 5,6	58,1 ± 3,7
Траумель С	70,6 ± 4,8	69,5 ± 4,8
Ехінацея композитум С	67,3 ± 5,4	63,9 ± 5,7
Бронхаліс-Хеель	69,3 ± 5,7	62,8 ± 4,0

Відібрані АГТП включали у схему лікування лише при висхідних (початкових) значеннях індивідуальної чутливості *in vitro*, що дорівнювала 60 % або була вищою.

Таблиця 5

Середні величини показників клітинної ланки імунітету та функціональної активності імунокомпетентних клітин в контрольній та клінічній групах (М±м)

Показник імунітету	Контрольна група (n = 64)	Клінічна група (n = 37)			
		Підгрупа А (n = 19)		Підгрупа Б (n = 18)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кількість лімфоцитів, 10 ⁹ /л	2,41 ± 0,23	1,81 ± 0,15	2,16 ± 0,12	1,77 ± 0,11	1,69 ± 0,10
CD3 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,59 ± 0,17	1,06 ± 0,1	1,30 ± 0,07*	0,86 ± 0,12	1,20 ± 0,11*
CD4 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,86 ± 0,04	0,52 ± 0,07	0,80 ± 0,06*	0,52 ± 0,05	0,64 ± 0,05
CD8 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,52 ± 0,03	0,54 ± 0,05	0,50 ± 0,04	0,33 ± 0,07	0,56 ± 0,06*
CD4 ⁺ -лімфоцити / CD8 ⁺ -лімфоцити	1,81 ± 0,19	1,03 ± 0,16	1,82 ± 0,23*	2,38 ± 0,24	1,33 ± 0,13*
CD25 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,59 ± 0,06	0,67 ± 0,07	0,89 ± 0,08*	0,62 ± 0,09	0,82 ± 0,08
CD16 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,46 ± 0,05	0,25 ± 0,02	0,31 ± 0,02*	0,24 ± 0,01	0,26 ± 0,01
РБТЛ із ФГА, 10 ⁹ /л	1,68 ± 0,18	1,44 ± 0,12	1,76 ± 0,09*	1,29 ± 0,14	1,49 ± 0,11
Спонтанна РБТЛ, 10 ⁹ /л	0,04 ± 0,003	0,058 ± 0,005	0,050 ± 0,004	0,050 ± 0,002	0,033 ± 0,002*

Примітка: * – різниця показників до і після проведеного лікування достовірна, p < 0,05.

Таблиця 6

Кількісна характеристика гуморальної ланки імунітету та фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ХОЗЛ клінічної групи в динаміці лікування АГТП

Показник імунітету	Контрольна група (n = 64)	Клінічна група (n = 37)			
		Підгрупа А (n = 19)		Підгрупа Б (n = 18)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD22 ⁺ -лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,39 ± 0,04	0,61 ± 0,07	0,62 ± 0,06	0,76 ± 0,06	0,58 ± 0,05*
IgG, г/л	13,8 ± 1,45	7,64 ± 0,2	8,07 ± 0,23	8,61 ± 0,16	8,01 ± 0,12
IgA, г/л	2,02 ± 0,24	1,50 ± 0,15	1,30 ± 0,05	1,32 ± 0,10	1,18 ± 0,08
IgM, г/л	0,76 ± 0,02	0,76 ± 0,03	0,77 ± 0,03	0,86 ± 0,03	0,85 ± 0,04
ЦІК, ум. од.	51,7 ± 3,17	61,9 ± 0,99	61,4 ± 1,49	56,4 ± 1,0	58,9 ± 0,9
ФІ, (%)	69,8 ± 7,2	68,2 ± 2,8	64,3 ± 3,3	58,2 ± 1,9	71,6 ± 3,1*
ФЧ	6,5 ± 0,6	8,2 ± 0,8	7,9 ± 0,9	5,0 ± 0,8	5,1 ± 0,25

Примітка: * – різниця показників до і після проведеного лікування достовірна, p < 0,05.

Після визначення чутливості *in vitro* пацієнтам підгрупи А було призначено 4 АГТП – Лімфоміозот або Галіум-Хеель, залежно від кращої чутливості (по 10 крапель тричі на день сублінгвально), Траумель С (по 2,2 мл внутрішньом'язово тричі на тиждень), Ехінацея композитум С (по 2,2 мл внутрішньом'язово тричі на тиждень) та Бронхаліс-Хеель (по 1 таблетці тричі на день сублінгвально). Пацієнтам підгрупи Б після визначення чутливості *in vitro* призначалися 3 АГТП – Лімфоміозот або Галіум-Хель, залежно від кращої чутливості (по 10 крапель тричі на день сублінгвально), Траумель С (по 2,2 мл внутрішньом'язово тричі на тиждень) та Бронхаліс-Хеель (по 1 таблетці тричі на день сублінгвально). Вказані препарати у хворих обох підгруп застосовували упродовж трьох тижнів.

Після проведеного 3-тижневого лікування у хворих обох клінічних груп відмічалася позитивна динаміка клінічної симптоматики зі зменшенням інтенсивності задишки та кашлю, зменшенням гнійності та об'єму харкотиння, нормалізацією температури тіла, покращенням загального самопочуття, що призвело до відновлення працездатності або повернення того стану здоров'я, який був до загострення хвороби. Позитивна клінічна динаміка супроводжувалася покращенням показників легеневої вентиляції.

Динаміка показників імунологічної реактивності у хворих на ХОЗЛ у процесі лікування представлена в таблицях 1, 5, 6.

Аналіз динаміки імунологічних показників у хворих групи порівняння показав, що, незважаючи на проведе-

Таблиця 7

Концентрація TNF- α та IL-4 в крові хворих на ХОЗЛ клінічної групи в динаміці лікування АГТП

Вміст інтерлейкінів у крові, пг/мл	Контрольна група (n = 20)	Клінічна група (n = 37)			
		Підгрупа А (n = 19)		Підгрупа Б (n = 18)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
TNF- α	42,5 $\pm$ 2,3	87,4 $\pm$ 9,7	62,1 $\pm$ 4,3*	62,2 $\pm$ 3,0	43,9 $\pm$ 2,7*
IL-4	92,5 $\pm$ 2,6	326,8 $\pm$ 32,7	243,4 $\pm$ 34,6	227,8 $\pm$ 27,5	165,6 $\pm$ 21,3

Примітка: * – різниця показників до і після проведеного лікування достовірна, $p < 0,05$.

не лікування, покращення імунного статусу не спостерігалось. Відмічали вірогідне зменшення активності лімфоцитів (кількісної характеристики субпопуляції активованих Т-лімфоцитів та спонтанної РБТЛ), а також тенденцію до зменшення кількісної характеристики популяції CD3⁺- та субпопуляції CD4⁺- і CD8⁺-лімфоцитів.

У пацієнтів обох підгруп клінічної групи спостерігали покращення імунних показників з нормалізацією імунорегуляторного індексу. Так, у пацієнтів підгрупи А після проведеного лікування відмічалось статистично вірогідне збільшення загальної кількості лімфоцитів, популяції CD3⁺-, CD16⁺-лімфоцитів, активованих Т-лімфоцитів, проліферативної активності лімфоцитів (у РБТЛ із ФГА). Це свідчило про позитивну дію призначеного лікування на імунну відповідь організму. Внаслідок цього спостерігалось зменшення проявів Т-клітинного імунodefіциту, що супроводжувалось статистично вірогідною нормалізацією імунорегуляторного індексу.

У пацієнтів підгрупи Б спостерігалось покращення кількісної та функціональної характеристики найбільш ураженої Т-супресорної/цитотоксичної субпопуляції лімфоцитів. Після проведеного лікування відмічалось статистично вірогідне збільшення кількості популяції CD3⁺- та субпопуляції CD8⁺-лімфоцитів, що супроводжувалось нормалізацією імунорегуляторного індексу. Відмічалась також тенденція до покращення функціональної активності лімфоцитів – збільшення кількості активованих лімфоцитів і РБТЛ. Звертає на себе увагу також покращення фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих цієї підгрупи – статистично вірогідне збільшення ФІ при стабільному ФЧ.

Значно менше виражені зміни спостерігалися у гуморальній ланці імунітету пацієнтів обох підгруп клінічної групи, що було очікуваним результатом, враховуючи невеликий термін спостереження. Так, відмічали статистично вірогідне зменшення кількості В-клітин (популяції CD22⁺-лімфоцитів), що супроводжувалось тенденцією до зменшення вмісту IgA у сироватці крові.

В останнє десятиліття значний інтерес для розуміння регуляції порушень імунної відповіді у хворих на ХОЗЛ представляють наукові дослідження, присвячені інтерлейкінам. Одним з основних напрямів цих досліджень є з'ясування ролі цих цитокінів у реалізації імунної відповіді [12, 18]. Тому у ході дослідження було проведено

визначення вмісту IL-4 та TNF- α в сироватці крові пацієнтів клінічної групи (табл. 7).

У хворих із нетяжким загостренням ХОЗЛ спостерігалися високі висхідні концентрації TNF- α (прозапальний цитокін) та IL-4 (протизапальний цитокін), що значно перевищували рівень у здорових осіб. Цей результат був очікуваним і співпадав з літературними даними [12, 18]. Після проведеного лікування концентрація у крові TNF- α вірогідно зменшилася, що можна пояснити зниженням активності запального процесу у слизовій оболонці бронхіального дерева. Вказані зміни корелювали з динамікою клінічних симптомів та показниками імунологічної реактивності.

Динаміка концентрації у крові IL-4 вказувала на тенденцію до зменшення, але була статистично недостовірною, що потребує проведення додаткового дослідження.

Висновки

1. У хворих із нетяжким загостренням ХОЗЛ I–II стадії спостерігаються значні імунні порушення, спільними рисами яких є зниження вмісту IgG та IgA, підвищення концентрації ЦІК середнього розміру, кількості активованих Т-лімфоцитів у крові на фоні порушень Т-клітинної ланки імунітету різної спрямованості.

2. Серед основних розладів Т-клітинного імунітету можна виділити тотальний Т-клітинний імунodefіцит, переважно Т-хелперну та Т-супресорну імунну недостатність.

3. Виявлені типи імунних порушень та різна індивідуальна чутливість лімфоцитів *in vitro* до імунологічно-активних препаратів є підставою для проведення диференційованої імунологічної корекції у хворих із нетяжким загостренням ХОЗЛ. Критеріями призначення таких препаратів можуть бути величина імунорегуляторного індексу, що супроводжується відповідним типом імунологічних порушень, а також індивідуальна чутливість до препаратів *in vitro*. Медикаментозні засоби бажано включати у схему лікування лише при висхідних значеннях індивідуальної чутливості до них лімфоцитів пацієнтів *in vitro*, що є вищою за 60 %.

4. У хворих із низьким імунорегуляторним індексом, що зумовлений тотальним Т-клітинним або переважно Т-хелперним імунodefіцитом, після визначення чутливості *in vitro* ефективною виявилася тритижнева імунomodуюча терапія чотирма АГТП: Лімфоміозот (Галіум-хеель), Траумель С, Ехінацея композитум С та Бронхаліс-хеель.

5. У хворих із високим імунорегуляторним індексом, що зумовлений тотальним Т-клітинним або переважно Т-супресорним імунodefіцитом, після визначення чутливості *in vitro* ефективною виявилася тритижнева імунomodуюча терапія трьома АГТП: Лімфоміозот (Галіум-хеель), Траумель С та Бронхаліс-хеель.

6. Комбіновану антигомтоксичну терапію з диференційованим підходом до вибору препарату можна розглядати як патогенетичне доповнення стандартних методів лікування нетяжкого загострення ХОЗЛ.

Література

1. Дворецкий, Л. И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / Л. И. Дворецкий // Consilium Medicum. — 2001. — № 3 (12). — С. 587–595.
2. Дзюблик, А. Я. Обострение ХОЗЛ: современное состояние проблемы [Текст] / А. Я. Дзюблик, Т. А. Перцева // Укр. пульмон. журн. — 2009. — № 2. — С. 10.
3. Дудченко, Л. Ш. Гомотоксикология и антигомтоксическая терапия в современной медицине [Текст] / Л. Ш. Дудченко // Таврический медико-биологический вестник. — 2005. — Т. 8, № 2. — С. 100–104.
4. Ільницький, Р. І. Значення диференційованої антигомтоксичної терапії для відновлення слизової оболонки бронхів у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Р. І. Ільницький // Укр. терапевт. журн. — 2007. — № 4. — С. 31–40.
5. Ільницький, Р. І. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Р. І. Ільницький // Укр. пульмон. журн. — 2007. — № 2 (56). — С. 21–25.
6. Копелян, И. И. Разработка микромодификации культивирования клеток крови [Текст] / И. И. Копелян, М. П. Григорьева // Бюлл. экск. биол. и мед. — 1972. — № 9. — С. 119–122.
7. Костромина, В. П. Заболевания органов дыхания: взгляд на проблему с точки зрения гомотоксикологии и возможности антигомтоксической терапии в лечении заболеваний дыхательной системы [Текст] / В. П. Костромина, Л. Б. Ярошук // Укр. пульмон. журн. — 2006. — № 2 — С. 21–23.
8. Пердерий, В. Г. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений [Текст] / В. Г. Пердерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова, В. М. Земсков. — К.: Здоров'я, 1995. — 211 с.
9. Перцева, Т. А. Опыт использования антигомтоксических препаратов в лечении пациентов, страдающих хроническим бронхитом [Текст] / Т. А. Перцева, Е. В. Гуржий, Т. В. Киреева, Е. К. Саусь // Биологическая терапия. — 2005. — № 3. — С. 13–16.
10. Савченко, В. М. Использование комплексного антигомтоксического препарата Бронхаліс-Хеель на этапе восстановительного лечения хронической обструктивной болезни легких [Текст] / В. М. Савченко, Л. Ш. Дудченко, Л. П. Шубина // Биол. терапия. — 2005. — № 3. — С. 37–43.
11. Соодаева, С. К. Оксидантная и антиоксидантная системы при хронических обструктивных заболеваниях легких [Текст] / С. К. Соодаева // Хронические обструктивные болезни легких. — СПб.: Невский диалект, 1998. — С. 92–111.
12. Hackett, T. L. Dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine release during acute inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An ex vivo study [Text] / T. L. Hackett, R. Holloway, S. T. Holgate, J. A. Warner // Respiratory Research. — 2008. — Vol. 9, № 47. — P. 1–37.
13. Haskova, V. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethyleneglycol precipitation [Text] / V. Haskova [et al.] // Immunol. Forsch. — 1977. — № 4. — P. 399–486.
14. Herper-Owen, R. Virus and chlamidia isolation in COPD exacerbation [Text] / R. Herper-Owen // Eur. Resp. J. — Vol. 14, Suppl. 30, Oct. 1999. Abstracts. ERS. Annal. Congress. Madrid, Spain. October, 9–13, 1999. — P. 392.
15. Horowitz, S. The active rosette test in immunodeficiency diseases [Text] / S. Horowitz, T. Groshong, R. Albrecht // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1975. — Vol. 4, № 3. — P. 405–414.
16. Mancini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion [Text] / G. Mancini, A. O. Carbonara, J. F. Heremans // Immunochemistry. — 1965. — Vol. 2. — P. 235–254.
17. Matusiewicz, R. Traumeel S in the treatment of corticosteroid-dependent asthma [Text] / R. Matusiewicz // Biol. Med. — 1996. — № 3. — P. 107–112.
18. Mukhopadhyay, S. Role of TNF α in pulmonary pathophysiology [Text] / S. Mukhopadhyay, J. R. Hoidal, T. K. Mukherjee // Respiratory Research. — 2006. — Vol. 125, № 7. — P. 1465–1467.
19. Sherrill, D. L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. L. Sherrill, M. D. Lebowitz, B. Burrows // Clin. Chest. Med. — 1990. — Vol. 11. — P. 375–388.
20. Webb, Dr. Selective immunoglobulin A deficiency and chronic obstructive lung disease [Text] / Dr. Webb, J. J. Condent // Ann. Intern. Med. — 1974. — Vol. 80. — P. 618–621.

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Р. И. Ильницький, Д. В. Добрянский

Резюме. Приведены результаты иммунологического исследования крови 67 больных с нетяжелым обострением хронического обструктивного заболевания легких. Тридцати пациентам была назначена стандартная терапия, а 37 — наряду со стандартным лечением прием антигомтоксических препаратов (АГТП) в течение трех недель. С целью дифференцированного назначения АГТП вначале определили индивидуальную чувствительность лимфоцитов каждого больного *in vitro* к препаратам, а пациентов разделили на две группы в зависимости от исходного значения иммунорегуляторного индекса и типа Т-клеточных иммунных нарушений. В группе больных с преимущественно Т-хелперным и тотальным Т-клеточным иммунодефицитом с низким иммунорегуляторным индексом эффективной оказалась терапия четырьмя АГТП — Лимфоміозот или Галіум-Хеель, Траумель С, Эхинацея композитум С, Бронхаліс-Хеель. В группе больных с преимущественно Т-супресорным и тотальным Т-клеточным иммунодефицитом, которые сопровождались высоким иммунорегуляторным индексом, эффективной была противовоспалительная терапия тремя медикаментами: Лимфоміозот или Галіум-Хеель, Траумель С и Бронхаліс-Хеель.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, иммунный статус, антигомтоксическая терапия.

WAYS OF OPTIMIZATION OF IMMUNOLOGICAL CORRECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION

R. I. Ilnitskyi, D. V. Dobryanskyi

Summary. The results of immunological research are resulted in blood of 67 patients with mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. With the purpose of setting of the differentiated treatment defined the individual lymphocytes' sensitiveness *in vitro* of every patient to medicines, and patients were divided into two groups depending on the value of immunoregulatory index and type of T-cells immune violations. In the group of patients with mainly T-helper and total T-cells immunodeficiency, which was accompanied a low immunoregulatory index, therapy appeared effective by four homotoxicological medicines — Lymphomyosot or Galium-Heel, Traumeel S, Echinacea compositum S, Bronchalis-Heel. In the group of patients with mainly T-suppressor-cell and total T-cell immunodeficiency, which was accompanied a high immunoregulatory index, effective was anti-inflammatory therapy by three medicines: Lymphomyosot or Galium-Heel, Traumeel S and Bronchalis-Heel.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, status of immunity, antihomotoxic therapy.