

УДК: 616.24–007.272–036.12+615.825:612.015

О. М. Рекалова, О. Р. Панасюкова, К. Ф. Чернушенко, Ю. О. Матвієнко, С. Г. Ясир, М. Б. Сінгаєвський
ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутньою серцево-судинною патологією

Ключові слова: імунологічна реактивність, хронічне обструктивне захворювання легень, серцево-судинна патологія.

Кардіоваскулярна патологія є основною причиною смерті хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) легкої та середньотяжкої форм [29], і ризик такої смерті в них підвищений у 2–3 рази [19].

Формування різних форм супутньої патології у хворих на ХОЗЛ, зокрема серцево-судинної патології, м'язово-скелетних порушень, цукрового діабету та ін., останніми роками розглядають як можливі наслідки системного запального процесу, який супроводжує ХОЗЛ та сприяє генезу цих захворювань [2, 17, 20, 21].

На даний час вважають, що важливою причиною поєднання цих патологій, окрім куріння, хронічних вірусних інфекцій та гіпоксемії, може бути персистуюче системне запалення [23, 31]. Зокрема, С-реактивний білок, рівень якого підвищується при різних запальних процесах в організмі, в тому числі при ХОЗЛ, може активувати продукцію інших прозапальних факторів – цитокінів, комплементу, адгезію лейкоцитів до ендотелію та ін. [15]. Його рівень у крові вважають незалежним предиктором кардіоваскулярних захворювань і летальності.

Численні дослідження показали, що маркери запалення в організмі (сироваткові рівні високочутливого С-реактивного білка (hs-CRP), прозапальних цитокінів) у хворих на ХОЗЛ, в порівнянні з суб'єктами, що не мають ХОЗЛ, є вищими і, ймовірно, пов'язані зі смертністю у таких хворих [13, 20]. Встановлено, що багато інших маркерів запальних процесів, таких

як фібриноген, кількість лейкоцитів і тромбоцитів у крові, також пов'язані з активним курінням і зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) у хворих на ХОЗЛ [25].

Підвищення в крові вмісту циркулюючих CD8⁺-Т-клітин, інтерлейкінів (IL) 6, 8, 1β, фактора некрозу пухлин (TNF)-α, лейкоцитарних молекул адгезії (sICAM-1) [16, 28], Е-селектину та гострофазових білків, у тому числі С-реактивного білка, спостерігається у хворих на ХОЗЛ як при загостренні, так і під час ремісії захворювання [4, 7, 18, 24, 27]. Високий рівень прозапальних медіаторів та цитокінів може бути відображенням не лише активності й тяжкості перебігу бронхолегеневого патологічного процесу, але й свідчити про формування нових патогенетичних рис захворювання, які пов'язані з системним запальним процесом та розвитком супутньої патології, зокрема серцево-судинної [11].

Дійсно, у патогенезі серцево-судинних захворювань, які виникають на тлі формування атеросклеротичних бляшок, велику роль відіграють імунологічні фактори – прозапальні та протизапальні цитокіни, різноманітні імунні клітини на різних стадіях активації [14, 32]. Атеросклероз вважають місцевим хронічним запальним процесом з активацією NF-κB-гена та участю моноцитів (Мц)/макрофагів (різних фенотипів), дендритних клітин, лімфоцитів (Лф), ендотеліальних клітин, гладеньком'язових клітин судин, активація яких визначається (ініціюється, підтримується або зменшується) цитокінами. В організованій структурі

бляшок присутні пінисті макрофаги та Т-Лф на різних стадіях апоптозу (переважно Т-хелпери 1-го типу), які можуть продукувати цитокіни, чим підтримують запалення. Дослідження на лінійних лабораторних тваринах продемонструвало, що зменшення загального вмісту Лф сприяє суттєвій редукції атеросклеротичних бляшок [26].

У зв'язку з вищезазначеним прозапальні цитокіни (IL-2, IL-6, IL-12, інтерферону (INF)- γ) вважають проатерогенними, які можуть призводити до поширення місцевого запалення при атеросклерозі, а протизапальні (IL-4, IL-10, TGF- β) – антиатерогенними [26, 30]. Надмірна продукція INF та TNF може грати важливу роль у розриві бляшки через сприяння стоншенню судинної стінки, а також деякі інші механізми [33]. Вважають, що тяжкість атеросклерозу суттєво залежить від балансу Th1/Th2-факторів, а також ступеня активації Т-регуляторних клітин, які гальмують розвиток атеросклеротичних уражень.

Таким чином, поки залишається відкритим питання про особливості розвитку та прояви системного запалення у хворих на ХОЗЛ, його визначні риси та механізми загального впливу на органи та системи організму, зокрема серцево-судинну.

Метою роботи було оцінити клініко-імунологічні особливості перебігу ХОЗЛ у хворих залежно від наявності захворювань серцево-судинної системи (ішемічної хвороби серця та/або гіпертонічної хвороби).

Матеріали та методи дослідження

Було проведено клінічне, функціональне та імунологічне обстеження 65 хворих на ХОЗЛ в стадії загострення, які проходили стаціонарне лікування у пульмонологічних відділеннях Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Клінічний діагноз ХОЗЛ встановлювали відповідно до наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [1]. Серед обстежених було 42 (64,6 %) чоловіка і 24 (35,4 %) жінки, середній вік ($61,5 \pm 1,6$) року. Контрольну групу склали 25 практично здорових осіб – донорів крові без наявних ознак захворювань респіраторного тракту, серед яких було 10 чоловіків та 15 жінок, середній вік ($45,9 \pm 2,2$) року. Спірометричне обстеження хворих проводили з використанням апарату MicroLab (Велика Британія).

Залежно від наявності вищезазначених захворювань серцево-судинної системи обстежені хворі на ХОЗЛ були розподілені на 2 групи: в 1-шу групу увійшли 47 хворих (середній вік ($66,8 \pm 1,1$) року), в яких були діагностовані супутня ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба або їх поєднання; в 2-гу групу увійшли 18 пацієнтів (середній вік ($47,5 \pm 3,4$) року) без таких ознак.

Імунологічне обстеження складалося з методів оцінки системного імунітету у фазі загострення хвороби в перші дні стаціонарного лікування. Стан системного імунітету оцінювали за показниками, які

характеризували Т-, В- та фагоцитарну його ланки: визначали загальну кількість лейкоцитів периферійної крові (ПК) з підрахуванням відносного та абсолютного вмісту Лф, Мц, нейтрофільних гранулоцитів (НГ), еозинофілів. Функціональну активність Т-Лф характеризували за реакцією бластної трансформації Лф із фітогемаглютиніном (РБТЛ із ФГА) [10]. Стан В-системи імунітету оцінювали шляхом визначення концентрації імуноглобулінів (Ig) трьох основних класів (Ig A, M, G) у сироватці крові, рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦК) [5, 12, 22]. Функціональну активність фагоцитуючих клітин визначали за їх поглинальною здатністю часток латексу, розраховуючи показник фагоцитозу (ПФ) – відсоток клітин з частками латексу та фагоцитарне число (ФЧ) – середню кількість часток латексу в одній клітині; за рівнем кисеньзалежного метаболізму НГ та моноцитів ПК в тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ-тесті) та за цитохімічним показником (ЦХП).

За допомогою проточної лазерної цитометрії (проточний цитометр FACScan) з використанням мноклональних антитіл (Caltag laboratories, США) проводили фенотипування головних популяцій Лф за експресією ними диференційованих поверхневих антигенів: CD3+-Лф (пан-Т-клітини), CD4+-Лф (Т-хелпери/індуктори), CD8+-Лф (Т-супресори/кілери), CD19+-Лф (В-клітини) [9]. Також підраховували імунорегуляторний індекс (ІРІ) – співвідношення кількості CD4+-Лф до CD8+-Лф в ПК. Абсолютний вміст Лф, їх популяцій та субпопуляцій у ПК обчислювали з урахуванням вмісту лейкоцитів та підрахунком лейкограми в мазках, пофарбованих за Романовським–Гімзою [6].

У сироватці крові було визначено вміст прозапальних цитокінів (IL-8, TNF- α), Е-селектину, високочутливого С-реактивного білка (hsC-RP) та розчинної молекули адгезії sICAM-1. Вміст прозапальних цитокінів та запальних медіаторів у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційних тест-систем: TNF- α («Протеиновый контур», Росія), IL-8 («Цитокин», Росія), Е-селектин (Biomedica Gruppe, Австрія), sICAM-1 (Bender MedSystems, Австрія), hsC-RP (DA, США).

Зберігання результатів досліджень та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакету Microsoft Office Professional 2000 (ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297). При аналізі одержаних даних використовували параметричні (t-тест вірогідності Ст'юдента) або непараметричні (двовибірковий тест Уїлкоксона) статистичні методи [8]. Кореляційні зв'язки між вибірками обчислювали за допомогою методів параметричної кореляції Пірсона або непараметричної кореляції Спірмена. Перевірка наявності зв'язку між вибірками з якісними параметрами оцінювалась із застосуванням таблиць спряженості за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Обчислювання критеріальних

Таблиця 1

Клініко-функціональні відмінності хворих на ХОЗЛ залежно від наявності захворювань серцево-судинної системи (М ± m)

Показник	Групи хворих			p
	Загальна (n = 65)	1-ша (n = 47)	2-га (n = 18)	
Вік, років	61,5 ± 1,6	66,8 ± 1,1	47,5 ± 3,4	< 0,05
Чоловіків, абс. (%)	42 (64,6 %)	34 (72,3 %, ДІ 57,4–84,4 %)	8 (44,4 %, ДІ 21,5–69,2 %)	< 0,05
Курців, абс. (%)	31 (47,7 %)	27 (57,4 %, ДІ 42,2–71,7 %)	4 (22,2 %, ДІ 6,4–47,6 %)	< 0,05
Давність ХОЗЛ, років	15,4 ± 1,4	16,5 ± 1,7	12,1 ± 2,3	> 0,05
ОФВ ₁ (%)	45,1 ± 2,4	41,7 ± 2,6	54,0 ± 4,7	< 0,05
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, %	50,1 ± 1,7	47,5 ± 2,0	57,1 ± 2,3	< 0,05

значень та довірчих інтервалів (ДІ) проводилось при заданому рівні значимості $p \leq 0,05$. Були проаналізовані 83 кількісних і якісних ознаки, які характеризували клініко-анамнестичні, функціональні, імунологічні особливості перебігу ХОЗЛ у хворих.

Роботу виконано за кошти державного бюджету України.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що кількість серцево-судинних захворювань зростала у пацієнтів із ХОЗЛ з віком, і серед обстежених 65 осіб із ХОЗЛ вони визначались у 72,3 % хворих (табл. 1), що відповідало даним про загальну ураженість населення віком старше 60 років серцево-судинними захворюваннями [3]. Вік хворих 1-ї групи був більшим в середньому на 20 років, серед них було в 1,5 раза більше чоловіків, в 2 рази більше курців, ніж у групі хворих на ХОЗЛ, які не мали серцево-судинних захворювань, що свідчило про ймовірну участь куріння в їх формуванні. Різниця показників давності їх захворювання на ХОЗЛ не була статистично підтверджена, а показники їх функції зовнішнього дихання ОФВ₁ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ були нижчими, ніж у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$), що свідчило про тяжку та дуже тяжку ступінь бронхообструкції (ОФВ₁ < 50 % від належних) у цих хворих, більш тяжкий перебіг та швидке прогресування ХОЗЛ за наявності супутніх захворювань серцево-судинної системи.

За показниками гемограми кількість лейкоцитів ПК в загальній групі хворих на ХОЗЛ була вірогідно вищою за норму: $(9,4 \pm 0,5) \%$ проти $(5,9 \pm 0,2) \%$, $p < 0,05$, у здорових осіб. Це підвищення здійснювалось за рахунок Лф $(3,1 \pm 0,2 \text{ г/л}$ при нормі $2,1 \pm 0,1 \text{ г/л}$), НГ $(5,9 \pm 0,4 \text{ г/л}$ при нормі $3,6 \pm 0,2 \text{ г/л}$) та Мц ПК $(0,48 \pm 0,05 \text{ г/л}$, у донорів $- 0,21 \pm 0,03 \text{ г/л}$), абсолютна кількість яких була підвищеною, $p < 0,05$. При цьому відносний вміст Лф та НГ не відхилявся від норми, тоді як відносний вміст Мц зростав $(4,8 \pm 0,3 \%$ при нормі $3,8 \pm 0,4 \%$, $p < 0,05$).

Слід відзначити вірогідне зменшення відсоткового вмісту загального пулу Т-Лф, яке спостерігалось у загальній групі обстежених $(64,3 \pm 1,1) \%$ при нормі $(69,7 \pm 1,9) \%$, $p < 0,05$. Відсотковий вміст субпопуляцій Лф Т-хелперів/індукторів (CD4+) і Т-супресорів/цитотоксичних клітин (CD8+) суттєво не відрізнявся від контрольного.

З боку В-системи імунітету зміни характеризувались лише підвищенням відсоткового $(10,8 \pm 0,8 \%$, у донорів $- 9,3 \pm 0,8 \%$, $p < 0,05$) і абсолютного $(0,36 \pm 0,03 \text{ г/л}$, у донорів $- 0,21 \pm 0,03 \text{ г/л}$, $p < 0,05$) вмісту В-Лф (CD19+).

У хворих загальної групи функціональна активність НГ ПК була знижена за рахунок пригнічення їх поглинальної здатності по відношенню до часток полістиролового латексу (ПФ): $(50,8 \pm 1,6) \%$ у хворих проти $(66,6 \pm 2,4) \%$ у донорів крові ($p < 0,05$) та кисеньзалежного метаболізму (НСТ-тест): $(54,4 \pm 1,9) \%$ у пацієнтів проти $(64,2 \pm 3,1) \%$ в контролі, $p < 0,05$. В НГ була знижена продукція супероксидного аніону, що відображалось у вірогідному зниженні ЦХП до $(0,68 \pm 0,03) \text{ у. о.}$ при контрольних значеннях $(0,90 \pm 0,10) \text{ у. о.}$, $p < 0,05$. Навпаки, в іншій популяції фагоцитуючих клітин ПК – Мц, на тлі незміненої поглинальної здатності визначено вірогідне зниження інтенсивності метаболічних процесів в них (НСТ-тест $- (25,8 \pm 1,6) \%$ при нормі $(32,6 \pm 2,0) \%$, $p < 0,05$; і ЦХП $- (0,28 \pm 0,02) \text{ у. о.}$ при $(0,38 \pm 0,01) \text{ у. о.}$ в контролі, $p < 0,05$). Отримані дані свідчили про пригнічення фагоцитарної ланки системного імунітету при загостренні ХОЗЛ.

Наявність захворювань серцево-судинної системи, тільки виходячи з показників загальної гемограми, супроводжувалась у хворих на ХОЗЛ відмінностями (табл. 2), а саме вірогідно нижчою відносною кількістю Лф ПК за рахунок переважно CD3+-Лф, низькою функціональною активністю Т-Лф (в реакції РБТЛ з ФГА), а також вищою відносною та абсолютною кількістю НГ у ПК, деяких показників їх активності (ФЧ), що, можливо, було обумовлено не стільки наявністю серцево-судинних

Таблиця 2
Відмінності показників системного імунітету у хворих на ХОЗЛ залежно від наявності захворювань серцево-судинної системи (М ± m)

Показники ПК	Група донорів (n = 20)	Групи хворих		
		Загальна (n = 65)	1-ша (n = 47)	2-га (n = 18)
Лф (%)	34,5 ± 1,0	32,8 ± 1,5	30,6 ± 1,6*#	38,4 ± 3,0
НГ (%)	59,0 ± 1,2	57,8 ± 1,9	61,6 ± 2,0	48,2 ± 3,4*#
НГ (г/л)	3,6 ± 0,2	5,9 ± 0,4*	6,4 ± 0,5*#	4,6 ± 0,7
CD3+-Лф (%)	69,7 ± 1,5	65,9 ± 1,4	64,0 ± 1,7*#	70,9 ± 1,8
РБТЛ з ФГА (%)	55,8 ± 1,6	51,9 ± 1,6	49,0 ± 1,7*#	59,1 ± 2,9
Фагоцитарне число НГ (у. о.)	6,8 ± 0,3	5,6 ± 0,1*	5,9 ± 0,4	5,1 ± 0,1*#

Примітки: * різниця з показником групи здорових статистично значима (p < 0,05); # різниця відповідного показника в 1- та 2-й групах статистично значима (p < 0,05).

захворювань, скільки більш тяжким перебігом ХОЗЛ.

У обстежених хворих при загостренні ХОЗЛ були підвищені сироваткові рівні Е-селектину та hsCRP і не було визначено вірогідного підвищення рівня таких прозапальних речовин, як TNF-а, IL-8 та розчинної молекули адгезії sICAM-1 (табл. 3). В той же час тільки у хворих 1-ї групи визначалось вірогідне підвищення рівня IL-8 та hsCRP, причому тільки для останнього була підтверджена статистично значима відмінність від 2-ї групи, що, з одного боку, могло бути також пов'язаним з більш тяжким перебігом ХОЗЛ, але з іншого боку – підтверджувало, що рівень hsCRP міг бути маркером серцево-судинних захворювань у хворих на ХОЗЛ.

Оскільки хворі на ХОЗЛ 1- та 2-ї груп відрізнялись за віком та тяжкістю перебігу ХОЗЛ (ОФВ₁), з метою встановлення впливу цих факторів на імунологічні показники був проведений кореляційний аналіз одержаних даних.

Встановлено, що вік хворих мав позитивні кореляційні зв'язки з відсотком НГ в ПК (r = 0,26, p < 0,05) та їх активністю (ПФ НГ: r = 0,43; ФЧ НГ: r = 0,31;

НСТ НГ: r = 0,31; ЦХП НГ: r = 0,45; адгезивність НГ: r = 0,40, p < 0,05), а також активністю Мц ПК (ФЧ Мц: r = 0,46; НСТ Мц: r = 0,63; ЦХП Мц: r = 0,64, p < 0,05) та з Е-селектином (r = 0,26, p < 0,05). Негативний зв'язок був встановлений для показника сироваткового рівня ЦК (r = -0,65, p < 0,05). Отже, з віком у хворих на ХОЗЛ в ПК зростала кількість НГ та активність фагоцитів, що, ймовірно, було обумовлено зростанням тяжкості запалення в організмі – в легенях та, ймовірно, в судинах (проява системного запалення), про що свідчив позитивний зв'язок віку з рівнем Е-селектину. Одночасно з віком у хворих на ХОЗЛ в крові знижувалась концентрація ЦК, що, з одного боку, могло бути пов'язане з підвищенням активності фагоцитів ПК, а з іншого – змінами характеру запалення.

Не було одержано статистичного підтвердження зв'язку віку з hsC-RP (r = -0,04, p > 0,05), що свідчило про незалежність цього показника від віку, збільшення якого супроводжується прогресуванням ХОЗЛ.

Кореляційний аналіз зв'язків інтегрального показника функції легень (ОФВ₁), який корелював с віком хворих (r = -0,37, p < 0,05), показав, що ОФВ₁ прямо

Таблиця 3
Вміст прозапальних цитокинів та запальних медіаторів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ залежно від наявності захворювань серцево-судинної системи (М ± m)

Показники	Здорові особи (n = 25)	Групи хворих		
		Загальна (n = 65)	1-ша (n = 47)	2-га (n = 18)
TNF-а (пг/мл)	7,9 ± 0,8	15,4 ± 3,9	11,5 ± 2,9	25,7 ± 12,0
IL-8 (нг/мл)	45,0 ± 3,4	61,2 ± 21,7	62,4 ± 7,8*	57,9 ± 8,7
Е-селектин (нг/мл)	54,3 ± 7,1	119,8 ± 8,2*	118,3 ± 10,0*	123,8 ± 14,8*
sICAM-1 (нг/мл)	292,8 ± 24,2	336,7 ± 22,7	346,2 ± 26,3	308,0 ± 45,6
hsC-RP (мг/л)	1,8 ± 0,4	7,5 ± 1,1*	9,1 ± 1,4*#	2,9 ± 0,9

Примітки: * різниця з показником групи здорових статистично значима (p < 0,05); # різниця відповідного показника в 1- та 2-й групах статистично значима (p < 0,05).

корелював з відносною кількістю Лф ПК ($r = 0,33$, $p < 0,05$) та відсотком CD4+-Лф у ПК ($r = 0,26$, $p < 0,05$), зворотно корелював з відносною та абсолютною кількістю НГ ПК (відповідно $r = -0,32$, $r = -0,27$, $p < 0,05$), показниками функціональної активності Мц крові (джерело для формування альвеолярних макрофагів) (НСТ Мц: $r = -0,30$, ЦХП Мц: ($r = -0,33$, $p < 0,05$). При цьому також не було одержано статистичного підтвердження зв'язку ОФВ₁ з hsC-RP ($r = -0,05$, $p > 0,05$), що свідчить про відсутність зв'язку hsC-RP із прогресуванням ХОЗЛ. Отже, зростання бронхіальних обструктивних порушень (зменшення показника ОФВ₁) у хворих на ХОЗЛ супроводжувалось зменшенням кількості Лф та відсотка Т-хелперних клітин (CD4+) ПК та збільшенням кількості НГ ПК і функціональної активності Мц ПК, що віддзеркалювало їх участь у патогенезі бронхолегеневого запалення при ХОЗЛ [3].

Таким чином, аналіз вище перелічених показників показав, що наявність серцево-судинних захворювань у хворих на ХОЗЛ з виключенням впливу віку хворих та фактора тяжкості перебігу ХОЗЛ (за показником ОФВ₁) пов'язана з підвищенням рівня hsC-RP, високі рівні якого можна використовувати як маркер наявності серцево-судинних захворювань у хворих на ХОЗЛ.

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ серцево-судинні захворювання визначаються, переважно, в більш старшому віці (середній вік $66,8 \pm 1,1$ року), частіше у чоловіків (72,3 %) з позитивним статусом паління (57,4 %), на тлі вираженого падіння легеневої функції (ОФВ₁ $41,7 \pm 2,6$ %, ОФВ₁/ФЖЄЛ $47,5 \pm 2,0$ %).

2. Особливостями імунного статусу хворих на ХОЗЛ із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи є вірогідно нижчий відсоток Лф ПК, переважно за рахунок пан-Т-Лф (CD3+), низька функціональна активність Т-Лф (в реакції РБТЛ з ФГА), а також вища (в межах нормальних значень) абсолютна та відносна кількість НГ ПК, з підвищенням їх активності (ФЧ), а також підвищення рівня IL-8 і hsCRP в крові.

3. Зростання в крові кількості НГ та активності фагоцитів (НГ та Мц) у хворих на ХОЗЛ у зв'язку з віком та з падінням легеневої функції (ОФВ₁), ймовірно, обумовлено прогресуванням легеневого запального процесу внаслідок ХОЗЛ.

4. Маркером наявності серцево-судинних захворювань у хворих на ХОЗЛ може бути підвищений рівень hsCRP в крові ($9,1 \pm 1,4$ мг/л при загостренні ХОЗЛ), який потребує призначення відповідної тривалої терапії з метою профілактики гострих серцевих подій, особливо при легкому/середньої тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Список літератури

1. *Наказ МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р.* «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень»: [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://document.ua/pro-zatverdzhennja-ta-vprovadzhenja-mediko-tehnologichnih-d-doc166218.html>
2. *Перцева Т. О.* Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Н. А. Саніна // Укр. пульмонолог. журн. – 2012. – № 4. – С. 48–50.
3. *Поширеність основних факторів ризику у хворих після інфаркту міокарда* // І. М. Січкарук та ін. / Запороз. мед. журн. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 37–41.
4. *Еникеев, О. А.* Характер экспрессии цитокинов системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких легкой и средней степени тяжести в динамике обострения [Текст] / О. А. Еникеев // Мед. вестн. Башкиростана. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 43–45.
5. *Ивчик, Т. В.* К оценке диагностического и прогностического значения функциональной активности альвеолярных макрофагов у больных хроническим бронхитом [Текст] // Т. В. Ивчик / Клиника и лечение хронического бронхита. – Ленинград, 1981. – С. 40–44.
6. *Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии* / Под. ред. В. Г. Пинчука, Д. Ф. Глузмана. – К.: Наукова думка, 1990. – 229 с.
7. *Кароли, Н. А.* Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая патология [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клинист. – 2007. – № 1. – С. 13–19.
8. *Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2001. – 320 с.
9. *Применение проточной цитометрии для изучения функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов.* – М., 2001. – 53 с.
10. *Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекоменд.* – К., Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии, 1988. – 18 с.
11. *Уровень провоспалительных цитокинов в оценке активности воспалительного процесса при бронхолегочной патологии у детей* [Текст] / Я. С. Гушина [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 36–38.
12. *Хаитов, Р. А., Пинегин, Б. В.* Экологическая иммунология. – М.: ВНИРО, 1995. – 168 с.
13. *Association between C-reactive protein concentration and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis* [Text] / Y. Zhang [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2012. – Vol. 40, № 5. – P. 1629–1635.
14. *Autieri, M. V.* Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Networks in Atherosclerosis. Review [Text] // M. V. Autieri / ISRN Vascular Medicine. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–17.
15. *Bucova, M.* C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases. Topical review [Text] // M. Bucova, M. Bernadic, T. Buckingham / Bratisl. Lek. Listy. – 2008. – Vol. 109, N. 8. – P. 333–340.
16. *Chang, K.* Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / K. Chang // Eur. Respir. J. Suppl. – 2001. – № 34. – P. 50–59.
17. *Complex chronic comorbidities of COPD* [Text] / L. M. Fabbri [et al.] // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P. 204–212.
18. *Dahl, M.* C-reactive protein is a strong predictor of prognosis in COPD [Text] / M. Dahl // Respiratory Medicine. – 2007. – Vol. 3, № 4. – P. 122.
19. *Ernst P.* Cardiovascular morbidity and mortality in COPD [Text] // P. Ernst, S. Suissa / Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2640–2646.
20. *Fabbri, L. M.* From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? [Text] / L. M. Fabbri, K. F. Rabe // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 797–799.

21. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2015. www.goldcopd.org/.

22. *Goldberg, A. F.* Acid phosphatase activity in human blood cells [Text] // A. F. Goldberg, T. Barka / Nature. – 1962. – Vol. 195. – P. 297.

23. *Inflammatory Cytokines and Risk of Coronary Heart Disease.* New Prospective Study and Updated Meta-analysis [Text] // S. Kaptoge [et al.]. / Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, N. 9. – P. 578–589.

24. *Karadag, F.* The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease [Text] / F. Karadag, S. Kirdar, A. B. Karulc // European Journal of Internal Medicine. – 2008. – Vol. 19. – P. 104–108.

25. *Majo, J.* Lymphocyte population and apoptosis in the lung of smokers and their relation to emphysema [Text] / J. Majo, H. Ghezzi, M. G. Cosio // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 17. – P. 946–953.

26. *Mallat, Z.* Regulatory T cell responses: potential role in the control of atherosclerosis [Text] // Z. Mallat, H. Ait-Oufella, and A. Tedgui / Current Opinion in Lipidology. – 2005. – Vol. 16. – N. 5. – P. 518–524.

27. *Molecular Mechanisms of Inflammation During Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Text] / A. L. Kersul [et al.] // Arch. Bronconeumol. – 2011. – Vol. 47, № 4. – P. 176–183.

28. *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.

29. *Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study* [Text] // Rutten F. H. et al. // Br. Med. J. – 2005. – Vol. 331. – P. 1379.

30. *Schulte, S.* Genetically programmed biases in Th1 and Th2 immune responses modulate atherogenesis [Text] // S. Schulte, G. K. Sukhova, and P. Libby / American Journal of Pathology. – 2008. – Vol. 172. – N. 6. – P. 1500–1508.

31. *The cohorts at the Research Centre for Prevention and Health, formerly 'The Glostrup Population Studies'* [Text] // M. Osler, A. Linneberg, C. Glumer, T. Jorgensen / Int. J. Epidemiol. – 2011. – Vol. 40. – P. 602–610.

32. *The effects of total lymphocyte deficiency on the extent of atherosclerosis in apolipoprotein E-/- mice* [Text] // A. Daugherty, E. Pur'e, D. Delfel-Butteiger et al. / J. of Clinical Investigation. – 1997. – Vol. 100. – N. 6. – P. 1575–1580.

33. *Tissue factor in the pathogenesis of atherosclerosis* [Text] // M. B. Taubman, J. T. Fallon, A. D. Schecter et al. / Thrombosis and Haemostasis. – 1997. – Vol. 78. – N. 1. – P. 200–204.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Е. М. Рекалова, О. Р. Панасюкова, Е. Ф. Чернушенко, Ю. А. Матвиенко, С. Г. Ясырь, М. Б. Сингаевский

Резюме

Цель исследования: оценить клинико-иммунологические особенности течения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) у больных в зависимости от наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемической болезни сердца и/или гипертонической болезни).

Работа выполнена за счет госбюджета.

Материалы и методы: проведено клинико-функциональное и иммунологическое обследования 65 больных ХОЗЛ в стадии обострения. Среди обследованных – 64,6 % мужчин, 35,4 % женщин, средний возраст $61,5 \pm 1,6$ года. Контрольную группу составили 25 доноров крови, средний возраст $45,9 \pm 2,2$ года.

В периферической крови (ПК) определяли уровни провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF- α) и медиаторов воспаления (E-селектин, высокочувствительный C-реактивный протеин (hsC-RP), растворимые молекулы адгезии (sICAM-1)) методом ИФА. Клеточное звено иммунной системы оценивали по количеству лимфоцитов и их субпопуляций (методом двухцветной проточной лазерной цитометрии с использованием моноклональных антител к дифференцирующим антигенам CD3+, CD4+, CD8+, CD19+); функциональную активность T-лимфоцитов – в реакции бластной трансформации лимфоцитов с ФГА (РБТЛ с ФГА); состояние В-системы – с определением уровней иммуноглобулинов А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов; функциональную активность нейтрофилов и моноцитов – по уровню кислородзависимого метаболизма в НСТ-тесте и их способности поглощать частицы латекса.

Результаты. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология определялась у 72,3 % больных (1-я группа), чаще у мужчин (72,3 %) с положительным статусом курения (57,4 %) и сопровождалась достоверно более низкими показателями функции внешнего дыхания (ОФВ₁, $41,7 \pm 2,6$ %, ОФВ₁/ФЖЕЛ $47,5 \pm 2,0$ %) по сравнению с группой больных ХОЗЛ без сердечно-сосудистой патологии (2-я группа) (ОФВ₁, $54,0 \pm 4,7$ %, ОФВ₁/ФЖЕЛ $57,1 \pm 2,3$ %, $p < 0,05$). У больных 1-й группы определялось достоверно более низкое количество лимфоцитов ПК, в основном за счет CD3+ лимфоцитов ($64,0 \pm 1,7$ % против $70,9 \pm 1,8$ % во 2-й группе, у доноров – $69,7 \pm 1,5$ %), что сопровождалось угнетением их функциональной активности (РБТЛ с ФГА – $49,0 \pm 1,7$ %, $59,1 \pm 2,9$ %, $55,8 \pm 1,6$ % соответственно). Более высокое относительное и абсолютное содержание нейтрофильных гранулоцитов в ПК сопровождалось их более высокой активностью. Только у пациентов 1-й группы определялось достоверное повышение уровней IL-8, E-селектина и hsC-RP по сравнению с группой здоровых, и только hsC-RP статистически значимо отличался от такового во 2-й группе ($9,1 \pm 1,4$ мг/л против $2,9 \pm 0,9$ мг/л, $p < 0,05$, в контроле – $1,8 \pm 0,4$ мг/л) и не коррелировал с показателями возраста и ОФВ₁.

Выводы. У больных ХОЗЛ сердечно-сосудистая патология определяется преимущественно в более старшем возрасте, чаще у мужчин с положительным статусом курения, на фоне выраженного угнетения функции легких, и сопровождается лимфоопенией, снижением количества T-лимфоцитов (преимущественно CD3+) с угнетением их функциональной активности. Активация фагоцитов крови (нейтрофилов и моноцитов) связана с возрастом и снижением легочной функции, что, вероятно, обусловлено прогрессированием бронхолегочного воспалительного процесса вследствие ХОЗЛ. Маркером наличия сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОЗЛ может быть высокий уровень C-реактивного белка в сыворотке крови (в фазе обострения), что требует назначения соответствующей длительной терапии с целью профилактики острых сердечно-сосудистых событий, особенно при легком/средней тяжести течения ХОЗЛ.

Ключевые слова: иммунологическая реактивность, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистая патология.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2015, № 3

Е. М. Рекалова

д-р мед. наук

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

ул. Амосова, 10, Киев, 03680

тел.: +38(044) 275-42-22

e-mail: pulmonol@ifp.kiev.ua

THE FEATURES OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CONCOMITANT CARDIOVASCULAR DISEASE

E. M. Rekalova, O. R. Panasyukova, E. F. Chernushenko,
Y. A. Matvienko, S. G. Yassyr, M. B. Singaievskiy

Summary

The aim – to evaluate clinical and immunological features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in patients, depending on the presence of cardiovascular disease (coronary heart disease and / or hypertension).

This work was funded by the state budget.

Materials and Methods: A clinical, functional and immunological examination of 65 patients with COPD was investigated. Levels of pro-inflammatory cytokines (IL-8, TNF- α) and inflammatory mediators (E-selectin, high sensitive C-reactive protein – hsC-RP), soluble adhesion molecule – sICAM-1) were determined in the peripheral blood serum (PB) with ELISA. Cellular immunity was evaluated by the number of lymphocytes and their subsets (with two-color flow laser cytometry using monoclonal antibodies to differentiating antigens CD3+, CD4+, CD8+, CD19+); functional activity of T-lymphocytes – with blast transformations reaction of lymphocytes with PHA (RBTL with PHA); activity of B-lymphocytes – by study of serum immunoglobulin A, M, G levels; the functional activity of neutrophils and monocytes – by the level of oxygen-dependent metabolism in HCT-tests and their ability to absorb the latex particles.

Results. The presence of concomitant cardiovascular disease (CVD) (1 group) was determined in 72,3 % of patients, more frequently in men (72,3 %) with a positive smoking status (57,4 %) and was accompanied by significantly lower rates of respiratory function (FEV_1 41,7 \pm 2,6 %, FEV_1/FVC 47,5 \pm 2,0 %) compared with patients without CVD (2 group) (FEV_1 54,0 \pm 4,7 %, FEV_1/FVC 57,1 \pm 2,3 %, $p < 0,05$). In 1 group the significantly lower number of lymphocytes, mainly due to the CD3+ lymphocytes (64,0 \pm 1,7 % in 1 group,

70,9 \pm 1,8 % in 2 group, and 69,7 \pm 1,5 % in group of healthy), with inhibition of their functional activity (RBTL with PHA 49,0 \pm 1,7 % and 59,1 \pm 2,9 % and 55,8 \pm 1,6 % respectively). The higher absolute and percentage level of blood neutrophils consistent their higher functional activity. Only in patients of 1 group significant increase of the serum levels of IL-8, E-selectin and hsC-RP were determined. hsC-RP only significantly different compared with relatively 2 group (9,1 \pm 1,4 mg/l, 0,9 \pm 2,9 mg/l, $p < 0,05$, and 1,8 \pm 0,4 mg/l respectively) and did not correlate with patient's age and FEV_1 .

Conclusions. In patients with COPD cardiovascular disease is determined, primarily in older age, more common in men, with a positive smoking status, with significant a significant reduction in lung function and is accompanied by lymphopenia, a decrease of blood T-lymphocytes (predominantly CD3+) and their functional activity. Activation of blood phagocytes (monocytes and neutrofilotsitov) is associated with aging and a decrease in lung function that is probably due to progression of the COPD inflammatory process. The marker presence of cardiovascular disease in patients with COPD may be a high level of C-reactive protein in serum (in exacerbation of COPD), which requires the appointment of an appropriate long-term treatment to patients for the prevention of acute cardiovascular events, especially in mild/moderate severity of COPD.

Keywords: immunological reactivity, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2015, 3

E. M. Rekalova

Dr. med. sciences

SO «National Institute of phthiisology and pulmonology named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»

Amosova str., 10, Kiev, 03680

tel.: +38(044)275-42-22

e-mail: pulmonol@ijp.kiev.ua