

Р. І. Ільницький
**ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

Останніми десятиліттями відбувається невпинне зростання захворюваності і смертності від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), яке обумовлене забрудненням довкілля, у тому числі — атмосферного повітря, широким розповсюдженням паління тютюну і старінням населення в розвинутих країнах світу. Це захворювання є найчастішою причиною інвалідності і смертності серед усіх легеневих хвороб. За даними ВООЗ у світі нараховується понад 600 млн. хворих на ХОЗЛ. Щороку реєструється приблизно 2,7 млн. смертельних випадків, що дозволяє розцінювати ХОЗЛ як друге за поширеністю інфекційне захворювання у світі [9, 15] і четверте — у структурі смертності з тенденцією до її збільшення протягом найближчих десятиліть [5].

Відомо, що в основі патогенної дії забрудненого поллютантами 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 окислення ліпідів та пошкодження біологічних мембран [8], у тому числі — імунокомпетентних клітин [2].

Дослідженню імунологічної реактивності у хворих на ХОЗЛ присвячені лише окремі роботи [2, 3, 16], які не дають повної картини розвитку імунологічних порушень.

Добре відомо, що у хворих на ХОЗЛ відмічається пригнічення місцевого імунного захисту бронхіального дерева проти респіраторних вірусів і бактерій [5, 12]. Серед інфекційних збудників найбільшу патогенетичну роль у прогресуванні і загостренні захворювання відіграє *Haemophilus influenzae*, яка викликає порушення діяльності мукоциліарного кліренсу, підвищення продукції густого слизового секрету, локальне розщеплення імуноглобулінів, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів і альвеолярних макрофагів, збільшення вивільнення гістаміну та інших медіаторів запалення [1, 10].

Серед ендегенних факторів ризику найбільше значення має *спадкова схильність* до ХОЗЛ [4], у тому числі — спадково-обумовлені 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 ускладнення миготливого епітелію. В літературі описані випадки поєднання селективного дефіциту IgA з захворюваністю на ХОЗЛ у двох і навіть трьох поколіннях окремих сімей [16].

Метою дослідження було встановлення особливостей імунологічної реактивності у хворих на ХОЗЛ у процесі прогресування хвороби.

Матеріал та методи

Об'єктом дослідження були 84 хворих на ХОЗЛ віком від 40 до 65 років, які поступили в пульмонологічне відділення КМКЛ №3 з нетяжким загостренням. Усі особи — чоловічої статі. Середній вік обстежених — $(51,5 \pm 7,5)$

років. Діагноз ХОЗЛ встановлювався на підставі клініко-рентгенологічних, лабораторних та функціональних даних згідно з наказом МОЗ України №499 від 28.10.2003 року. Дослідження легеневої вентиляції з реєстрацією кривої "потік-об'єм" форсованого видиху і проведенням бронходилатаційного тесту здійснювалось на апараті MasterScop (Німеччина). У дослідження не включалися хворі з кровохарканням, гнійним ендобронхітом, лихоманкою з підвищенням температури тіла понад 38 °С, тяжкою легеневою недостатністю з ОФВ₁ менше 30 % від належної величини. Розподіл пацієнтів за стадіями ХОЗЛ проводився на підставі даних легеневої вентиляції у стабільному стані пацієнтів. Контрольну групу склали 64 практично здорові особи чоловічої статі віком від 40 до 60 років.

Усі пацієнти були поділені на 3 клінічні групи за стадіями захворювання відповідно до наказу МОЗ України №499 від 28.10.2003 року. I клінічну групу склали 29 хворих з 1-ою стадією захворювання, II клінічну групу — 37 пацієнтів з 2-ою стадією, III клінічну групу — 18 пацієнтів з 3-ою стадією.

Імунологічне обстеження хворих проводилося у перші 5 днів після госпіталізації і 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) [7];
- вивчення функціональної активності Т-лімфоцитів за допомогою реакції бласттрансформації (РБТЛ) з ФГА (фірми Welcome Burroughs) морфологічним методом [6];
- вивчення функціональної активності В-лімфоцитів за продукцією сироваткових IgG, IgA, IgM [14];
- дослідження субпопуляції активованих Т-лімфоцитів [13];
- визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) середнього розміру в сироватці крові з використанням ПЕГ-6000 на мікроспектрофотометрі "Specol-21" (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм [11];
- вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів за ступенем поглинання часток латексу із обчисленням фагоцитарного індексу (ФІ) Гамбурга та фагоцитарного числа (ФЧ) Райта [7].

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою стандартного пакету функцій "MS Excel".

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати дослідження хворих на ХОЗЛ відображені у таблицях 1 і 2.

Уже на першій стадії захворювання у осіб I клінічної групи спостерігалися значні порушення імунної функції у клітинній та гуморальній ланках — зниження загальної

Таблиця 1

Кількісна характеристика клітинної ланки імунітету (лімфоцити, їх субпопуляції та проліферативна активність) у хворих на ХОЗЛ

Групи обстежених	Кількість лімфоцитів ($10^9/л$)	CD3 ⁺ ($10^9/л$)	CD4 ⁺ ($10^9/л$)	CD8 ⁺ ($10^9/л$)	Tх/Тс	Такт. ($10^9/л$)	CD16 ⁺ ($10^9/л$)	РБТЛ($10^9/л$)	Спонтанна РБТЛ ($10^9/л$)
Контрольна група (n = 64)	2,41±0,23	1,59±0,17	0,86±0,04	0,52±0,03	1,81±0,19	0,59±0,06	0,46±0,05	1,68±0,18	0,04±0,003
I клінічна група (n = 29)	1,9±0,11	1,08±0,09	0,63±0,06	0,47±0,04	1,56±0,17	0,68±0,05	0,29±0,025	1,44±0,10	0,055±0,00-3
II клінічна група (n = 37)	2,22±0,14	1,34±0,11	0,86±0,07	0,49±0,05	2,14±0,17	0,93±0,09	0,3±0,017	1,75±0,12	0,06±0,005
III клінічна група (n = 18)	2,08±0,18	1,12±0,12	0,76±0,11	0,38±0,04	2,18±0,22	0,84±0,14	0,29±0,027	1,55±0,14	0,059±0,00-6
<i>P_{K/I}</i>	<0,05	<0,05	<0,05	нд	нд	нд	<0,05	нд	< 0,05
<i>P_{K/II}</i>	нд	нд	нд	нд	нд	<0,05	<0,05	нд	< 0,05
<i>P_{K/III}</i>	нд	<0,05	нд	<0,05	нд	нд	<0,05	нд	< 0,05
<i>P_{I/II}</i>	нд	нд	< 0,05	нд	< 0,05	< 0,05	нд	< 0,05	нд
<i>P_{II/III}</i>	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд

Примітка: нд — різниця недостовірна ($P>0,05$).

Таблиця 2

Кількісна характеристика гуморальної ланки імунітету та фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ХОЗЛ

Групи обстежених	CD22 ⁺ ($10^9/л$)	IgG (г/л)	IgA (г/л)	IgM (г/л)	ЦІК (одиниць екстинції)	ФІ (%)	ФЧ
Контрольна група (n = 64)	0,39±0,04	13,8±1,45	2,02±0,24	0,76±0,02	51,7±3,17	69,8±7,2	6,5±0,6
I клінічна група (n = 29)	0,64±0,05	7,69±0,29	1,28±0,06	0,81±0,03	61,7±0,83	66±1,74	6,97±0,68
II клінічна група (n = 37)	0,78±0,07	8,6±0,29	1,35±0,07	0,83±0,03	60,6±0,77	66,9±2,0	7,88±0,70
III клінічна група (n = 18)	0,72±0,09	8,35±0,17	1,23±0,07	0,85±0,04	60,6±1,26	64,1±2,5	6,23±0,71
<i>P_{K/I}</i>	< 0,05	< 0,05	< 0,05	нд	< 0,05	нд	нд
<i>P_{K/II}</i>	< 0,05	< 0,05	< 0,05	нд	< 0,05	нд	нд
<i>P_{K/III}</i>	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	нд	нд
<i>P_{I/II}</i>	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд
<i>P_{II/III}</i>	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд

Примітка: нд — різниця недостовірна ($P>0,05$).

кількості лімфоцитів та їх основних субпопуляцій (CD3⁺-, CD4⁺-, CD16⁺-лімфоцитів), зниження рівня IgG та IgA поряд із збільшенням кількості В-лімфоцитів (CD22⁺-лімфоцитів), підвищенням концентрації ЦІК середнього розміру у сироватці крові. Фагоцитарна активність нейтрофілів у хворих I клінічної групи суттєво не відрізнялася від аналогічних показників у осіб контрольної групи. Вказані зміни можна назвати помірним імунodefіцитом з переважним ураженням клітинної ланки. Аналогічні результати були отримані нами у попередніх дослідженнях [2, 3].

Треба сказати, що зміни з боку гуморальної ланки імунітету (кількості В-лімфоцитів, рівня IgG та IgA, ЦІК середнього розміру у сироватці крові) мали однакову спрямованість також у хворих II та III клінічних груп. Вказані результати співпадають з літературними даними [16]. Суттєвої різниці вказаних показників між досліджуваними клінічними групами не було. З прогресуванням

захворювання спостерігалось поступове підвищення рівня IgM у сироватці крові, що свідчить про включення швидкої реакції гуморального імунітету на патогенний чинник.

Фагоцитарна активність нейтрофілівних лейкоцитів найбільш суттєво знижувалась у хворих III клінічної групи, хоча виявлені зміни були статистично недостовірними.

Для нас виявилось несподіванкою, що у хворих II клінічної групи більшість досліджуваних показників клітинної ланки імунітету (кількість лімфоцитів та субпопуляцій CD3⁺- CD4⁺- CD8⁺-лімфоцитів) нібито покращились, що входило у протиріччя з патофізіологічними і клінічними даними. Більш детальний аналіз показників клітинного імунітету у хворих цієї групи засвідчив про неоднорідність і різновекторність виявлених порушень, які наведені у таблицях 3 і 4.

У 8 хворих цієї групи (21,6 %) спостерігалась гіперфункція/ гіперреактивність імунної системи із збільшен-

Таблиця 3

Кількісна характеристика клітинної ланки імунітету (лімфоцити, їх субпопуляції та проліферативна активність) у хворих на ХОЗЛ II клінічної групи

Групи обстежених	Кількість лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	CD3 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	CD4 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	CD8 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	Tх/Тс	Такт. ($10^9/\text{л}$)	CD16 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	РБТЛ ($10^9/\text{л}$)	Спонтанна РБТЛ ($10^9/\text{л}$)
II клінічна група (n = 37)	2,22±0,14	1,34±0,11	0,86±0,07	0,49±0,05	2,14±0,17	0,93±0,09	0,3±0,017	1,75±0,12	0,06±0,005
А — гіперфункція імунної системи (n = 8)	3,49±0,3	2,33±0,15	1,51±0,08	0,85±0,14	2,18±0,35	1,66±0,23	0,47±0,031	2,91±0,17	0,095±0,014
Б — тотальний імунодефіцит (n = 12)	1,65±0,06	0,74±0,06	0,49±0,05	0,25±0,04	2,37±0,06	0,54±0,07	0,23±0,008	1,11±0,06	0,045±0,003
В — хелперний дефіцит (n = 6)	2,05±0,17	1,23±0,08	0,62±0,06	0,61±0,06	1,08±0,16	0,68±0,12	0,28±0,027	1,61±0,08	0,059±0,005
Г — супресорний дефіцит (n = 6)	1,86±0,14	1,24±0,13	0,99±0,08	0,32±0,03	3,13±0,14	0,99±0,09	0,25±0,022	1,56±0,14	0,049±0,009
Д — інший імунодефіцит (n = 5)	2,2±0,06	1,42±0,09	0,85±0,03	0,57±0,08	1,59±0,2	0,97±0,06	0,3±0,004	1,86±0,09	0,061±0,001
P II/A	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	нд	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P II/Б	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	нд	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
P II/В	нд	нд	<0,05	нд	<0,05	нд	нд	нд	нд
P II/Г	нд	нд	нд	<0,05	<0,05	нд	нд	нд	нд
P II/Д	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд

Примітка: нд — різниця недостовірна ($P>0,05$).

Таблиця 4

Кількісна характеристика гуморальної ланки імунітету та фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ХОЗЛ II клінічної групи

Групи обстежених	CD22 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	IgG (г/л)	IgA (г/л)	IgM (г/л)	ЦІК (одиниць екстинції)	ФІ (%)	ФЧ
II клінічна група (n = 37)	0,78±0,07	8,6±0,29	1,35±0,07	0,83±0,03	60,6±0,77	66,9±2,0	7,88±0,70
А — гіперфункція імунної системи (n = 8)	1,33±0,15	7,96±0,31	1,38±0,07	0,81±0,06	61,1±1,3	69,8±3,9	9,04±1,08
Б — тотальний імунодефіцит (n = 12)	0,51±0,06	8,43±0,27	1,32±0,09	0,86±0,05	60,1±1,67	67,8±2,3	7,76±0,74
В — хелперний дефіцит (n = 6)	0,74±0,08	8,19±0,28	1,34±0,12	0,84±0,06	62,0±1,74	71,2±5,0	Немає даних
Г — супресорний дефіцит (n = 6)	0,69±0,14	8,64±0,65	1,16±0,14	0,83±0,07	61,5±2,13	70,3±4,7	Немає даних
Д — інший імунодефіцит (n = 5)	0,74±0,17	10,4±1,78	1,62±0,48	0,77±0,004	58,4±1,69	51,4±5,6	4,42±0,92
P II/A	<0,05	нд	нд	нд	нд	нд	нд
P II/Б	<0,05	нд	нд	нд	нд	нд	нд
P II/В	нд	нд	нд	нд	нд	нд	-
P II/Г	нд	нд	нд	нд	нд	нд	-
P II/Д	нд	нд	нд	<0,05	нд	<0,05	<0,05

Примітка: нд — різниця недостовірна ($P>0,05$).

ням кількості лімфоцитів, субпопуляцій CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-лімфоцитів, активованих Т-лімфоцитів, а також їх проліферативної активності. У всіх інших пацієнтів (29 хворих, 78,4 %) спостерігався імунний дефіцит у окремих чи усіх ланках. Так, у 6 пацієнтів (16,2 %) відмічалась недостатність переважно хелперної функції (кількості CD4⁺-лімфоцитів) із низьким імунорегуляторним індексом (співвідношення CD4⁺/CD8⁺), у 6 пацієнтів (16,2 %) — недостатність переважно супресорної функції (кількості

CD8⁺-лімфоцитів) із високим імунорегуляторним індексом, у 12 хворих (32,4 %) — тотальна недостатність клітинного імунітету (зниження кількості лімфоцитів, субпопуляцій CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-лімфоцитів, їх проліферативної активності), у 5 хворих (13,5 %) — переважне порушення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів. Отримані результати можна пояснити різною направленістю імунної відповіді в залежності від конкретних адаптаційно-приспосувальних можливостей

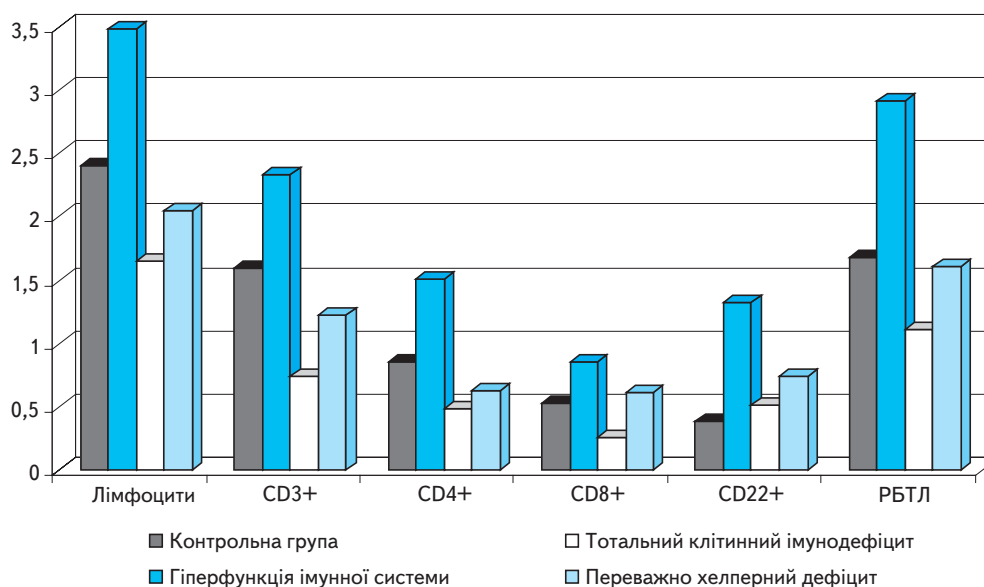


Рис. Типи імунних порушень у хворих II клінічної групи

організму в умовах тривалої дії етіологічних чинників, прогресування бронхіальної обструкції та персистивного запального процесу у бронхіальному дереві. Виявлені порушення клітинного імунітету з виділенням окремих типів імунологічних розладів у хворих II клінічної групи наведені на рисунку.

Обстеження хворих III клінічної групи засвідчило виснаження імунної відповіді з розвитком імунodefіциту у клітинній (зниження субпопуляцій CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺-лімфоцитів), гуморальній (зниження концентрації IgG та IgA у крові) та фагоцитарній ланках. Виявлені зміни супроводжувались збільшенням кількості активованих Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів, що свідчить про компенсаторну реакцію імунної системи.

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ спостерігаються імунологічні порушення уже на початкових стадіях розвитку хвороби.

2. Спільними рисами імунологічних порушень є зниження вмісту IgG та IgA, підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів середнього розміру, кількості активованих Т-лімфоцитів у крові на тлі різновекторних порушень клітинного імунітету.

3. Серед порушень клітинного імунітету можна виділити гіперфункцію/гіперреактивність імунної системи, тотальний клітинний імунodefіцит, переважно хелперну недостатність та переважно супресорну недостатність.

4. Виявлені імунологічні порушення є показаннями для проведення диференційованої імунологічної корекції в залежності від вихідного стану імунної системи.

ЛІТЕРАТУРА

- Дворецкий Л. И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких // Consilium Medicum. — 2001. — № 3 (12). — С. 587–595.
- Дудка П. Ф., Ільницький Р. І., Соколова Л. І. Жирнокислотний метаболізм та імунна відповідь при хронічному обструктивному захворюванні легень // Актуальні проблеми в клінічній медицині: матеріали науково-практичної конференції (м. Київ, 6 квітня 2006 р.). — Київ: Видавництво Діалог-Медіа, 2006. — С. 48–49.
- Дудка П. Ф., Ільницький Р. І., Соколова Л. І. Сучасні аспекти впливу фенспіриду на жирнокислотний метаболізм, імунологічну

реактивність та гемореологічний статус при хронічному обструктивному захворюванні легень // Лікарська справа. Врачебное дело. — 2005. — № 7. — С. 60–64.

- Ивчик Т. В., Кокосов А. Н., Янчина Е. Д. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. — 2003. — № 7. — С. 6–15.
- Кокосов А. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких у взрослых // Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей: Руководство / Под ред. А.Н. Кокосова. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2004. — С. 13–104.
- Копелян И. И., Григорьева М. П. Разработка микромодификации культивирования клеток крови // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1972. — № 9. — С. 119–122.
- Передерий В. Г., Земсков А. М., Бычкова Н. Г. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунологических нарушений. Киев: Здоров'я, 1995. — 211 с.
- Соодаева С. К. Окислительные и антиоксидантные системы при хронических обструктивных заболеваниях легких // Хронические обструктивные болезни легких. — Москва: БИНОМ; Санкт-Петербург: Невский диалект, 1998. — С. 92–111.
- Фещенко Ю. И., Яшина Л. А. Хронические обструктивные заболевания легких // Doctor. — 2004. — № 2. — С. 27–30.
- Яковлев С. В., Дворецкий Л. И., Суворов М. П. Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: выбор оптимального амбулаторного препарата. — Consilium Medicum. — 2002. — № 4. — С. 10–21.
- Haskova V., Kastik J., Riha L. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation // Z. Immunol. Forsch. — 1977. — Bd. 154, N. 4. — S. 399–486.
- Herper-Owen R. Virus and chlamidia isolation in COPD exacerbation // Eur. Resp. J. — Vol. 14, Suppl. 30, Oct. 1999. Abstracts. ERS. Annal. Congress. Madrid, Spain. October, 9–13, 1999. — P. 392.
- Horowitz S., Groshong T., Albrecht R. The active rosette test in immunodeficiency diseases // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1975. — Vol. 4, N 3. — P. 405–414.
- Mancini G., Carbonare A. O., Heremans J. H. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusions // Immunochemistry. — 1965. — Vol. 2, № 3. — P. 235–254.
- Sherrill D. L., Lebowitz M. D., Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Chest. Med. — 1990. — Vol. 11. — P. 375–388.
- Webb Dr., Condemt J. J. Selective immunoglobulin A deficiency and chronic obstructive lung disease // Ann. Intern. Med. — 1974. — Vol. 80. — P. 618–621.

**ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ
РЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ****Р. І. Ільницький***Резюме*

У статті наведені результати імунологічного обстеження 84 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у порівнянні з імунологічними показниками 64 здорових осіб. Встановлено, що імунологічні порушення спостерігаються уже на початкових стадіях хвороби. Спільними рисами виявлених порушень є зниження вмісту IgG та IgA, підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів середнього розміру, кількості активованих Т-лімфоцитів у крові на тлі розладів клітинного імунітету різної спрямованості. Серед останніх можна виділити гіперфункцію/гіперреактивність клітинної ланки імунітету, тотальний клітинний імунодефіцит, переважно хелперну недостатність та переважно супресорну недостатність.

**PECULIARITIES OF IMMUNE
RESPONSE IN PATIENTS WITH
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE****R. I. Ilnytskyi***Summary*

The article presents the results of immunological examination of 84 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in comparison with 64 healthy subjects. It was established that immunity disturbances already occurred in early stage of the disease. Common features of these disturbances were a decrease of IgG and IgA, increased concentration of circulating immune complexes of middle size and the number of activated T-lymphocytes on the background of different cell immunity disorders, e.g. hyperfunction/hyperresponsiveness of cellular immunity, total cell immunity deficiency, predominantly helpers failure and predominantly suppressors failure.