

**Е. М. Рекалова, О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан, Е. Ф. Чернушенко, Ю. А. Матвиенко,
И. В. Копосова, Ж. Б. Бегоулева, А. А. Канарский, Н. Н. Корбут**
**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ
ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ**

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

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) — самостоятельное заболевание, возникающее, как правило, после 40 лет, характеризующееся прогрессирующим воспалительным процессом, затрагивающим все структуры легочной ткани (bronхи, бронхиолы, альвеолы, легочные сосуды), приводящим к формированию бронхиальной обструкции и эмфиземе легких. Отмечаются различные фенотипические проявления ХОЗЛ, природа которых активно изучается [10]. По классическому определению в «Энциклопедическом словаре медицинских терминов» (1982), фенотип — это совокупность всех свойств и признаков особи на определенной стадии развития, сформировавшаяся в результате взаимодействия генотипа с окружающей средой [9]. Для больных ХОЗЛ Han M. K. и соавт. (2010) определяют фенотип как характерную черту или комбинацию таких черт, которые описывают различия между пациентами, связанные с клинически значимыми исходами (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть) [10]. Таким образом, фенотипы ХОЗЛ отражают определенные особенности пациентов, которые могут быть важными с точки зрения диагностики, лечения и прогноза заболевания [1]. О причинах и механизмах формирования фенотипов ХОЗЛ известно недостаточно, особенно на ранних этапах болезни [8]. Их изучение поможет понять глубинные процессы, связанные с патогенезом ХОЗЛ.

В 1966 году V. Burrows и соавт. [13] ввели термины «тип А ХОЗЛ» и «тип В ХОЗЛ», которые чуть позже Filleu G. F. и соавт. обозначили как соответственно эмфизематозный и бронхитический фенотипы хронической бронхиальной обструкции [11]. Эмфизематозный фенотип характеризуется кахексией, бочкообразной грудной клеткой, тахипноэ с сохранением естественного цвета кожных покровов («розовый пыхтельщик»). Для бронхитического фенотипа («синий отечник», или «кашляющий») свойственны развитие цианоза, периферических отеков, частые инфекционные обострения.

В исследовании Аверьянова А. В. и соавт. показано, что фенотипы ХОЗЛ не только различаются между собой в стадии хронической дыхательной недостаточности, но и имеют характерные признаки на всех этапах развития болезни [2]. Так, в группе с эмфизематозным фенотипом определен достоверно меньший индекс массы тела, более высокая степень одышки по шкале Борга, низкий объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и показатель отношения ОФВ₁ к

форсированной жизненной емкости легких, более низкая диффузионная способность легких и плотность ткани легких, достоверно чаще обнаруживаются бронхоэктазы — 33 % (у пациентов с бронхитическим фенотипом — в 9 % случаев).

Ногг J. C. и соавт. объясняют формирование описанных фенотипов ХОЗЛ разным уровнем поражения бронхиального дерева [12]. Преимущественное поражение мелких бронхов и бронхиол приводит к их обструкции с интенсивным отделением мокроты и фенотипом «кашляющего синего курильщика», а более дистальное поражение респираторных бронхиол и альвеолярных ходов с альвеолами чаще ассоциируется с эмфизематозной деструкцией (центрилобулярная эмфизема) и фенотипом «розового пыхтельщика».

Таким образом, понимание причин формирования различных фенотипов ХОЗЛ позволит адекватно оценить течение заболевания и помочь в выборе оптимальных терапевтических методов, что, в свою очередь, улучшит качество жизни больных и прогноз заболевания.

Целью исследования было изучение клинико-иммунологических характеристик различных фенотипов больных ХОЗЛ — эмфизематозного и бронхитического.

Материалы и методы

Обследовано 82 пациента с обострением ХОЗЛ, находившихся на лечении в Национальном институте фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины. Клинический диагноз ХОЗЛ был установлен соответственно Приказу МОЗ Украины № 128 от 19.03.2007 года [4].

Больных ХОЗЛ разделили на 2 группы по фенотипам — на основании жалоб, анамнеза, внешних данных.

К бронхитическому фенотипу (1 группа) отнесли больных, среди жалоб которых преобладали кашель с отделением мокроты, а внешне их можно было бы отнести к типу «кашляющего» человека без дефицита веса с частыми инфекционными обострениями заболевания. Эту группу составили 44 пациента (53,7 %), среди них мужчин было 21 (47,7 %), женщин — 23 (52,3 %); средний возраст — (54,9 ± 2,3) года.

К эмфизематозному фенотипу (2 группа) отнесли больных с жалобой на преобладание одышки, а внешне они были похожи на худого «розового пыхтельщика», надувающего щеки при форсированном выдохе. В эту группу вошли 38 больных (46,3 %), среди которых мужчин было 26 (68,4 %), женщин 12 (31,6 %); средний возраст — (63,4 ± 1,6) года.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей — доноров крови, среди которых было 9

мужчин и 11 женщин в возрасте от 19 до 67 лет (средний возраст — $35,3 \pm 1,8$ года).

Определяли общее количество лейкоцитов крови с подсчетом содержания лимфоцитов, моноцитов, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов в периферической крови и бронхоальвеолярном смыве (БАС), а также альвеолярных макрофагов (АМ) в БАС. Состояние системного (периферическая кровь) и местного (БАС) иммунитета оценивали по клеточным (показатели Т-, В-системы иммунитета, функциональная активность фагоцитов — моноцитов, нейтрофилоцитов и АМ) и гуморальным факторам (иммуноглобулины (Ig) классов А, М, G, циркулирующие иммунные комплексы — ЦИК). С помощью двухцветной проточной лазерной цитометрии ("FacsScan") с использованием моноклональных антител („Caltag laboratories", США) проводили фенотипирование главных популяций лимфоцитов: Т-клеток (CD3+, CD4+, CD8+, соотношение CD4+/CD8+ клеток) и В-лимфоцитов: (CD19+ клеток) [5]. Абсолютное содержание в крови популяций лимфоцитов вычислялось на основании подсчета общего количества лимфоцитов при микроскопии мазков крови. Пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на ФГА оценивалась в реакции бластообразования (РБТЛ) [7]. Состояние В-системы иммунитета оценивали также по уровням в сыворотке крови Ig А, М, G, ЦИК. Для оценки фагоцитарной активности клеток определяли их способность к поглощению частиц латекса, подсчитывая показатель фагоцитоза (количество фагоцитующих клеток) и фагоцитарное число (показатель активности каждой отдельной клетки). Определяли адгезивную [6] и бактерицидную способность фагоцитов (по уровню кислородзависимого метаболизма в НСТ-тесте и цитохимическому показателю — ЦХП) [7].

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами параметрической (t-тест Стьюдента для зависимых и независимых выборок) и непараметрической (двухвыборочный критерий Уилкоксона) статистики с помощью лицензионных программных продуктов, входящих в пакет Microsoft Office Professional 2000, лицензия Russian Academic OPEN No Level № 17016297 [3]. Все результаты представляли в виде n — количества обследованных больных в группе, среднееарифметического значения (M), его ошибки (m), а также в пропорциях и процентах с определением доверительного интервала (ДИ). За уровень статистической достоверности принимались значения показателя достоверности разницы между группами (p), равные/меньше 0,05. Проверка наличия связи между выборками с качественными показателями оценивалась с применением таблиц сопряженности с помощью критерия χ^2 Пирсона. Если анализируемые значения были меньше 5, использовался точный тест Фишера.

Результаты и обсуждение

По ряду клинико-анамнестических признаков группы не различались достоверно, в частности — по давности заболевания [$(12,3 \pm 2,7)$ лет и $(14,3 \pm 2,0)$ лет соответственно в 1 и 2 группах], статусу курения [17 человек (38,6 %, ДИ = 24,3-54,5) в 1-й и 20 больных

(52,6 %, ДИ = 35,8-69,0) — во 2-й группах], наличию сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца) [24 больных (54,5 %, ДИ = 38,8-69,6) в 1-й и 26 человек (68,4 %, ДИ = 51,3-82,5) — во 2-й группах], $p > 0,1$. При этом средний возраст больных с бронхитическим типом ХОЗЛ был меньше — $(54,9 \pm 2,3)$ лет, чем у «розовых пыхельщиков» — $(63,4 \pm 1,6)$ года, $p < 0,05$, что, вероятно, было связано с качественной трансформацией ХОЗЛ с возрастом в связи с усилением эмфизематозных изменений из-за прогрессирования болезни.

Было установлено, что больные с бронхитическим типом ХОЗЛ (1 группа) достоверно чаще лечились в стационаре на 1 и 2 стадиях болезни (61,4 % больных), тогда как лица с эмфизематозным типом (2 группа) госпитализировались чаще на 3 стадии ХОЗЛ (68,3 % случаев) (табл. 1).

При этом длительность обострения ХОЗЛ до поступления в стационар в 1 группе была достоверно больше ($1,8 \pm 0,2$) месяца, чем во 2 группе ($1,2 \pm 0,2$) месяца, $p < 0,05$, что свидетельствовало о большей тяжести обострения у больных 2 группы и подтверждалось более низкими значениями ОФВ₁ в этой группе ($40,2 \pm 3,7$) % против ($65,9 \pm 4,3$) % в 1 группе, $p < 0,05$.

При анализе данных иммунограммы (табл. 2) установлено, что у больных 1 группы были более выражены изменения в фагоцитарном звене системного иммунитета, что выражалось в достоверном снижении процента содержания в крови нейтрофилоцитов (относительно 2 группы и группы доноров), с уменьшением их функциональной активности (снижением адгезивных свойств относительно контроля) и более значительным падением бактерицидной функции нейтрофилоцитов и моноцитов (в НСТ-тесте — относительно 2 группы и группы доноров). В отличие от 1 группы, у больных 2 группы с эмфизематозным фенотипом отмечались более выраженные изменения в Т-клеточном (снижение функциональной активности Т-лимфоцитов в РБТЛ с ФГА) и В-клеточном (уменьшение относительно 2 группы и группы доноров концентрации сывороточных Ig М, Ig А) звеньях иммунной системы.

Таблица 1

Количество больных с разными стадиями ХОЗЛ в группах обследованных

Стадия ХОЗЛ (степень тяжести течения)	1 группа (n = 44)			2 группа (n = 38)		
	n	%	ДИ	n	%	ДИ
1 стадия (легкая)	8	18,2	8,2-32,7	2	5,3	0,6-17,7
2 стадия (средней тяжести)	19	43,2	28,3-59,0	5	13,2*	4,4-28,1
3 стадия (тяжелая)	11	25,0	13,2-40,3	26	68,3*	51,3-82,5
4 стадия (очень тяжелая)	6	13,6	5,2-27,4	5	13,2	4,4-28,1

* - различия показателей между группами больных статистически подтверждены ($p < 0,05$).

В обеих группах отмечалось выраженное снижение процента альвеолярных макрофагов в БАС и нейтрофильный характер воспаления с 20-40-кратным нарастанием количества нейтрофилов (табл. 3). Увеличение

процента эозинофилов в БАС также определялось в обеих группах, однако у больных 2 группы оно было в 4 раза более интенсивным, чем у больных 1 группы. Это сопровождалось у пациентов 2 группы достоверным снижением жизнеспособности альвеолярных макрофагов на фоне высокого уровня их кислород-зависимого метаболизма (НСТ-тест и ЦХП АМ), свидетельствующего об их повышенной (относительно 1 группы) функциональной активности.

Таблица 2

Особенности системного иммунитета у больных ХОЗЛ с различным фенотипом ($M \pm m$)

Показатели периферической крови	Здоровые (n = 20)	1 группа (n = 44)	2 группа (n = 38)
Т-система:			
РБТЛ с ФГА (%)	55,8 ± 1,6	56,1 ± 2,0	48,5 ± 1,7*^
В-система:			
Ig M (г/л)	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,1 ± 0,1*^
Ig A (г/л)	2,8 ± 0,1	2,8 ± 0,2	2,2 ± 0,1*^
Фагоцитарное звено:			
Нейтрофилы крови (%)	59,0 ± 1,2	51,9 ± 2,2*^	57,9 ± 2,1
Адгезия нейтрофилов (%)	57,4 ± 4,8	50,6 ± 3,8*	58,8 ± 2,4
НСТ-тест нейтрофилов (%)	64,2 ± 3,1	51,1 ± 2,2*^	57,6 ± 2,4
НСТ-тест моноцитов (усл.ед.)	32,6 ± 2,0	23,5 ± 1,8*^	29,0 ± 2,0

* — различия показателей между группами больных статистически подтверждены ($p < 0,05$), ^ — различия показателей между группой здоровых и больных статистически подтверждены ($p < 0,05$).

Таблица 3

Особенности местного иммунитета у больных ХОЗЛ с различным фенотипом ($M \pm m$)

Показатели бронхоальвеолярного смыва	Здоровые (n = 20)	1 группа (n = 12)	2 группа (n = 10)
Нейтрофилы (%)	1,3 ± 0,5	31,5 ± 6,8^	36,6 ± 16,2^
Эозинофилы (%)	0,8 ± 0,2	2,1 ± 0,9	8,3 ± 2,8*^
Альвеолярные макрофаги (АМ) (%)	87,5 ± 1,7	42,6 ± 5,1^	34,4 ± 9,2^
Жизнеспособность АМ (%)	74,1 ± 1,6	72,7 ± 2,9	53,3 ± 3,8*^
НСТ-тест АМ (%)	—	61,3 ± 3,8	74,4 ± 4,0*
ЦХП АМ (усл.ед.)	—	0,8 ± 0,1	1,1 ± 0,1*

* — различия показателей между группами больных статистически подтверждены ($p < 0,05$), ^ — различия показателей между группой здоровых и больных статистически подтверждены ($p < 0,05$).

Выводы

Бронхитический и эмфизематозный фенотипы ХОЗЛ значительно различаются по клинико-иммунологическим характеристикам, несмотря на сходные давность заболевания, статус курения, частоту сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, характер воспалительных изменений в бронхах (нейтрофильный характер воспаления и снижение процента альвеолярных макрофагов) у больных.

Бронхитический фенотип ХОЗЛ чаще отмечается у более молодых пациентов с ХОЗЛ на фоне менее тяжелых обострений (более высокая ОФВ₁) и сопровождается

более выраженными изменениями в фагоцитарном звене системного иммунитета (снижение процента содержания в крови нейтрофилов, уменьшение их функциональной активности со снижением адгезивных свойств и выраженным падением бактерицидной функции нейтрофилов и моноцитов в НСТ-тесте). В бронхиальном очаге воспаления умеренно повышено количество эозинофилов, жизнеспособность альвеолярных макрофагов сохранена. Эмфизематозный фенотип характерен для старших больных ХОЗЛ, сопровождается более тяжелыми обострениями со значительными обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания (снижение ОФВ₁) с выраженными изменениями в Т-клеточном (снижение функциональной активности Т-лимфоцитов в РБТЛ с ФГА) и В-клеточном (снижение уровней сывороточных Ig M, Ig A) звеньях иммунной системы, существенным увеличением количества эозинофилов в бронхах на фоне снижения жизнеспособности альвеолярных макрофагов при их относительно высокой функциональной активности.

Выявленные особенности могут помочь в выборе оптимальных терапевтических и иммунокорректирующих средств. Так в комплекс традиционной терапии больных с бронхитическим фенотипом ХОЗЛ целесообразно включение иммунологических препаратов, направленных на стимуляцию фагоцитарного звена иммунитета. При иммунокоррекции эмфизематозного фенотипа целесообразно включение иммуномодуляторов широкого спектра действия и, в связи с эозинофилией бронхиального содержимого, — кортикостероидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С. Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии [Электронный ресурс] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. — 2010. — № 1. — Режим доступа: <http://consilium-medicum.com/magazines/cm/pylmo/article/19967>
2. Аверьянов, А. В. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А. В. Аверьянов [и др.] // Терапевтический архив. — 2009. — № 3. — С. 9–14.
3. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич — Киев: Морион, 2000. — 320 с. — ISBN 966-7632-16-4.
4. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" // Київ — 2007. — 146 с.
5. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека [Текст]: методические рекомендации / Институт иммунологии МОЗ Российской Федерации. — Москва, 2001. — 53 с.
6. Тышко, Н. А. Определение адгезивной способности фагоцитирующих клеток при саркоидозе [Текст] // Н. А. Тышко, Т. И. Гавриленко // Клин. лаб. диагностика. — 1992. - № 7–8. — С. 25–27.
7. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения [Текст]: методические рекомендации / Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского. — Киев, 1988. — 18 с.
8. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А. Г. Чучалин [и др.] // Терапевтический архив. — 2009. — 3. — С. 9–15.
9. Энциклопедический словарь медицинских терминов (издание первое) / Под ред. Б.В. Петровского. — М.: «Советская энциклопедия», 1982. — В 3 томах.
10. COPD phenotypes: The future of COPD [Text] / M. K. Han [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. — 2010. — V. 182. — P. 598–604.
11. Chronic obstructive broncho-pulmonary disease: 11. Oxygen transport in two clinical types [Text] / G. F. Filleul, [et al.] // Am. J. Med. — 1968. — V. 44. — P. 26–28.

12. *The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease* [Text] / J. C. Hogg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350. — P. 2645–2653.
13. *Burrows, B. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago* [Text] / B. Burrows [et al.] // *Lancet.* — 1966. — V. 87. — P. 830–835.

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РІЗНИХ ФЕНОТИПІВ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

**О. М. Рекалова, О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан,
К. Ф. Чернушенко, Ю. А. Матвієнко, І. В. Копосова,
Ж. Б. Бегоулева, А. А. Канарский**

Резюме

З метою вивчення клініко-імунологічних характеристик бронхіального й емфізематозного фенотипів хворих на ХОЗЛ проведено клінічне, рентгенологічне, функціональне, бронхологічне та імунологічне обстеження 82 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ. Стан системного (периферична кров) і місцевого (бронхоальвеолярний змив) імунітету оцінювали за показниками Т-, В- і фагоцитарної ланок. Виявлені особливості бронхіального (менш важкі загострення із пригніченням фагоцитарної ланки системного імунітету) і емфізематозного фенотипів (більше зниження ОФВ₁ із пригніченням функціональної активності Т-лімфоцитів

крові, падіння рівнів сироваткових Іg М, Іg А, еозінофілія бронхіального вмісту, зниження життєздатності альвеолярних макрофагів при їх відносно високій функціональній активності), що може бути корисним при призначенні імуномодуючої терапії.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PHENOTYPES

**E. M. Rekalova, O. R. Panasyukova, L. P. Kadan,
E. F. Chernushenko, Yu. A. Matviienko, I. V. Kuposova,
Z. B. Begouleva, A. A. Kanarskyi**

Summary

We conducted clinical, radiological, functional, bronchological and immunological examination in 82 patients with acute exacerbation of COPD in order to evaluate the characteristics of patients' phenotypes. The systemic and local immune response was evaluated using the indices of T and B links of immunity and phagocytosis activity. A certain distinctive features of bronchitic phenotype (less severe exacerbations, depressed phagocytosis activity of systemic immunity) and emphysematous phenotype (decreased FEV₁, depressed T-lymphocytes activity, drop of serum IgM and A levels, eosinophilic bronchial secretions, diminished vital capacity of alveolar macrophages with their preserved activity) were revealed. These findings should be considered while administering immunomodulation treatment.