

Ільницький Р. І.
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Добрянський Д. В.
кандидат медичних наук,
доцент кафедри внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Кузьменко Н. М.
аспірант кафедри внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

ІМУНОЛОГІЧНІ РОЗЛАДИ У ХВОРИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Анотація: Стаття присвячена дослідженню імунологічної реактивності у 94 хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень у порівнянні з 64 практично здоровими особами аналогічного віку і статі. У хворих із загостренням ХОЗЛ спостерігаються значні порушення системного імунітету у клітинній та гуморальній ланках. Спільними рисами імунологічних порушень є зниження вмісту у крові IgG та IgA, підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів середнього розміру та кількості активованих Т-лімфоцитів. Серед порушень клітинного імунітету визначилися такі типи як гіперфункція/гіперреактивність Т-клітинної ланки, тотальний Т-клітинний імунодефіцит, переважно Т-хелперна імунна недостатність, переважно Т-супресорна імунна недостатність, порушення фагоцитарної активності нейтрофілів.

Аннотация: Статья посвящена исследованию иммунологической реактивности у 94 пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в сравнении со 64 практически здоровыми лицами аналогичного возраста и пола. Определено, что у больных с обострением ХОБЛ наблюдаются значительные нарушения системного иммунитета в клеточном и гуморальном звеньях. Общими чертами иммунологических нарушений были снижение содержания в крови IgG и IgA, повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов среднего размера, количества активированных Т-лимфоцитов. Среди нарушений клеточного иммунитета выделялись следующие типы расстройств: гиперфункция/ гиперреактивность Т-клеточного звена, тотальный Т-клеточный иммунодефицит, преимущественно Т-хелперная иммунная недостаточность, преимущественно Т-супрессорная иммунная недостаточность, нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов.

Summary: The article is dedicated to the research of immunological reactivity in 94 patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in comparison with 64 healthy individuals of the same age and gender. It was determined that in patients with COPD exacerbation are observed of significant disorders of systemic immunity in the cellular and humoral link. Common features of immunological disorders were a decrease in blood levels of IgG and IgA, an increase of the concentration of circulating immune complexes of medium size and the number of activated T-lymphocytes. Among the disorders of cellular immunity, the following types of disorders were distinguished: hyperfunction or hyperreactivity of the T-cell link, total T-cell immune deficiency, predominantly T-helper immune deficiency, predominantly T-suppressor immune deficiency, disturbances in the phagocytic activity of neutrophils.

У теперішній час спостерігається посилення негативного впливу на здоров'я людини двох факторів ризику. Темпи розповсюдження та інтенсивність паління тютюну не зменшуються, незважаючи на різні форми боротьби з цією шкідливою звичкою. Поряд з цим, внаслідок здебільшого неконтрольованого розвитку промисловості та поширення автомобільного транспорту в країнах, що розвиваються, відбувається зростання забруднення атмосферного повітря із збільшенням шкідливого впливу на органи дихання людини. Закономірним наслідком цих двох процесів є невпинне зростання захворюваності і смертності від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) упродовж усього періоду доказового спостереження [1, р. 5-14]. Ситуацію поглиблює збільшення частки осіб похилого та старечого віку у розвинутих країнах світу.

Стан системного та місцевого імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) здебільшого визначає частоту загострень захворювання упродовж поточного року та

прогностичну кількість загострень на наступний рік [2, р. 28]. На теперішній час встановлено, що загострення ХОЗЛ супроводжується пригніченням місцевого імунного захисту бронхіального дерева проти респіраторних вірусів і бактерій [3, р. 392].

Дослідженню імунологічної реактивності у хворих на ХОЗЛ присвячені окремі роботи, в яких відмічається, що домінуючим чинником загострення захворювання є респіраторна інфекція нижніх дихальних шляхів, яка викликає порушення діяльності мукоциліарного кліренсу, локальне розщеплення імуноглобулінів, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів і альвеолярних макрофагів, збільшення вивільнення гістаміну, серотоніну, прозапальних лейкотрієнів та інтерлейкінів, інших медіаторів запалення [4, с. 23-24].

Серед ендегенних факторів ризику найбільше значення має *спадкова схильність* до ХОЗЛ [5, р. 122]. 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. В лі-

тературі описані випадки поєднання селективного дефіциту IgA з захворюваністю на ХОЗЛ у двох і навіть трьох поколіннях окремих сімей [6, р. 618-620].

Метою дослідження було встановлення типів порушень системного імунітету у хворих із загостренням ХОЗЛ.

Матеріал та методи. Об'єктом дослідження були 94 хворих на ХОЗЛ чоловічої статі, які склали клінічну групу. Усі вони були госпіталізовані до пульмонологічного стаціонару з нетяжким загостренням. Середній вік обстежених склав $54,5 \pm 7,5$ років. Діагноз ХОЗЛ встановлювався на підставі клініко-рентгенологічних, лабораторних та спірометричних досліджень згідно до наказу МОЗ №555 від 27.06.2013 р. та GOLD 2020 Report [1; 7]. Контрольну групу склали 64 практично здорові особи чоловічої статі віком від 40 до 60 років.

Цитоімунофлюоресцентний аналіз використовували для визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові досліджуваних осіб, а саме – CD3⁺ лімфоцити (Т-клітини); CD4⁺ лімфоцити (Т-хелпери); CD8⁺ лімфоцити (Т-цитотоксичні лімфоцити/супресори); CD16⁺ лімфоцити (натуральні кілери), CD22⁺ лімфоцити (В-клітини), CD25⁺ лімфоцити, CD95⁺ лімфоцити (активовані, які експресують FAS-R) [8]. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали у реакції бластної трансформації лімфоцитів з мітогеном фітогемагглютиніном. Визначали фагоцитарну активність нейтрофілів та концентрацію середньомолекулярної фракції циркулюючих імунних комплексів [9]. Сироваткові імуноглобуліни типів G, A та M визначили за методом Mansini et al. [10].

Статистичний аналіз проводили стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Достовірність відмінностей між вибірками проводили з використанням t-критерію Ст'юдента. Одержані дані оброблялися на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA) та Statistica 6.1.478 (Stat Soft, USA). Вірогідними вважали зміни при ступені вірогідності $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих із загостренням ХОЗЛ спостерігалися значні порушення імунної функції у клітинній та гуморальній ланках – зниження загальної кількості лімфоцитів та їх основних субпопуляцій (CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺-лімфоцитів), зниження рівня IgG (до $7,69 \pm 0,29$ г/л у порівнянні з $13,8 \pm 1,45$ г/л у осіб контрольної групи, $p < 0,05$) та IgA (до $1,28 \pm 0,06$ г/л у порівнянні з $2,02 \pm 0,24$ г/л у осіб контрольної групи, $p < 0,05$) поряд із збільшенням кількості В-лімфоцитів (CD22⁺-лімфоцитів), підвищенням концентрації ЦІК середнього розміру у сироватці крові. Аналогічні результати були отримані нами у попередньому дослідженні [4, с. 24-25] та співпадають з літературними даними [6, р. 618-620].

Детальний аналіз показників клітинного імунітету у хворих на ХОЗЛ засвідчив неоднорідність виявлених порушень.

У 20 хворих клінічної групи (21,3% від усіх пацієнтів) спостерігалася гіперфункція/гіпер-

реактивність клітинної ланки імунної системи із збільшенням кількості лімфоцитів, субпопуляцій CD3⁺-лімфоцитів (до $(2,33 \pm 0,15) \times 10^9$ /л у порівнянні з $(1,59 \pm 0,17) \times 10^9$ /л у осіб контрольної групи, $p < 0,05$), CD4⁺-, CD8⁺-лімфоцитів, активованих Т-лімфоцитів. Вказані зміни супроводжувалися посиленням проліферативної активності Т-лімфоцитів.

У 16 пацієнтів (17% від усіх пацієнтів клінічної групи) відмічалася недостатність переважно Т-хелперної ланки клітинного імунітету (зниження кількості CD4⁺-лімфоцитів до $(0,62 \pm 0,06) \times 10^9$ /л у порівнянні з $(0,86 \pm 0,04) \times 10^9$ /л у осіб контрольної групи, $p < 0,05$). Вказані зміни супроводжувалися низьким імунорегуляторним індексом (співвідношення CD4⁺/CD8⁺).

У 15 пацієнтів (15,9% від усіх пацієнтів клінічної групи) спостерігалася недостатність переважно супресорної функції клітинного імунітету (зменшення кількості CD8⁺-лімфоцитів до $(0,32 \pm 0,03) \times 10^9$ /л у порівнянні з $(0,52 \pm 0,03) \times 10^9$ /л у осіб контрольної групи, $p < 0,05$). Вказані зміни у даній когорти пацієнтів супроводжувалися високим імунорегуляторним індексом.

У 27 хворих (28,7% від усіх пацієнтів клінічної групи) спостерігалася тотальна недостатність клітинного імунітету (зниження загальної кількості лімфоцитів, субпопуляцій CD3⁺-лімфоцитів (до $(0,74 \pm 0,06) \times 10^9$ /л у порівнянні з $(1,59 \pm 0,17) \times 10^9$ /л у осіб контрольної групи, $p < 0,05$), CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-лімфоцитів. Вказані зміни супроводжувалися зниженням проліферативної активності лімфоцитів.

У 10 хворих (10,6% від усіх пацієнтів клінічної групи) спостерігалася переважне порушення фагоцитарної активності нейтрофілів лейкоцитів.

Отримані результати можна пояснити різною направленістю імунологічних порушень в залежності від тривалості захворювання, ступеня бронхіальної обструкції, властивостей мікробіологічних збудників загострення захворювання.

Висновки:

1. У хворих із загостренням ХОЗЛ спостерігаються значні порушення системного імунітету у клітинній та гуморальній ланках.

2. Спільними рисами імунологічних порушень у більшості хворих 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 Т-клітинної ланки імунної системи, тотальний Т-клітинний імунодефіцит, переважно Т-хелперну імуно недостатність, переважно Т-супресорну імуно недостатність, порушення фагоцитарної активності нейтрофілів.

4. Виявлені імунологічні порушення у хворих із загостренням ХОЗЛ є підставою для проведення диференційованої імунологічної корекції в залежності від стану імунологічної реактивності.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2020 report, 125 p. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.goldcopd.org>.
2. Eklof J, Sorensen R, Ingebrigtsen TS, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cohort study of 22053 patients // *Clin Microbiol Infect*, 2019.
3. 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.
4. Ільницький Р. І. Імунологічна реактивність та корекція її порушень біологічними препаратами у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень // Лікарська справа. Врacheбное дело. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterization of COPD heterogeneity in ECLIPSE cohort // *Respir Res* 2010; 11:122.
5. Webb, Dr. Selective immunoglobulin A deficiency and chronic obstructive lung disease [Text] / Dr. Webb, J. J. Condemt // *Ann. Intern. Med.* – 1974. – Vol. 80. – P. 618-621.
6. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 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.htm>.
7. Передерий, В. Г. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунологических нарушений / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова. – К.: Здоров'я, 1995. – 211 с.
8. Haškova, V. Simple method of circulating immune complex detection in human serum by polyethylene glycol precipitation [Text] / V. Haškova, J. Kastik, L. Riha // *Z. Immunol. Forsch.* – 1977. – Bd. 154, N. 4. – S. 399-486.
9. Mancini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusions [Text] / G. Mancini [et al.] // *Immunochemistry*. – 1965. – Vol. 2, № 3. – P. 235-254.