

УДК: 612.017:615.834:615.83+615.34:547:616.24

ЗМІНИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ, ЗА ДОПОМОГОЮ РОНКОЛЕЙКІНУ ТА НВЧ ТЕРАПІЇ

НАЗАРЕНКО О. П.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.
«Клініка імунології та алергології «Форпост»

Вступ. За останні роки спостерігається відчутне підвищення хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ). Аналіз даних по Україні показує, що смертність від ХОЗЛ у 34 рази вища, ніж від бронхіальної астми, а лікарняна летальність у 9 разів. Розповсюдженість ХОЗЛ переважає у людей після 40 років, зростаючи з віком.[1]

Ведуча роль в хронізації запального процесу в бронхо-легеневій системі належить імунологічним порушенням. Формуванню дисфункцій в імунній системі, при хронічному обструктивному захворюванні легень сприяє тривала персистенція бактеріальних, вірусних та паразитарних збудників. Тривала токсична дія цих агентів приводить до падіння функціональної активності імункомпетентних клітин, порушення імунної відповіді та хронізації патологічного процесу. Імунологічні і особливо імунопатологічні порушення, підвищують рівень медіаторів, дія яких веде до набряку слизової оболонки, пошкодження клітин крові, оточуючих тканин, подразнення не-

рвових кінцівок, послаблює β -адренорецептори, активує α -адренорецептори та холінорецептори, розташованих на мембранах клітин [4,5].

В патогенезі ХОЗЛ провідну роль відіграють порушення в різних ланках імунної системи. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень виявляється зниження функції клітинного імунітету: зниження CD3-лімфоцитів, дисфункція CD-8 та CD-4 [7,8]. Спостерігається порушення цитокінового профілю: продукція цитокіну ІЛ-2 пригнічується, при збереженні рецепції, вміст інших прозапальних цитокінів підвищується (зокрема ІЛ-1 β та TNF α) та спостерігається дисфункція регуляторних цитокінів, а саме ІЛ-4 та ІЛ-6 [3,6].

В гуморальній ланці відмічається підвищення вмісту загальних ІgM та ІgE, недостатність ІgA у сироватці крові та підвищення або зниження секреторного ІgA у слині.

В стандарті Європейського респіраторного товариства наводиться класифікація факторів ризику розвитку ХОЗЛ [4,8].

Таблиця 1

Фактори ризику розвитку ХОЗЛ

Факторы ризику ХОЗЛ		
Імовірність значення факторів	Зовнішні фактори	Внутрішні фактори
Встановлена	Тютюнопаління Професійні шкідливості (кадмій, кремній)	Дефіцит α 1-1-антитрипсину
Висока ймовірність	Забруднення повітря (SO ₂ , NO ₂ ,) Інші професійні шкідливості Низкий соціально-економічний стан Пасивне тютюнопаління в дитячому віці.	Недоношеність Високий вміст ІgE Бронхіальна гіперреактивність Сімейний характер захворювання
Можлива ймовірність	Аденовірусна інфекція Дефіцит вітаміну С	Генетична схильність (група крові А(II), відсутність ІgA)

До категорії високого ризику розвитку ХОЗЛ належить високий вміст загальних ІgE, але дуже мало досліджень специфічності ІgE. Відомо, що гіперіммуноглобулінемія ІgE і бронхіальна гіперреактивність більш характерні для осіб, які страждають на бронхіальну астму (БА). Проте поєднання куріння з бронхіальною гіперреактивністю та гіперіммуноглобулінемією ІgE прискорює формування ХОЗЛ. До кінця незрозумі-

міла роль та причини підвищення антитіл класу ІgE, а також специфічність ІgE.

Головними клітинами запалення при ХОЗЛ виступають нейтрофіли та макрофаги, підвищену кількість яких знаходять в рідких середовищах організму, де накопичуються циркулюючі імунні комплекси (ЦК), внаслідок недостатності фагоцитарних механізмів їх елімінації. [4,6,8].

В патогенезі ХОЗЛ поруч з імунологічними механізмами також важливу роль відіграють і не імунологічні механізми. Провідну роль відіграє наявність вогнищ запалення в інших органах, зокрема в жовчному міхурі. При супутньому синдромі холестазу, запальні явища в жовчному міхурі підтримують запальний процес у бронхах. Імунологічні, і особливо імунопатологічні порушення, підвищують рівень медіаторів, дія яких пригнічує β -адренорецептори та активує α -адренорецептори та м-холінорецептори, розташованих на мембранах клітин. Хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним некалькульозним холециститом є досить частим поєднанням. Це поєднання приводить до клінічно різноманітних і досить тяжких симптомів, які ускладнюють перебіг цих хвороб, та роблять істотний внесок у формування синдрому взаємного обтяження. Гіперреактивність бронхів підтримується хронічним запаленням та дисфункцією вегетативної нервової системи (ВНС), зокрема парасимпатикотонією. Будь-яке порушення рівноваги ВНС веде до зміни співвідношення циклічних нуклеотидів, що супроводжується підвищенням чутливості рецепторів бронхів до медіаторів. І, як наслідок, розширення капілярів, підвищення проникливості, розвиток набряку і гіперактивність гладких м'язів бронхів. Суть цих механізмів не імунологічна, але імунологічні механізми запускають порушення в системі адрено- та холінорецепторів, а нервові та фізичні фактори мають другорядну роль. [4,8]

Імунна відповідь являє собою багатогранну, комплексну взаємодію багатьох імунокомпетентних клітин. Синхронізація діяльності цих клітин обумовлена низкою механізмів.

1. Система цитокінів-гуморальних клітинних сигналів. До них відносяться інтерлейкіни, котрі мають властивості стимулювати, пригнічувати, активувати та подавляти різні функції імунних клітин.
2. Біофізичний механізм взаємодії імунних клітин. Він базується на резонансному співпадінні електромагнітних частот імунних клітин та антигенів різного походження.

Той факт, що зменшується продукція цитокінів, при тому, що рецепція до них зберігається, в більшому ступені, є обґрунтуванням для використання цитокінотерапії. Ронколейкін (інтерлейкін-2 людини рекомбінантний) впливає на Т-лімфоцити, підсилює їх проліферацію та наступний синтез ІЛ-2. Ронколейкін направлено впливає на ріст, диференціювання та активацію Т і В лімфоцитів, макрофагів. Впливає на цитолітичну активність натуральних кілерів та цитотоксичних Т-лімфоцитів. Стимулюючи дію ефекторних клітин обумовлює елімінацію мікроорганізмів, інфікованих клітин, що забезпечує імунний захист. Біологічна дія ронколейкіну опо-

середковується зв'язуванням його зі специфічними рецепторами, представленими на мембранах різних імунокомпетентних клітин.

На фоні введення ронколейкіну доцільно застосовувати електромагнітні хвилі міліметрового діапазону (НВЧ), які покращують реологічні властивості крові, та впливають на мембрани імунокомпетентних клітин, що приводять до нормалізації частотно-резонансних властивостей мембран, та забезпечує більш кращу взаємодію ронколейкіну зі специфічними рецепторами. При терапії електромагнітними хвилями міліметрового діапазону події розгортаються на клітинних мембранах, формуються акустоелектричні хвилі. Під дією цих хвиль утворюються структурні елементи, які відповідають за біологічно достатню взаємодію клітин імунної системи. Головними елементами є мембранні рецептори білкової природи (як вхід регуляторних систем) [7]. Білкові молекули в активному стані на поверхні клітини є регуляторами біохімічних та біофізичних процесів, включених в загальну систему метаболізму, та нормалізують через білкові рецептори життєво важливі властивості клітини. В підсумку відновлюється нормальна взаємодія клітин імунної системи між собою, та клітинами організму.

Перспективним є комплексне застосування Ронколейкіну при внутрішньовенному введенні та терапії електромагнітними хвилями міліметрового діапазону на нервово-судинний пучок (це зона підколінної ямки, та зона локтевого суглобу) випромінювач розташовується безпосередньо над кровоносною судиною. При дії електромагнітних хвиль у сироватці крові утворюються кластерні структури які в кровоносному руслі розпадаються, та вивільняють накопичену енергію, виникають дисоційовані елементи H^+ та OH^- , і як наслідок покращується динаміка протікання крові капілярами, за рахунок зменшення сили адгезії рідини з внутрішньою стінкою судин. У наслідок покращується мікроциркуляція та покращується взаємодія ронколейкіну зі специфічними рецепторами.

Метою нашого дослідження було вивчити зміни клініко-імунологічних показників у хворих з ХОЗЛ супутнім ХНХ. Визначити порушення клітинного та гуморального імунітету. Розробити комплексний метод імунокорекції за допомогою Ронколейкіну, як гуморального фактору клітинних сигналів та електромагнітних хвиль міліметрового діапазону, як електромагнітних клітинних сигналів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням знаходилось 210 хворих молодого та середнього віку, від 24 до 50 років. Серед них 101 пацієнт жіночої статі і 109 чоловічої. Обстежувані хворі були поділені на 5 груп:

Перша група: головна 130 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутнім хронічним некалькулезним холециститом.

Друга група: контрольна група 20 осіб, практично здорових людей

Третя група: група порівняння № 1 30 хворих, на хронічне обструктивне захворювання легень без супутнього ХНХ.

Четверта група: група порівняння № 2 30 хворих які лікувалися ронколейкіном на фоні базисної терапії.

П'ята група: група порівняння № 3 30 чоловік з хронічним обструктивним захворюванням легень, та з супутнім хронічним некалькулезним холециститом, які лікувалися і проходили тільки базисну терапію. (див.табл.№2).

Таблиця 2

Групи обстежуваних хворих

№	Кількість хворих	Діагноз	Лікування
1	100	ХОЗЛ з супутнім хронічним некалькулезним холециститом	На фоні базисної терапії РОНКОЛЕЙКІН + НВЧ
2	20	Контрольна група здорові люди які не хворіють на ХОЗЛ і супутнім ХНХ	Терапія не проводилась
3	30	ХОЗЛ без супутнього хронічного некалькулезного холециститу	На фоні базисної терапії РОНКОЛЕЙКІН + НВЧ
4	30	ХОЗЛ з супутнім хронічним некалькулезним холециститом	На фоні базисної терапії РОНКОЛЕЙКІН
5	30	ХОЗЛ з супутнім хронічним некалькулезним холециститом	На фоні базисної терапії

Хворих на хронічне обструктивне захворювання легень відбирали з

I легкою (ОФВ1 = 80% від належних, ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%),

II помірною (50% ≤ ОФВ1 < 80% від належних, ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%) і

III важкою ступіню перебігу тяжкості (30% ≤ ОФВ1 < 50% від належних ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%).

Матеріалом для імунологічного дослідження були, цільна кров, сироватка крові та слина.

Фенотипування клітин проводили за допомогою методу лазерної проточної цитофлюориметрії з використанням цитофлюориметра FacsCalibur («Becton Dickinson», США) та моноклональних антитіл CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD14+, CD25+, CD56+. Підготовку зразків для дослідження проводили згідно інструкції фірми-виробника. Гепаринізовану кров інкубували з моноклональними антитілами, додавали лізуючий реагент для руйнування еритроцитів, після чого клітини осаджували центрифугуванням та ресуспендували в стабілізуючому розчині. Після проведеної підготовки зразки аналізували на проточному цитофлюориметрі.

Дослідження рівня сироваткових імуноглобулінів IgG, IgM, IgA, IgE, та sIgA в слині проводили за допомогою імуноферментного методу згідно інструкцій фірми-виробника з використанням тест-систем «Хема» (РФ – Москва) та аналізатора RT-2100С.

Визначення рівня ЦІК у сироватці визначали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю. Оптичну густину розчину реєстрували на аналізаторі RT-2100С. Досліджували низькомолекулярні 6%, середньо-молекулярні 4,5% та високомолекулярні 3% ЦІК. (В.М.Фролов та співав., 1990).

Визначення сумарних специфічних антитіл IgE до збалансованої суміші інгаляційних алергенів (Фадіатоп) (пилки трав, дерев, домашній пил, кліщі домашнього пилу, лупа та шерсть kota, собаки, вівці), до стафілококових ентеротоксинів В-SEA та А-SEA, гельмінтів (анізакид, токсокар, аскарид), пліснявих грибків (*Fusarium proliferatum*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum*) та визначення еозинофільного катіонного білка проводили за допомогою імунофлюоресцентного аналізатора ImmunoCAP100Е («Phadia АВ», Швеція) та наборів реагентів для дослідження («Phadia АВ», Швеція).

Після проведеного обстеження проводилась імунокорекція.

В першій та третій групі хворим на фоні загальної терапії, вводили Ронколейкін (Roncoleukinum), (інтерлейкін-2 людини рекомбінантний), виробник ЗАТ «Біофарма» в/в крапельно в 400 мл 0,9% розчину натрію хлориду 0,25 млн.МЕ с інтервалами між введеннями 3 доби, 3 ін'єкції.

Паралельно проводилась мікрохвильова НВЧ-терапія, на пристрої «Електроніка НВЧ-медикор 3», с несучими коливаннями 59,1 ГГц, з

модуляційними коливаннями: 1,7; 8,1; 9,4; 11,5; 19,5; 26; 58 Гц, потужність випромінювання не більше 2 мВт/см². Терапія проводилась не інвазивним методом, на внутрішні зони колінного та ліктьового суглобів, 10 процедур по 30 хвилин.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica). При цьому враховували основні принципи викорис-

тання статистичних методів у клінічних випробуваннях (Іванов Ю.І., та Погорелюком О.Н.)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення імунологічних порушень порівнювали показники клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з контрольною групою, відносно здорових людей, та у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутнім хронічним некалькулезним холециститом та без нього.

Таблиця 3

Показники IgA (у сироватці) та sIgA (у слині) у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень з супутнім хронічним некалькулезним холециститом та без нього з різним ступенем тяжкості

Досліджувані групи	Імунологічні показники	
	IgA (сироватка), г/л	sIgA (слина) г/л
Контрольна група (n=20)	2,95±0,05	158,5±9,9
ХОЗЛ з I легкою ступіню тяжкості (n=14)	0,87±0,04	308,4±12,7
ХОЗЛ з II помірною ступіню тяжкості (n=10)	0,71±0,06	75,5±10,9
ХОЗЛ з III важкою ступіню тяжкості (n=6)	0,55±0,05	41,3±9,9
ХОЗЛ із ХНХ з I легкою ступіню тяжкості (n=78)	0,85±0,02	108,5±11,3
ХОЗЛ із ХНХ з II помірною ступіню тяжкості (n=61)	0,62±0,06	50,6±9,5
ХОЗЛ із ХНХ з III важкою ступіню тяжкості (n=21)	0,45±0,04	38,8±8,8

У результаті проведеного дослідження (табл.3) встановлено, що у хворих на ХОЗЛ без супутнього ХНХ відмічається дисімуноглобулінемія, недостатність IgA у сироватці крові, або нижня границя норми, та підвищення секреторного sIgA у слині з I легким ступенем тяжкості. У пацієнтів з II помірним ступенем тяжкості спостерігається недостатність IgA у сироватці крові, та норма або зниження секреторного sIgA у слині. У пацієнтів з III важким ступенем тяжкості спостерігається недостатність IgA у сироватці крові, та зниження секреторного sIgA у слині.

У хворих з ХОЗЛ супутнім ХНХ відмічається недостатність IgA у сироватці крові, або нижня границя норми, та норма секреторного sIgA у слині з I легким ступенем тяжкості. У пацієнтів

з II помірним, та III важким ступенем тяжкості. Спостерігається недостатність IgA у сироватці крові, та зниження секреторного sIgA у слині.

Аналіз рівня показників специфічних IgE у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень з супутнім хронічним некалькулезним холециститом та без нього (табл.2) показав, що у 56,1% пацієнтів з ХОЗЛ з супутнім ХНХ та у 49,4% ХОЗЛ без супутнього ХНХ спостерігається підвищення антитіл класу IgE. Результати дослідження визначення рівня специфічних IgE до інгаляційних алергенів та пліснявих грибів показали, що Фадіатоп (сумарні антитіла IgE до збалансованої суміші інгаляційних алергенів), був позитивний у 2,1% (P<0,001) у хворих з ХОЗЛ з супутнім ХНХ, та у 1,3% (P<0,001) з ХОЗЛ без ХНХ (табл.4).

Таблиця 4

Показники специфічних IgE у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень з супутнім хронічним некалькулезним холециститом та без нього.

Досліджувані групи	Кількість	Імунологічні показники						
		IgE Загальний МЕ/мл	Фадіатоп IgE до суміші інгаляційних алергенів PU/L	IgE Penicillinum notatum KU/L	IgE Cladosporium herbarum KU/L	IgE Aspergillus fumigatus KU/L	IgE Candida albicans KU/L	IgE Fusarium proliferatum KU/L
Контрольна група	20	0,0-50,0	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35

Продовження табл. 4

Досліджувані групи	Кількість	Імунологічні показники						
		IgE Загальний ME\мл	Фадіатоп IgE до суміші інгаляційних алергенів PU L	IgE Penicillinum notatum KU L	IgE Cladosporium herbarum KU L	IgE Aspergillus fumigatus KU L	IgE Candida albicans KU L	IgE Fusarium proliferatum KU L
1-а група ХОЗЛ з супутнім ХНХ.	100	98,9±11,4	0,92±0,01	13,5±0,3	3,6±0,1	9,9±0,2	9,6±0,1	,1±0,06
% виявленого підвищеного IgE		56,1	2,1	29,5	9,3	24,6	23,7	2,4
3-а група ХОЗЛ без супутнього ХНХ	30	85,4±8,4	0,59±0,01	9,6±0,2	3,4±0,1	8,8±0,3	9,1±0,2	0,6±0,01
% виявленого підвищеного IgE		49,4	1,3	21,1	8,8	22,9	22,6	2,3

Найчастіше у хворих на ХОЗЛ з супутнім ХНХ сенсibilізація виявляється до пліснявих грибів роду Penicillinum notatum 29,5% (P<0,001), Aspergillus Fumigatus 24,6% (P<0,002), а у хворих з ХОЗЛ без ХНХ до Penicillinum notatum 21,5% (P<0,001), Aspergillus fumigatus 22,9% (P<0,002). Сенсibilізація до грибів роду Candida виявляється у 23,7% (P<0,05).

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що у хворих з ХОЗЛ з супутнім ХНХ виявляється сенсibilізація до гельмінтів (табл.5), найчастіше до токсокар 14,7 %

(P<0,002), та до аскарид 11,3% (P<0,05), найменше до анізакід у 4,3% (P<0,03). У 18,5% (P<0,001) відзначено підвищений рівень IgE до стафілококового ентеротоксину А-SEA, та 22,1% (P<0,002) IgE до стафілококового ентеротоксину В-SEB. У хворих з ХОЗЛ без супутнього ХНХ сенсibilізація до гельмінтів та до стафілококового ентеротоксину підвищена в меншій мірі. Еозинофільний катіонний білок підвищувався у 19,4% (P<0,003) хворих на ХОЗЛ з супутнім ХНХ і спостерігався тільки у хворих з підвищеним вмістом антитіл класу IgE.

Таблиця 5

Показники специфічних IgE у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень з супутнім хронічним некалькулезним холециститом та без нього.

Досліджувані групи	Кількість	Імунологічні показники					
		Еозинофільний катіонний білок мкг/л	IgE до аскарид KU L	IgE до токсокар KU L	IgE до анізакід KU L	IgE до стафілококового ентеротоксину А-SEA KU L	IgE до стафілококового ентеротоксину В-SEB KU L
Контрольна група	20	5,5-13,3 Норма 13,3-15 зона ризику >15 мкг/л	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35	< 0,35
1-а група ХОЗЛ з супутнім ХНХ.	100	17,7 ±0,6	6,6	8,4±0,1	1,3±0,02	12,4±0,3	15,6±0,2
% виявленого підвищеного IgE		19,4	11,3	14,7	4,2	18,5	22,1
3-а група ХОЗЛ без супутнього ХНХ	30	16,1 ±0,4	4,1±0,1	5,6±0,1	0,9±0,2	10,6±0,4	11,7±0,3
% виявленого підвищеного IgE		18,9	8,6	12,1	2,8	16,9	19,6

Було проведено порівняння імунологічних показників в першій групі ХОЗЛ з супутнім ХНХ та в другій групі ХОЗЛ без супутнього ХНХ (табл.6). При порівнянні першої і другої груп встановлено зниження рівня CD3 в 0,9 рази, що становило 55,7±1,3% (P<0,004), зниження CD4 у 0,88 рази, що становило 28.3±1,4%

(P<0,002), CD16/56 в 1,25 рази, що становило 18,25±1,3% (P<0,002). Рівень CD8 був підвищений в обох групах (в першій та другій), але підвищення в першій групі було істотно вище в 1,05 рази і становило 38,8% (P<0,005); Рівні CD19 та CD-25 були в нормі в обох групах.

Таблиця 6
Показники клітинного імунітету у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень з супутнім хронічним некалькульозним холециститом до та після лікування

Досліджувані групи	Кількість	Імунологічні показники								РБТЛ
		CD3	CD4	CD8	CD25	CD19	CD - 16\56			
Контрольна група	20	69,0±0,35% 1,35±0,2 ·109/л	42,0±0,35% 0,85±0,2 ·109/л	29,0±0,5% 0,60±0,3 ·109/л	8,00±0,4% 0,19±0,05 ·109/л	14,0±0,7% 0,25±0,04 ·109/л	26,0±0,9% 0,3±0,05 ·109/л	ст. до 10% ин. 50-70%		
1-а група ХОЗЛ з супутнім ХНХ. До лікування	100	53,1±1,2% 0,42±0,05 ·109/л	26,5±0,8% 0,1±0,01 ·109/л	39,9±1,63% 1,20±0,04 ·109/л	6,4±0,3% 0,07±0,01 ·109/л	12,7±0,65% 0,18±0,01 ·109/л	9,1±0,6% 0,08±0,01 ·109/л	4,2±0,3% 26,4±2,5%		
1-а група Після лікування Ронколейкін+НВЧ та базисна терапія		71,5±1,9% 0,81±0,1 ·109/л	34,1±1,2% 0,31±0,03 ·109/л	35,4±1,3% 1,02±0,03 ·109/л	Не проводилось	13,4±1,1% 2,0±0,03 ·109/л	17,64±1,1% 0,13±0,03 ·109/л	8,2±1,3% 54,4±4,3%		
2-а група ХОЗЛ без супутнього ХНХ	30	58,4±1,4% 0,46±0,2 ·109/л	30,1±1,3% 0,15±0,02 ·109/л	37,7±1,7% 1,01±0,04 ·109/л	8,6±0,41% 0,10±0,01 ·109/л	14,6±1,3% 2,1±0,04 ·109/л	11,4±0,7% 0,9±0,04 ·109/л	8,1±0,9% 47,7±3,3%		
3-а група ХОЗЛ з супутнім ХНХ. До лікування		53,5±1,4% 0,44±0,06 ·109/л	26,4±0,6% 0,1±0,01 ·109/л	39,8±1,66% 1,2±0,03 ·109/л	6,5±0,4% 0,08±0,01 ·109/л	12,6±0,5% 0,19±0,02 ·109/л	9,3±0,5% 0,08±0,02 ·109/л	4,3±1,2% 26,6±2,4%		
3-а група Після лікування Ронколейкін та базисна терапія	30	65,1±0,3% 0,72±0,1 ·109/л	33,1±0,51% 0,28±0,03 ·109/л	35,9±1,1% 1,09±0,04 ·109/л	Не проводилось	13,3±0,7% 2,1±0,04 ·109/л	16,6±0,9% 0,11±0,04 ·109/л	8,0±0,9% 38,4±2,1%		
4-а група ХОЗЛ з супутнім ХНХ. До лікування	30	53,3±1,25% 0,4±0,05 ·109/л	26,2±0,9% 0,1±0,02 ·109/л	39,5±1,61% 1,2±0,04 ·109/л	6,4±0,3% 0,07±0,01 ·109/л	12,8±0,7% 0,19±0,03 ·109/л	9,31±0,75 0,07±0,01 ·109/л	4,2±1,3% 26,7±2,0%		
4-а група Після лікування Тільки базисна терапія		58,2±0,9% 0,6±0,1 ·109/л	29,4±0,36% 0,19±0,02 ·109/л	38,6±2,1% 1,1±0,08 ·109/л	Не проводилось	13,1±1,1% 2,0±0,05 ·109/л	13,91±1,6% 0,9±0,05 ·109/л	4,9±1,4% 30,1±3,1%		

РБТЛ як спонтанна так і індукована була нижча в першій групі в два рази в порівнянні з другою групою. Порушення у клітинній ланці імунітету спостерігається як у хворих на ХОЗЛ з супутнім ХНХ, так і у хворих на ХОЗЛ без супутнього ХНХ, але більш виражені порушення спостерігаються у хворих ХОЗЛ з супутнім ХНХ.

CD25 (рецептор до інтерлейкіну-2) в нормі у обох категорій хворих і це дозволяє використовувати Ронколейкін у хворих і прогнозовано передбачати позитивний імунорегуючий ефект.

Для вивчення та розробки комплексної імунотерапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з супутнім хронічним некалькульозним холециститом проводили оцінку стану імунної системи на 2-3 день після закінчення 10-денного курсу імунотерапії. В першій групі після лікування Ронколейкіном та НВЧ терапією на фоні базисної терапії спостерігається достовірне підвищення головних субпопуляцій Т-лімфоцитів CD3 в 1,34 рази, що становило

71,5±1,9% (P<0,002) CD4 підвищилися в 1,29 рази і становили 34,1±1,2% (P<0,001); CD56 - в 1,93 рази і становили 17,64±1,1% (P<0,003), CD8 після лікування знизилася в 1,1 рази з 39,9±1,63% (P<0,002) до 35,4±1,3% (P<0,001), CD19 були в нормі. РБТЛ як спонтанна, так і індукована після проведеного лікування підвищилася в два рази.

В 3-тій групі після лікування Ронколейкіном на фоні базисної терапії CD3 Т-лімфоцити підвищилися в 1,21 рази і становили 65,1±0,3% (P<0,002), CD4 підвищилися в 1,25 рази і становили 33,1±0,51% (P<0,001); CD56 в 1,78 рази і становили 16,6±0,9% (P<0,003), CD8 після лікування знизилася в 1,1 рази з 39,8±1,66% (P<0,002) до 35,9±1,1% (P<0,001), CD19 було в нормі. РБТЛ як спонтанна, так і індукована після проведеного лікування підвищилось в два рази.

В 4-тій групі на фоні лікування тільки базисною терапією спостерігалось незначне покращення імунологічних показників (табл. 7).

Таблиця 7

Показники гуморального імунітету у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень з супутнім хронічним некалькульозним холециститом до та після лікування

Досліджувані групи	Кількість	Імунологічні показники						
		IgG, г/л	IgM, г/л	IgE, МЕ\мл	IgA, г/л (сироватка)	sIgA, г/л (слина)	CD 14, %	CD4/CD8
Контрольна група	20	14,5±0,4 9,0-20,0	2,2±0,2 0,70-3,70	57,0 ± 6,2	2,95±0,05 0,90-5,00	158,5±9,9 57,0-260	9,5±0,5 6,0-13,0	2,0±0,05 1,5-2,50
1-а група ХОЗЛ з супутнім ХНХ. До лікування	100	8,4±0,05	5,1±0,08	98,9±11,4	0,34±0,07	58,5±7,6	3,1±0,6	0,66
1-а група Після лікування Ронколейкін+НВЧ та базисна терапія		9,8±0,1	3,31±0,03	92,4±12,0	0,91±0,08	66,7±9,2	7,64±1,1	0,96
2-а група ХОЗЛ без супутнього ХНХ	30	10,6±0,2	4,15±0,02	85,4±8,4	0,64±0,06	65,5±10,1	4,4±0,7	0,77
3-а група ХОЗЛ з супутнім ХНХ. До лікування	30	8,44±0,6	5,14±0,02	98,9±11,4	0,41±0,01	57,1±8,8	3,9±0,9	0,66
3-а група Після лікування Ронколейкін та базисна терапія		9,72±0,1	3,28±0,05	95,2±12,4	0,9±0,05	68,5±7,9	6,6±0,8	0,92
4-а група ХОЗЛ з супутнім ХНХ. До лікування	30	8,54±0,5	5,18±0,07	94,8±10,6	0,38±0,07	57,8±10,3	3,31±0,75	0,66
4-а група Після лікування Тільки базисна терапія		9,0±0,1	4,19±0,02	97,1±8,4	0,64±0,01	58,5±9,8	5,1±0,9	0,76

При оцінці показників гуморальної ланки імунітету було показано, що у сироватці крові хворих ХОЗЛ з супутнім ХНХ, та у групі хворих ХОЗЛ без ХНХ рівень IgM вірогідно збільшувався на 56,9%

(P<0,01) та на 47% (P<0,001) відповідно у порівнянні з показниками контрольної групи; рівень IgG знижений у першій групі на 42,1% (P<0,05) та у другій групі на 26,9% (P<0,05) (табл. 7).

В першій групі після лікування Ронколейкіном та НВЧ терапією на фоні базисної терапії спостерігається зниження IgM у сироватці крові хворих ХОЗЛ з супутнім ХНХ знизився у 1,5 рази і склав $3,31 \pm 0,03$ г/л ($P < 0,01$), а рівень IgG підвищився у 1,16 разів і склав $9,8 \pm 0,1$ г/л ($P < 0,05$). CD14 значно підвищились в 2,46 разів і становили $7,64 \pm 1,1\%$ ($P < 0,03$) (табл.7)

В 3-тій групі після лікування Ронколейкіном на фоні базисної терапії спостерігається зниження рівня IgM у сироватці крові хворих ХОЗЛ з супутнім ХНХ у 1,56 рази, що становило $3,28 \pm 0,05$ г/л ($P < 0,01$), а рівень IgG підвищився у 1,13 разів і склав $9,72 \pm 0,1$ г/л ($P < 0,05$). CD14 підвищилися в 1,69 разів, що значно менше у порівнянні з першою групою і склали $6,6 \pm 0,8\%$ ($P < 0,03$).

В 4-тій групі на фоні лікування тільки базисною терапією спостерігалось незначне покращення імунологічних показників (табл.7)

При проведенні визначення рівня ЦІК, було встановлено, що в першій та другій групах було підвищення ЦІК (низько-молекулярних та середньо-молекулярних), але в першій групі низько-молекулярні ЦІК були більші в 1,5 рази, середньо-молекулярні ЦІК збільшені в 1,1 рази. Після лікування в першій групі низько-молекулярні ЦІК знизились у 2,5 рази, а середньо-молекулярні знизились у 1,5 рази. У третій групі низько-молекулярні ЦІК знизились у 1,7 разів, а середньо-молекулярні знизились у 1,27 разів. У четвертій групі зміни ЦІК не суттєві. Високо-молекулярні ЦІК були у межах референтних значень (табл. 8).

Таблиця 8

Показники змін циркулюючих імунних комплексів у хворих з ХОЗЛ з супутнім ХНХ до та після лікування

Досліджувані групи	Кількість	Імунологічні показники		
		ЦІК низько-молекулярні ум.од.	ЦІК середньо-молекулярні ум.од.	ЦІК високо-молекулярні ум.од.
Контрольна група	20	$64,00 \pm 7,3$	$53,00 \pm 8,1$	$36,7 \pm 6,8$
1-а група ХОЗЛ з супутнім ХНХ. До лікування	100	$259 \pm 8,4$	$129 \pm 7,9$	$48,00 \pm 7,9$
1-а група Після лікування Ронколейкін+НВЧ та базисна терапія		$104 \pm 12,6$	$89 \pm 13,4$	$37,00 \pm 6,8$
2-а група ХОЗЛ без супутнього ХНХ	30	$173 \pm 6,7$	$116 \pm 9,4$	$43,00 \pm 6,6$
3-а група ХОЗЛ з супутнім ХНХ. До лікування	30	$253 \pm 9,1$	$125 \pm 8,1$	$47,00 \pm 7,6$
3-а група Після лікування Ронколейкін та базисна терапія		$146 \pm 10,2$	$98 \pm 11,8$	$44,00 \pm 6,7$
4-а група ХОЗЛ з супутнім ХНХ. До лікування	30	$255 \pm 8,9$	$127 \pm 9,0$	$49,00 \pm 8,3$
4-а група Після лікування Тільки базисна терапія		$210 \pm 7,7$	$121 \pm 10,3$	$42,00 \pm 6,9$

ВИСНОВКИ:

1. Підвищення специфічних IgE які виявляються при ХОЗЛ, та являються фактором високої ймовірності розвитку ХОЗЛ більшою частиною належать до пліснявих грибів та ентеротоксинів стафілококу, у меншій мірі до гельмінтів, та практично відсутні до респіраторних алергенів. Ці данні дозволяють проводити диференційну діагностику з виявленими IgE при бронхіальній астмі.
2. Підвищення еозинофільного катіонного білку при ХОЗЛ спостерігається при наявності у

- хворих на ХОЗЛ специфічних IgE до гельмінтів та ентеротоксинів стафілококу. Таким чином, підвищення еозинофільного катіонного білку в сироватці крові корелює з клінічними проявами ХОЗЛ з супутнім ХНХ, ускладнене гельмінтозом чи стафілококовою інфекцією.
3. При ХОЗЛ спостерігаються порушення у гуморальній, клітинній, макрофагальній та інших ланках імунної системи Протікання хронічного обструктивного захворювання легень з супутнім хронічним некалькульозним холециститом веде до більш вагомих порушень імунної системи, ніж у цих хвороб поодиноці.

4. Поєднання ХОЗЛ та ХНХ ускладнює перебіг обох хвороб, та разом роблять істотний внесок у формування синдрому взаємного обтяження.
5. Проведення імунотерапії ронколейкіном є доцільним та ефективним, так як зберігається достатня кількість CD-25, рецепторів до IL-2.
6. Імунокорегуючий ефект ронколейкіну більш виражений у комплексному застосуванні з мікрохвильовою НВЧ-терапією, так як в наслідок дії НВЧ-терапії покращується мікроциркуляція та взаємодія ронколейкіну зі специфічними рецепторами CD-25.
7. Комплексне застосування цитокінів (гуморальних клітинних сигналів)
8. та біофізичних (електро-магнітних клітинних сигналів) володіє потенціуючою дією на імунокомпетентні клітини.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Грищенко І.І., Коссинська С.В., Залевський В.І. Хронічні хвороби жовчо-вивідної системи - проблеми діагностики // Сучасна гастроентерологія - 2001.-№3 (5).- с. 37-42.
2. Гусева С.А. Курищук К.В. Клініко-імунологічні аспекти застосування Ронколейкіну (інтерлейкіну-2) у клінічній практиці.- Київ: «Логос» - 2002.
3. Драник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология. Пособие для врачей.- Киев.- 2006. - 480 с.
4. Козачок М.М., Висотюк Л.О., Селюк М.М. Клінічна пульмонологія. Посібник. -2005.- с. 202 – 219.
5. Кузнецова Л.В., Бабаджан В.Д., Фролов В.М. Клінічна та лабораторна імунологія . Національний підручник – Київ: «Поліграф плюс».- 2012 – 922 с.
6. Калініченко Ю.М., Островський М.М. Оцінка інтерлейкінового профілю при хронічному обструктивному захворюванні легень // Укр. пульман. журн. - 2006.- №1.
7. Никитин А.В. Низкоинтенсивная широкополостная акупунктурная КВЧ-терапия у больных хроническим обструктивным бронхитом // Журн. теорет. и практ. медицины.- 2004.- Т.2,№ 2.-с. 113-118.
8. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А. Диагностика и лечение инфекционных обострений хронического обструктивного бронхита // Укр. хіміотерапевт. журнал. - 2000. - № 1.
9. Ebo D.G.,Hagendorens M.M., De Knop K.J, et. al. Componentresolved diagnosis from latex allergy by microarray. – Clin Exp Allergy.-2011.- 40:348-58.

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУНИТЕТЕ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПРИ ПОМОЩИ РОНКОЛЕЙКИНА И КВЧ ТЕРАПИИ

Назаренко А. П.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика
«Клиника иммунологии и алергологии «Форпост»

В статье приведены данные о изменениях клинико – иммунологических показателей у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и разработка комплексного метода иммунокоррекции, на фоне общей терапии.

Сочетание ХОЗЛ с патологией желчного пузыря значительно усиливает и осложняет их протекание, что приводит к более выраженным нарушениям в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы и делает весомый вклад в формирование синдрома взаимного утяжеления. Создание нового, комплексного метода иммунокоррекции при помощи цитокинов, как гуморального фактора клеточных сигналов и электро-магнитных волн миллиметрового диапазона, как электромагнитных клеточных сигналов.

SUMMARY

CHANGES IN IMMUNE SYSTEM OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE SECONDARY TO CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS BY RONKOLEUKIN AND EHF THERAPY

P. Nazarenko.

P. L. Shupik National Medical Academy of Post-graduate Education

Clinical, Laboratory Immunology and Allergology Subdepartment

The article presents data about changes in clinical immunological parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease secondary to chronic non-calculous cholecystitis. The article tells about the development of immunocorrection integral method against general therapy. Combination of COPD with gallbladder pathology significantly aggravates and complicates their clinical picture resulting in more evident changes in cellular and humoral components of immune system and makes a significant contribution to forming a syndrome of mutual aggravation. The article tells about formation of a new integral method of immunocorrection using cytokines as a humoral factor of cell signals and millimeter electromagnetic waves as electromagnetic cell signals.