

УДК 616.24–002–085:615.33:616.15

О. І. Лемко, Д. В. Решетар, В. М. Фецьо, М. І. Попадинець РОЛЬ ПОРУШЕНЬ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ В ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ

ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В ТЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

О. И. Лемко, Д. В. Решетарь, М. В. Фецьо, М. И. Попадинець

Резюме

Цель исследования — изучить процессы фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов у больных с внебольничными пневмониями нетяжелого течения в остром периоде болезни и по завершению антибиотикотерапии (в периоде ранней реконвалесценции).

Материалы и методы. Обследован 81 больной с негоспитальными пневмониями нетяжелого течения в возрасте 21–68 лет в остром периоде болезни (на 2-й день госпитализации) и после окончания антибиотикотерапии. Определяли фагоцитарную активность, нейтрофилов и моноцитов, которые поглощали частицы латекса, рассчитывали фагоцитарное число, проводили тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) спонтанный и стимулированный, определяли цитохимический коэффициент (ЦХК) для лизосомальных катионных белков (ЛКБ) и миелопероксидазы (МПО) нейтрофилов.

Результаты. В остром периоде болезни выявлено уменьшение фагоцитарной активности нейтрофилов, которое сочеталось со снижением НСТ-теста, особенно стимулированного, и функционального резерва нейтрофилов, а также с уменьшением ЦХК ЛКБ и ЦХК МПО. Угнетение фагоцитарной активности моноцитов крови было более выраженным, чем нейтрофилов и достигало $30,6 \pm 0,87\%$ при норме $42,8 \pm 1,06\%$.

После завершения курса лечения существенных положительных изменений показателей не выявлено. Наоборот, в периоде ранней реконвалесценции, по сравнению с разгаром болезни, установлено дальнейшее достоверное снижение поглощающих свойств нейтрофилов, что свидетельствует о значительном риске повторных инфекционно-воспалительных процессов.

Заключение. Развитие внебольничных пневмоний нетяжелого течения ассоциируется со снижением поглощающих возможностей нейтрофилов и моноцитов, угнетением бактерицидных свойств нейтрофилов, особенно, кислородозависимых механизмов элиминации бактерий, которые являются более выраженными при наличии обструкции бронхов. Антибиотикотерапия не обеспечивает коррекцию выявленных нарушений фагоцитоза и даже может сопровождаться их усилением, что свидетельствует о высокой вероятности повторных инфекционно-воспалительных процессов после накануне перенесенной пневмонии и определяет необходимость проведения иммунореабилитационных мероприятий в период реконвалесценции.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, неспецифическая резистентность.

Укр. пульмонол. журнал. 2015, № 2, С. 65–68.

Лемко Ольга Іванівна,
ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України»
Проф., головний науковий співробітник
10, вул. Великокам'яна, 88000, м. Ужгород,
Тел./факс: (0312) 63-74-62, isl@rehab.uzhgorod.ua

THE ROLE OF NON-SPECIFIC RESISTANCE DISTURBANCES IN THE COURSE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

O. I. Lemko, D. V. Reshetar, V. M. Fetso, M. I. Popadynets

Abstract

Aim. To study the processes of neutrophil and monocyte phagocytosis in patients with non-severe community-acquired pneumonia in the acute period of disease and after completion of the antibiotic therapy (early convalescence period).

Materials and methods. Immunological examination was performed in 81 patients with community-acquired pneumonia aged 21–68 years in acute period of illness (2nd day after hospitalization) and upon completion of antibiotic therapy. The following tests were performed: evaluation of neutrophils and monocytes (percentage of cells) phagocytic activity (latex absorption), the phagocytic number (average number of latex absorbed by the cell), spontaneous and stimulated nitroblue tetrazolium test (NBT-test), estimation of cytochemical coefficient (CCC) for lysosomal cationic proteins (LCP) and for myeloperoxidase (MPO) of neutrophils.

Results. In the acute period of disease the decrease of neutrophils phagocytic activity was detected which was combined with a reduction of NBT-test, especially induced, and neutrophil functional reserve, and with a decrease of CCC LCP and CCC MPO. Inhibition of monocytes phagocytic activity was more expressed than of neutrophils and reached $30,6 \pm 0,87\%$ (normal value — $42,8 \pm 1,06\%$).

After completion of treatment a significant improvement of studied parameters was not detected. On the contrary, in early convalescence period compared with the acute phase, the further significant reduction of neutrophils absorption properties was found, suggesting the risk of diseases recurrence.

Conclusions. The non-severe community-acquired pneumonia course is associated with a decrease of neutrophil and monocyte absorbing capacity, the inhibition of neutrophils bactericidal properties, especially oxygen-dependent mechanisms of bacteria elimination, which is more evident in cases with bronchial obstruction. The antibiotic therapy does not normalize these disturbances. This fact should be considered regarding possible risks of the relapse. The immunity correction therapy is recommended in recovery period.

Key words: community-acquired pneumonia, nonspecific resistance.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 2:65–68.

Olha I. Lemko
Government Institution "The Scientific-practical Medical Centre
"Rehabilitation" Health Ministry of Ukraine
Prof., chief scientific worker
10, Velykokamyana str., 88000, Uzhgorod, Ukraine
Tel./fax: (0312) 63-74-62, isl@rehab.uzhgorod.ua

Негоспітальні пневмонії відносяться до найбільш частих бактеріальних інфекцій людини, які можуть набувати ускладненого перебігу, що загрожує в подальшому розвитком хронічної бронхо-легеневої патології, особливо при повторному їх виникненні [1, 2, 3]. Одним із факторів, який може сприяти як розвитку пневмоній, так і їх ускладненого перебігу, є порушення імунного гомеостазу, перш за все, неспецифічної резистентності [4, 5, 6].

Мета дослідження — вивчити процеси фагоцитозу нейтрофілів та моноцитів у хворих на негоспітальні пневмонії нетяжкого перебігу в гострому періоді хвороби та по завершенню антибиотикотерапії (в періоді ранньої реконвалесценції).

Матеріали і методи

Обстежено 81 хворого на негоспітальну пневмонію нетяжкого перебігу віком від 21 до 68 років, які в гострому періоді хвороби проходили стаціонарне лікування в обласній клінічній інфекційній лікарні або ж в цент-

ральній міській клінічній лікарні м. Ужгорода, а після завершення антибіотикотерапії були спрямовані в ДУ НПМЦ «Реабілітація» для проходження курсу відновлювального лікування. Діагноз негоспітальної пневмонії встановлювався на основі характерних для даного захворювання епідеміологічних, клініко-рентгенологічних та лабораторних даних. Імунологічні дослідження проводили на другий день госпіталізації (гострий період) та після завершення медикаментозного лікування, перш за все антибактеріального (період ранньої реконвалесценції). Для оцінки імунологічних показників обстежено контрольну групу практично здорових (26 осіб).

Неспецифічна резистентність організму досліджувалась на основі визначення фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН — підраховували число фагоцитуючих нейтрофілів на 100 клітин) та їх інтенсивності, яку оцінювали за фагоцитарним числом (ФЧН — середня кількість частинок латексу, поглинутих нейтрофілом) [7]. В якості тест-системи використовували інертні частинки латексу, розміром 1,3–1,5 мкм. Крім того, проводили тест з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест), який відображає продукцію супероксидного аніон-радикалу, спонтанний та індукований циклофероном, що дає змогу оцінити резервні бактерицидні властивості нейтрофілів (ФР — фагоцитарний резерв) [7].

Визначали лізосомальні катіонні білки (ЛКБ) у нейтрофілах з бромфеноловим синім за М. Г. Шубичем [7]. Вираховували відсоток позитивних клітин (% ЛКБ) та інтенсивність тесту за цитохімічним коефіцієнтом (ЦХК ЛКБ). Вміст мієлопероксидази (МПО) у нейтрофілах досліджували бензидиновим методом [7] з визначенням відсотку позитивних клітин (% МПО) та розрахунком ЦХК МПО. Вивчали також фагоцитарну активність моноцитів крові (ФАМ) з визначенням їх фагоцитарного числа (ФЧМ) [7].

Для статистичного опису вибірок використовували методи параметричної та непараметричної стандартної статистики варіаційних рядів. Відмінності між відносними частотами встановлювали за t-критерієм Ст'юдента. Оцінка різниці середніх вважалась значущою при $p < 0,05$. При виконанні обчислень використано програмний продукт STATISTICA 5.5 (фірма StatSoft, США).

Результати та їх обговорення

Неспецифічні механізми захисту, перш за все фагоцитоз, який здійснюється макрофагами та нейтрофілами — це перший рубіж в протиінфекційному захисті, що забезпечує як дезінтеграцію інфекційних агентів, так і подальше включення інших імунних механізмів, необхідних для розгортання адекватної імунної відповіді, а тому будь-які порушення в цій системі можуть мати вельми важливі клінічні наслідки [4]. У хворих на негоспітальну пневмонію в гострий період перебігу хвороби виявлено достовірне зниження ФАН та достовірне зменшення кількості фагоцитованих нейтрофілами тест-об'єктів (ФЧН), порівняно з контролем, що свідчить про порушення поглинальної здатності фагоцитів (табл.1). Порушення функціонального стану нейтрофілів, зокрема їх бактерицидних властивостей, відмічено також за даними спонтанного та стимульованого НСТ-тесту, які

відображають їх загальну окисно-відновлювальну активність. Спостерігалась тенденція до зменшення кількості формазан-позитивних нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті, та їх достовірне зниження при стимуляції циклофероном, що свідчить про зниження функціональних резервів фагоцитарної ланки і підтверджується достовірним зменшенням відповідного показника (ФР).

На пригнічення процесів протиінфекційного захисту вказують також дослідження лізосомальних катіонних білків (ЛКБ) та мієлопероксидази (МПО) в нейтрофілах, які характеризують відповідно киснево-незалежний та киснево-залежний механізми елімінації мікроорганізмів. В розпал пневмонії відсоток ЛКБ-позитивних клітин (% ЛКБ) та цитохімічний коефіцієнт (ЦХК) ЛКБ мали лише тенденцію до зниження. Водночас, кількість нейтрофілів, що містять мієлопероксидазу (% МПО) та активність МПО за ЦХК були достовірно зниженими, що вказує на більш глибокі порушення з боку киснево-залежних механізмів елімінації бактерій, які можуть зумовлювати затяжний перебіг хвороби.

Пригнічення поглинальних властивостей моноцитів крові було ще більш вираженим, ніж нейтрофілів (табл. 1). Так, якщо середнє зменшення відсотку фагоцитуючих нейтрофілів становило 4,1 %, то показник фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) знижувався в середньому на 12,2 %, що вказує на більш значні порушення моноцитарно-макрофагальної ланки протиінфекційного захисту в гострому періоді пневмонії.

Після завершення курсу медикаментозного лікування, перш за все антибактеріального, суттєвих позитивних змін досліджуваних показників не виявлено (табл.1).

Таблиця 1

Деякі показники неспецифічної резистентності у хворих на негоспітальну пневмонію в різні періоди перебігу хвороби

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n=26)	Період обстеження		P ₁
		гострий	ранньої реконвалесценції	
ФАН, % P ₀	55,5 ± 1,14	51,4 ± 0,98 <0,001	47,6 ± 0,58 <0,001	<0,01
ФЧ P ₀	3,76 ± 0,08	3,28 ± 0,05 <0,001	3,15 ± 0,04 <0,001	<0,05
НСТ-спонтанний, % P ₀	25,0 ± 0,75	23,4 ± 0,47 <0,1	22,3 ± 0,41 <0,01	<0,1
НСТ-індукований, % P ₀	32,8 ± 0,84	30,0 ± 0,54 <0,01	28,9 ± 0,45 <0,001	<0,2
ФР P ₀	7,84 ± 0,34	6,58 ± 0,37 <0,02	6,72 ± 0,26 <0,01	–
МПО, % P ₀	93,4 ± 0,60	90,1 ± 0,63 <0,001	90,1 ± 0,32 <0,001	–
МПО ЦХК P ₀	2,12 ± 0,04	1,67 ± 0,03 <0,001	1,71 ± 0,03 <0,001	<0,3
ЛКБ, % P ₀	90,9 ± 0,90	89,0 ± 0,48 <0,1	87,9 ± 0,34 <0,01	<0,1
ЛКБ ЦХК P ₀	1,52 ± 0,05	1,43 ± 0,02 <0,1	1,44 ± 0,01 <0,2	–
ФАМ, % P ₀	42,8 ± 1,06	30,6 ± 0,87 <0,001	32,7 ± 0,70 <0,001	<0,3
ФЧМ P ₀	3,01 ± 0,06	2,37 ± 0,05 <0,001	2,46 ± 0,04 <0,001	<0,2

Примітки: P₀ — достовірність різниці показників хворих і контролю; P₁ — достовірність різниці показників хворих в гострому періоді та в періоді ранньої реконвалесценції.

Таблиця 2

Показники неспецифічної резистентності у реконвалесцентів після негоспітальної пневмонії залежно від особливостей перебігу хвороби

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n = 26)	За характером перебігу пневмонії		За наявністю бронхообструкції	
		гострий (n = 42)	затяжний (n = 39)	ОФВ ₁ >80 % (n = 41)	ОФВ ₁ ≤80 % (n = 40)
ФАН, % p ₀	55,5 ± 1,14	47,1 ± 0,90 <0,001	48,0 ± 0,72 <0,001	47,4 ± 0,89 <0,001	47,9 ± 0,74 <0,001
ФЧ p ₀ p ₂	3,76 ± 0,08	3,09 ± 0,05 <0,001	3,20 ± 0,06 <0,001 p ₂ <0,2	3,13 ± 0,06 <0,001	3,16 ± 0,05 <0,001
НСТ-спон., % p ₀	25,0 ± 0,75	22,1 ± 0,56 <0,01	22,7 ± 0,59 <0,02	22,2 ± 0,59 <0,01	22,4 ± 0,55 <0,01
НСТ-інд., % p ₀	32,8 ± 0,84	28,9 ± 0,57 <0,001	29,3 ± 0,72 <0,01	28,9 ± 0,67 <0,001	29,3 ± 0,60 <0,001
ФР p ₀	7,84 ± 0,34	6,80 ± 0,33 <0,05	6,65 ± 0,39 <0,05	6,68 ± 0,36 <0,05	6,81 ± 0,37 <0,05
МПО, % p ₀ p ₃	93,4 ± 0,60	90,4 ± 0,46 <0,001	89,9 ± 0,45 <0,001	90,7 ± 0,46 <0,001	89,5 ± 0,41 <0,001 p ₃ <0,05
МПО ЦХК p ₀ p ₂ , p ₃	2,12 ± 0,04	1,76 ± 0,04 <0,001	1,68 ± 0,04 <0,001 p ₂ <0,1	1,79 ± 0,04 <0,001	1,63 ± 0,03 <0,001 p ₃ <0,01
ЛКБ, % p ₀	90,9 ± 0,90	87,7 ± 0,38 <0,01	88,2 ± 0,55 <0,02	88,2 ± 0,57 <0,02	87,6 ± 0,34 <0,01
ЛКБ ЦХК p ₀ p ₂	1,52 ± 0,05	1,48 ± 0,02	1,42 ± 0,02 <0,1 p ₂ <0,1	1,46 ± 0,02 <0,2	1,43 ± 0,02 <0,1
ФАМ, % p ₀	42,8 ± 1,06	33,3 ± 1,01 <0,001	32,5 ± 0,98 <0,001	33,6 ± 1,03 <0,001	31,9 ± 0,94 <0,001
ФЧМ p ₀ p ₃	3,01 ± 0,06	2,50 ± 0,05 <0,001	2,44 ± 0,06 <0,001	2,53 ± 0,05 <0,001	2,40 ± 0,06 <0,001 p ₃ <0,1

Примітки: p₀ — достовірність різниці показників хворих і контролю; p₂ — достовірність різниці показників хворих з гострим та затяжним перебігом пневмонії; p₃ — достовірність різниці показників хворих з наявністю обструкції бронхів та без неї.

Навпаки, в період ранньої реконвалесценції, порівняно з розпалом хвороби, встановлено подальше достовірне зниження поглинальних властивостей нейтрофілів, яке поєднувалось з тенденцією до зменшення відсотку формазан-позитивних клітин у спонтанному та стимульованому НСТ-тесті, хоча показник ФР зберігався на вихідному рівні. Такий стан фагоцитарного захисту свідчить про значний ризик будь-яких повторних інфекційно-запальних процесів після щойно перенесеної пневмонії і загрожує розвитком хронічних інфекційно-запальних процесів в бронхо-легеневій системі.

Необхідно відмітити незначне покращання в періоді ранньої реконвалесценції киснево-залежних механізмів бактерицидності нейтрофілів за даними ЦХК МПО (тенденція до зростання), яке поєднувалось з тенденціями до зростання ФАМ та їх фагоцитарного числа. Однак, слід ще раз підкреслити, що всі досліджувані показники неспецифічної резистентності після завершення антибіотикотерапії залишались достовірно нижчими за відповідні у контрольній групі практично здорових осіб (табл.1).

При аналізі показників фагоцитозу нейтрофілів і моноцитів залежно від особливостей перебігу пневмонії, проведених в періоді реконвалесценції (табл. 2), суттєвої різниці між гострим і затяжним перебігом не виявлено.

При затяжному перебігу пневмонії відмічались тільки тенденції до поглиблення порушень киснево-залежної та киснево-незалежної бактерицидності нейтрофілів

за даними ЦХК МПО та ЦХК ЛКБ.

Водночас, при аналізі досліджуваних показників залежно від наявності обструкції бронхів спостерігалась тенденція до зниження фагоцитарного числа моноцитів (ФЧМ), яка поєднувалась з достовірним зниженням як відсотку нейтрофілів, що містять МПО, так і активності МПО в нейтрофілах (ЦХК МПО), що вказує на суттєве пригнічення киснево-залежних механізмів елімінації мікроорганізмів і може бути однією з причин виникнення і прогресування бронхообструктивного синдрому.

Висновки

1. Розвиток негоспітальної пневмонії нетяжкого перебігу асоціюється зі зниженням поглинальних можливостей нейтрофілів і моноцитів, пригніченням бактерицидних властивостей нейтрофілів, особливо, киснево-залежних механізмів елімінації бактерій, які є більш вираженими при наявності обструкції бронхів.

2. Загальноприйняте медикаментозне лікування, перш за все, антибіотикотерапія, не забезпечує корекцію виявлених порушень фагоцитозу і навіть може супроводжуватись їх посиленням, що свідчить про високу ймовірність повторних інфекційно-запальних процесів після щойно перенесеної пневмонії та визначає необхідність проведення імунореабілітаційних заходів в періоді реконвалесценції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія [Текст] / За ред. Ю. І. Фещенка. — Київ, 2013. — 134 с.
2. Березняков, И. Г. Внебольничные пневмонии [Текст] / И. Г. Березняков. — Донецк: издатель Заславский А. Ю., 2009. — 159 с.
3. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [Text] / M. Woodhead [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2011. — Vol.17 (Suppl.6). — P. 1–59.
4. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях [Текст] / Г. А. Мавзютова [и др.] // Мед. иммунология. — 2007. — Т 9, № 6. — С. 605–612.
5. Нагоев, Б. С. Изменение активности показателя функционально-метаболической активности лейкоцитов при гриппе и постгриппозной пневмонии [Текст] / Б. С. Нагоев, А. М. Бецукова // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. XVIII, № 4. — С. 85–86.
6. Кондрашова, Н. М. Клеточные факторы местной защиты при внебольничной пневмонии [Текст] / Н. М. Кондрашова, Н. Г. Плехова // Цитология. — 2010. — Т.5, № 72. — С. 588–595.
7. Лаповець, Л. Є. Посібник з лабораторної імунології [Текст] / Л. Є. Лаповець, Б. Д. Луцик, Г. Б. Лебедь, В. М. Акімова. — Львів, 2008. — 268 с.

REFERENCES

1. Feshchenko Yul. *Pnevmoniya u doroslykh osib: etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka antibakterialna terapiya* (Pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis and antibiotic therapy). Kyiv. 2013;134 p.
2. Bereznaykov IG. *Vnebolnichnyye pnevmonii* (Community-acquired pneumonias). Donetsk: izdatel Zaslavskiy AYU. 2009;159 p.
3. Woodhead M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin. Microbiol. Infect. 2011;17(6):1–59.
4. Mavzyutova GA, et al. *Osobennosti immunnykh narusheniy pri vnebolnichnykh pnevmoniyakh* (Features of immune disorders in community-acquired pneumonia). Med. Immunologiya. 2007;No 6(9): 605–612.
5. Nagoyev BS, Betsukova AM. *Izmeneniye aktivnosti pokazatelya funktsionalno-metabolicheskoy aktivnosti leykotsitov pri grippe i postgrippnoy pnevmonii* (Changes in the activity index of the functional-metabolic activity of leukocytes in influenza and post influenza pneumonia). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;No 4(XVIII):85–86.
6. Kondrashova NM, Plekhova NG. *Kletochnyye factory mestnoy zashchity pri vnebolnichnoy pnevmonii* (Cellular factors of local protection in community-acquired pneumonia). Tsitologiya. 2010;No 5(72):588–595.
7. Lapovets LYe, Lutsyk BD, Lebed GB, Akimova VM. *Posibnyk z laboratornoyi immunologiyi* (Manual of laboratory immunology). Lviv. 2008;268 p.