

ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ У СПОЛУЧЕННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ-ГО ТИПУ

А.Л.Лоскутов

Луганський державний медичний університет

Вступ

У теперішній час хронічний бронхіт (ХБ) є найбільш розповсюдженою патологією органів дихання серед хронічних неспецифічних захворювань легень таких як хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, емфізема легень, бронхоектатична хвороба [6,10,11]. ХБ - дифузне, швидко прогресуюче ураження бронхіального дерева, яке зумовлене тривалим подразненням повітряноносних шляхів шкідливими агентами, характеризується, розвитком хронічного запального процесу, перебудовою секреторного апарату слизової оболонки, та склеротичними змінами в більш глибоких шарах стінок бронхів, супроводжується гіперсекрецією слизу, порушенням очисної функції бронхів, що клінічно проявляється постійним або періодично виникаючим кашлем з виділенням харкотиння [13]. На цьому фоні в сучасних умовах зростає захворюваність на цукровий діабет (ЦД), причому кожні 10 - 15 років кількість хворих на цю недугу зростає лише тільки в економічно розвинутих країнах світу вдвічі [9,16]. Основою патогенезу ЦД ІІ-го типу та метаболічного синдрому є інсулінорезистентність, що являє собою порушену біологічну відповідь периферичних тканин організму на вплив ендогенного або екзогенного інсуліну [2,8]. Тому можна вважати перспективним вивчення основних патогенетичних ланок сполученої патології у вигляді ХОЗЛ та ЦД ІІ типу з метою розробки нових та удосконалення існуючих методів лікування у пацієнтів з цією патологією. Проблема формування та харак-

тер клінічного перебігу ХБ, в особливості при поєднанні з ЦД в патогенетичному плані в значній мірі пов'язана з імунологічними порушеннями, зокрема дефектом функціонування клітинної ланки імунітету [1,14,15].

Тому ми вирішили проаналізувати показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХБ в сполученні з ЦД ІІ типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувалось відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР "Оптимізація лікування хронічного необструктивного бронхіту у хворих середнього віку з цукровим діабетом ІІ типу" (№ держреєстрації 0109U002804).

Метою роботи було вивчення показників клітинної ланки імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, сполучений з цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 54 хворих віком від 30 до 67 років, з них було 32 (59,3%) жінок і 22 (40,7%) чоловіків. Діагноз ХБ виріфікувався за допомогою комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження [4]. Загальноклінічне обстеження включало збір скарг хворого, анамнезу захворювання і життя, результатів фізикального дослідження. Лабораторні методи вивчали загальні аналізи крові та сечі, а також рівень глюкози крові в динаміці. Із інструментальних методів використовували оглядову рентгенографію органів грудної клітини, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Тривалість ХБ в обстежених складала у середньому $9,4 \pm 2,5$ років. Діабетичний анамнез був значно більшим та тривав протягом $10,2 \pm 4,1$ років. Основними причинами загострення бронхолегеневої патології були рецидивуючі форми гострої респіраторної вірусної інфекції, повторні позалікарняні пневмонії. В залежності від характеру запалення у бронхеальному дереві всі обстежені хворі були розподілені на 3 групи. До першої групи увійшли 17 хворих (31,5%) з простим катаральним бронхітом. До другої включено 29 (53,7%) хворих із слизово-гнійним

бронхітом з виділенням слизово-гнійного харкотиння. Третю групу складало 8 пацієнтів (14,8%) з гнійним бронхітом, виділенням гнійного харкотиння та вираженим інтоксикаційним синдромом.

Визначали імунологічні показники, які характеризували стан клітинної ланки імунітету, аналізуючи вміст у периферійній крові популяцій Т- (CD3+) та В-лімфоцитів (CD22+), субпопуляцій Т хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+), який вивчали у цитотоксичному тесті [12] із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ). У роботі використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ НВЦ "МедБиоСпектр" (РФ - Москва). При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т лімфоцитів, CD4+ - до популяції Т хелперів/індукторів, CD8+ - до Т-супресорів/кілерів, CD22+ - до В-клітин [12]. Виразовували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю (Th/Ts) [5]. Функціональну активність Т лімфоцитів вивчали за допомогою РБТЛ при її постановці мікрометодом [3] з використанням в якості неспецифічного мітогену ФГА [4].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою прикладних програм "Excel 97", "Statistica 5,0" и "Биостат" в операційному середовищі Microsoft Windows 98. Достовірність рівнів різниць порівняних величин оцінювали за допомогою критерію Стьюдента, двохбічного критерію Фішера [7].

Отримані результати та їх обговорення

Найчастішою скаргою у хворих середнього віку на ХБ у сполученні з ЦД II-го типу, в період загострення була підвищена втомлюваність - у 49 (90,7%) хворих. Основними скаргами при загостренні ХБ у хворих із супутнім ЦД II-го типу були продуктивний кашель - у 26 (48,1 %) хворих та малопродуктивний - у 28 (51,9%) обстежених. У всіх обстежених спостерігалася задишка : у 27 (50,0 %) хворих при надмірному фізичному навантаженні, у 19 (35,2%) пацієнтів - при звичайному, а у 8 (14,8 %) осіб задишка відзначалася в спокої. Головний біль відзначався лише у 5 хворих (9,3%), запаморо-

чення - у 3 хворих (5,5%), акроціаноз - у 6 хворих (11,1 %), ціаноз - у 21 хворих (38,9 %). Поряд з цим, хворі скаржилися на підвищення апетиту (30 осіб - 55,5%), на сухість у роті (26 осіб - 48,1%) та спрагу (24 особи - 44,4%), що характерно для ЦД.

При об'єктивному дослідженні виявлені розсіяні сухі, середньо- та дрібнопухирчаті хрипи на тлі жорсткого дихання. При цьому була характерна нестійкість хрипів при аускультатції, тобто вони зникали після енергійного покашлювання. При рентгенологічному обстеженні у хворих було виявлено ознаки тривалого хронічного запального процесу в бронхах: деформація легеневого рисунка, збільшені легеневі поля, тяжистість коренів легень та /або їх розширення.

У результаті проведених імунологічних досліджень встановлено, що у всіх обстежених хворих на ХБ в сполученні з ЦД II типу, мали місце чітко виражені порушення з боку клітинної ланки імунітету, ступінь вираженості яких залежала від характеру запального процесу у бронхеальному дереві.

Найбільш виражені імунологічні порушення виявлені у хворих, які виділяли гнійне та слизово-гнійне харкотиння, що були більш суттєвими ніж у пацієнтів з катаральним характером запалення бронхеального тракту.

Імунні порушення, які виявлені у обстежених хворих на ХБ в сполученні з ЦД II типу, характеризувалися наявністю Т-лімфопенії різного ступеню вираженості, дисбалансом субпопуляцій Т-лімфоцитів, який полягав у переважному зменшенні кількості (Т-хелперів/індукторів) на тлі нормального числа або помірного зниження CD8+-клітин (Т супресорів/кілерів). Внаслідок дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів переважно за рахунок зниження CD4+-клітин, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 (Th/Ts) був знижений; водночас рівень В- клітин (CD22+) у більшості обстежених був біля нижньої межі норми.

Так, у хворих з катаральним характером ХБ в сполученні з ЦД II типу мали місце помірно виражені імунні зсуви з боку клітинної ланки імунітету - рівень тотальної популяції (CD3+)

у них дорівнював $54,3 \pm 2,3$ % ($0,89 \pm 0,04$), тобто був знижений в середньому в 1,3 рази. У пацієнтів, що виділяли слизово-гнійне харкотиння, рівень CD3+-клітин складав $51,8 \pm 2,0$ % ($0,87 \pm 0,03$ Г/л), що було в 1,34 рази нижче норми ($P < 0,01$). При гнійному характері запального процесу бронхів кратність різниці цього показника з нормою складала 1,44 ($P < 0,01$) ті вміст Т-клітин складав $48,5 \pm 1,8$ % ($0,79 \pm 0,03$ Г/л). Отже, аналіз імунограм показав, що зниження загальної популяції Т-клітин найбільш виражене у пацієнтів, які виділяли гнійне харкотиння, що в клінічному плані корелювали з вираженим інтоксикаційним синдромом з температурною реакцією (табл.).

Таблиця

Показники клітинної ланки імунітету у хворих на ХБ в сполученні з ЦД II типу ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Характер запального процесу в бронхах		
		слизовий	слизово-гнійний	гнійний
CD3+ %	$69,6 \pm 1,6$	$54,3 \pm 2,3^*$	$51,8 \pm 2,0^{**}$	$48,5 \pm 1,8^{**}$
Г/л	$1,3 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,04^{**}$	$0,84 \pm 0,03^{**}$	$0,79 \pm 0,03^{**}$
CD4+ %	$45,5 \pm 1,2$	$34,7 \pm 1,35^{**}$	$33,1 \pm 1,1^{**}$	$31,2 \pm 1,8^{**}$
Г/л	$0,86 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,02^{***}$	$0,53 \pm 0,02^{***}$	$0,56 \pm 0,03^{**}$
CD8+ %	$22,5 \pm 0,8$	$22,7 \pm 0,75$	$22,1 \pm 0,7$	$21,8 \pm 1,2$
Г/л	$0,42 \pm 0,015$	$0,43 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,02^*$
CD4/CD8	$2,02 \pm 0,03$	$1,53 \pm 0,025^{**}$	$1,49 \pm 0,03^{**}$	$1,43 \pm 0,02^{**}$
CD22+ %	$21,6 \pm 0,9$	$22,3 \pm 0,75$	$22,4 \pm 0,85$	$21,6 \pm 1,3$
Г/л	$0,41 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,02$
РБГЛ з ФГА %	$65,5 \pm 2,2$	$53,1 \pm 2,5^*$	$46,8 \pm 2,1^{**}$	$40,6 \pm 2,1^{***}$

Примітка: вірогідність розбіжностей відносно норми: * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$

Поряд з цим у обстежених пацієнтів відмічався дисбаланс основних субпопуляцій Т-лімфоцитів, вираженість якого також залежала від характеру запального процесу у бронхеальному дереві. Так, у хворих з катаральним ХБ в сполученні з ЦД II типу мала місце чітка тенденція до зниження рівня CD4+-лімфоцитів ($34,7 \pm 1,35$ %; $P < 0,01$), при цьому кількість CD8+-клітин у переважній більшості пацієнтів (14 осіб - 82,3%) знаходилась у межах норми, у решти хворих (3 особи - 17,7%)

була підвищеною. Тому внаслідок дисбалансу субпопуляцій імунорегуляторний індекс (CD4/CD8) був знижений відносно норми в середньому в 1,32 рази ($P < 0,01$) і дорівнював $1,53 \pm 0,025$. У пацієнтів, у яких спостерігалось паралельне підвищення обох популяцій Т-лімфоцитів (CD4+ та CD8+), значення імунорегуляторного індексу залишалось в межах норми.

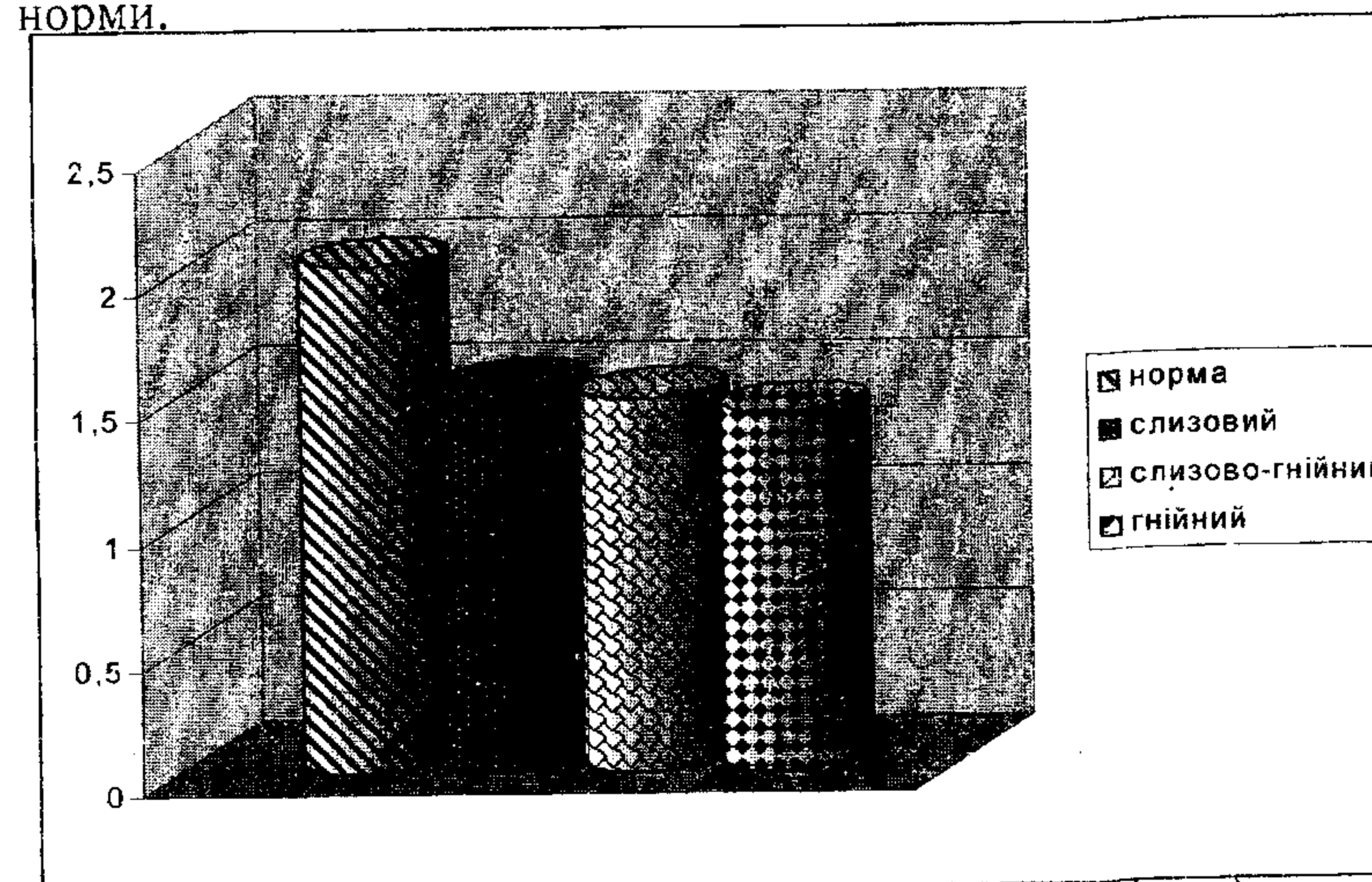


Рис.1. Залежність імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) від характеру харкотиння у обстежених хворих.

Аналогічна тенденція щодо субпопуляційної відносин (CD4+ та CD8+) відмічалась у хворих, що виділяли слизово-гнійне ($33,1 \pm 1,1$ % та $22,1 \pm 0,7$ %) та гнійне ($31,2 \pm 1,8$ % та $21,8 \pm 1,2$ %) харкотиння, проте ступінь зниження кількості CD4+-лімфоцитів у порівнянні з групою з катаральним ХБ у сполученні з ЦД II типу була більш вираженою. При цьому найбільше зниження числа Т-хелперів/індукторів спостерігалось в групі з гнійним харкотинням і кратність зниження складала 1,55 рази ($P < 0,01$). Виходячи з цих зсувів вираховано значення імунорегуляторного індексу, який також був найменшим при гнійному характері запалення в бронхах ($1,43 \pm 0,02$; $P < 0,01$).

Вивчення рівня В-лімфоцитів (CD22+) в обстежених хворих дозволило виявити, що їх кількість як в абсолютних, так і

у відносних числах, в більшості випадків залишалася в межах норми. Аналіз імунограм дозволив встановити, що у 2 (25 %) хворих з гнійним характером харкотиння зниження рівня В-клітин було достовірним по відношенню до норми ($P < 0,05$).

Нами також було вивчено функціональну активність Т-лімфоцитів за реакцією бласттрансформації (РБТЛ) з неспецифічним мітогеном ФГА (рис.2).

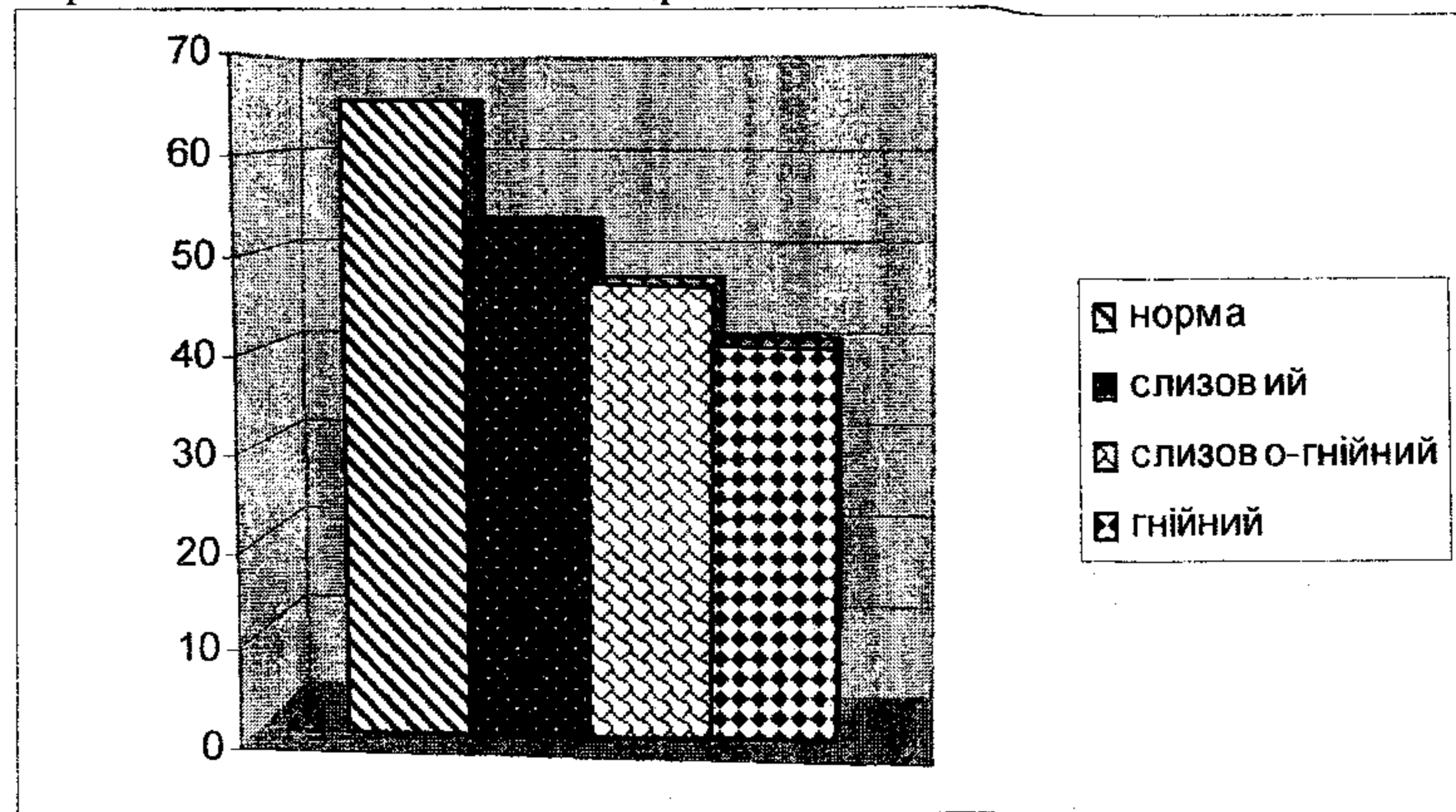


Рис. 2. Значення показника РБТЛ в залежності від характеру харкотиння у обстежених хворих.

У переважній більшості пацієнтів мало місце вірогідне зниження показника РБТЛ, що свідчило про пригнічення функціональної спроможності лімфоцитів. При цьому у хворих з катаральним ХБ в сполученні з ЦД II типу зниження цього показника було помірним - в середньому в 1,23 рази ($53,1 \pm 2,5\%$; $P < 0,05$), тоді як при гнійному запальному процесі зміни були найбільшими - кратність зниження становила 1,61 ($40,6 \pm 2,1\%$; $P < 0,001$).

Отже, у хворих на ХБ у сполученні з ЦД II-го типу, в період загострення встановлена наявність вторинного імунодефіцитного стану, який характеризувався Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів переважно за рахунок зниження кількості CD4+, зниженням імунорегуляторного індексу та зменшенням функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА. При цьому найбільш виражені імунологічні зсуви встановлені при гнійному ХБ, що

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

необхідно враховувати при розробці раціональних методів імунокорекції та імунореабілітації даної категорії хворих.

Висновки

1. У хворих на ХБ у сполученні з ЦД II-го типу, в період загострення встановлена наявність вторинного імунодефіцитного стану, який характеризувався Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів переважно за рахунок зниження кількості CD4+, зниженням імунорегуляторного індексу та зменшенням функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА.

2. Ступінь виявлених імунологічних порушень у пацієнтів зі сполученою патологією корелював із характером запального процесу в бронхах, що необхідно враховувати при розробці раціональних методів імунокорекції та імунореабілітації даної категорії хворих.

3. У подальшому планується вивчення динаміки імунологічних показників у хворих із коморбідною патологією під впливом імуноактивних препаратів.

Література

1. Варианты нарушений иммунного статуса у больных хроническим бронхитом / Е.Ф. Чернушенко, Ю.И. Феценко, И.Ф. Круглова [и др.] // Украинський пульмонологічний журнал. - 2000. - № 1. - С. 12-15.
2. Ефимов А.С. Лечение больных сахарным диабетом. Новые подходы / А.С.Ефимов // Doctor. - 2003. - №5. - С. 16-18.
3. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология. - 1985. - № 1. - С. 76 - 78.
4. Клиническая иммунология / под ред. А.В. Караулова. - М.: МИА, 1999. - 604 с.
5. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора, Т. Фишера и Д. Адельмана: пер. с англ. - М.: Практика, 2000. - 806 с.
6. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

болезнь легких.- СПб, 2002. - 286 с.

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

8. Маньковский Б.Н. Сегодня и завтра в лечении и профилактике сахарного диабета / Б.Н.Маньковский // Здоров'я України. - 2006. - №14/1. - С. 18.

9. Медведовська Н.В. Епідеміологічні та деякі клінічні закономірності перебігу цукрового діабету / Н.В.Медведовська, Н.О.Кульчицька // Український медичний альманах. - 2006. - Т. 9, № 5. - С. 99-100.

10. Норейко Б. В., Норейко С. Б. Практические аспекты хронического бронхита // Украинский пульмонологический журнал. - 2000. - № 1. - С. 15-18.

11. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.

12. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Лабораторное дело. - 1989. - № 6. - С. 71 - 72.

13. Хронические болезни легких: от педиатра к терапевту / Н. Н. Розилова, П. П. Захаров, М. Н. Ковалевская [и др.] // Пульмонология. - 2002. - № 1. - С. 85-90.

14. Чернушенко Е. Ф. Иммунопатогенез неспецифических заболеваний легких / Е.Ф.Чернушенко // Журнал практ. лікаря. - 2004. - № 4. - С. 7-13.

15. Чернушенко Е. Ф. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях легких / Е.Ф.Чернушенко, Ю.И.Фещенко // Украинский пульмонологический журнал. - 2002. - № 2. - С. 5-8.

16. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complication (position statement) // Diabetes Care. - 2002. - V. 25. - P. 50-60.

Резюме

Лоскутов А.Л. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний необструктивний бронхіт у сполученні з цукровим діабетом II-го типу.

У 54 хворих на хронічний необструктивний бронхіт у сполученні з цукровим діабетом II-го типу в період загострення мали місце порушення з боку клітинної ланки імунітету, які характеризувалися Т-лімпопенією, зниженням кількості CD4+-клітин (Т-хелперів/індукторів) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, суттєвим зменшенням функціональної активності Т-клітин. Максимальні імунологічні зрушення відбувалися при гнійному характері запального процесу у бронхах.

Ключові слова: хронічний необструктивний бронхіт, цукровий діабет II-го типу, патогенез, клітинний імунітет.

Резюме

Лоскутов А.Л. Показатели клеточного звена иммунитета у больных хроническим необструктивным бронхитом в сочетании с сахарным диабетом II-го типа.

У 54 больных хроническим необструктивным бронхитом в сочетании с сахарным диабетом II-го типа в период обострения отмечались нарушения со стороны клеточного звена иммунитета, которые характеризовались Т-лимфопенией, снижением количества CD4+-клеток (Т-хелперов/индукторов) и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, существенным уменьшением функциональной активности Т-клеток. Максимальные иммунные нарушения происходили при гнойном характере воспалительного процесса в бронхах.

Ключевые слова: хронический необструктивный бронхит, сахарный диабет II-го типа, патогенез, клеточный иммунитет.

Summary

Loskutov A.L. Indexes of cellular immunity at patients with chronic nonobstructive bronchitis in combination with diabetes mellitus of II type.

54 patients with the chronic nonobstructive bronchitis in combination with diabetes mellitus of II type in the period of intensification have violations from the side of cellular immunity in the period medical rehabilitation. They were characterized by T-lymphopenia, by the disbalance of the subpopulation T-lymphocytosis, mainly due to the decline of amount of circulatory in a peripheral blood CD4+ (T-helper/inductor) and immunoregulatory index CD4/CD8, by substantial reduction of the functional activity T-cell. Patients with the purulent character of inflammatory process in bronchus had maximal immunological violations.

Key words: chronic nonobstructive bronchitis, diabetes mellitus of II type, pathogenesis, cellular immunity.

Рецензент: д. мед. н., проф. Л. М. Іванова