

Ю. Л. Журавков^{2,3}, А. А. Королева¹, А. Ю. Журавкова²

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ И ГРУППАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²,
ГУ «МНПЦ ХТиГ»³

В статье приведены оригинальные данные о некоторых показателях иммунного статуса пациентов с различными стадиями и интегральными группами риска ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), обострения хронической обструктивной болезни легких, стадия, группа.

Y. L. Zhuravkov, A. A. Koroleva, A. Y. Zhuravkova

SOME FEATURES OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH VARIOUS STAGES AND GROUPS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

An original data of the some immune status indexes of patients with various stages and integral groups of COPD risk is resulted in the article.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD), forced exhalation volume for 1st second (FEV₁), chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, stage, group.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное (1–17% в популяции) хроническое воспалительное заболевание легких, в патогенезе которого определенную роль играет несостоятельность адаптивного и врожденного иммунитета. Причем, отмечается устойчивая тенденция к увеличению распространенности ХОБЛ. По прогнозу ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место в структуре смертности среди всех болезней. Основу патогенеза ХОБЛ составляет хроническое, диффузное, неаллергическое воспалительное поражение дыхательных путей. В патогенезе же обострений значительную роль играет несостоятельность специфического и неспецифического иммунного ответа. Рекомендации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) по использованию ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) для профилактики обострений ХОБЛ опять же вызывает много вопросов об особенностях иммунного статуса пациентов с ХОБЛ [1–4].

Целью работы было оценить состояние иммунного статуса пациентов с различными стадиями и интегральными группами риска ХОБЛ, а также влияние на иммунный статус пациентов группы С ХОБЛ ингаляционных глюкокортикостероидов.

Задачи исследования: сравнительный анализ зависимости некоторых показателей иммунного статуса пациентов с различными стадиями и интегральными группами риска ХОБЛ.

Материал и методы: В исследование включены 22 здоровых добровольца и 88 пациентов с ХОБЛ в возрасте 40–60 лет, проходивших обследование и лечение в пульмонологических отделениях МНПЦ ХТиГ с 2003 года. Отдельно остановимся на составе контрольной группы. В ней у нас 22 здоровых человека европеоидной расы с гендерным паритетом и возрастом 40–60 лет, т.е. как и в опытной группе. Достоверных гендерных различий ни по одному изучаемому показате-

лю не обнаружено (табл. 1). Это позволяет нам считать нашу контрольную группу однородной и не выделять в дальнейшем гендерные подгруппы при исследовании. Критериями исключения из опытной и контрольной групп являлось наличие онкопатологии, заболеваний крови, системных заболеваний соединительной ткани, саркаидоза, туберкулеза и других хронических инфекций. Из контрольной группы исключались курильщики с индексом курильщика ≥ 10 .

Таблица 1. Характеристика контрольной группы

	Количество	Возр.*	ОФВ1, %*	Лимф. $\times 10^9/\text{л}^*$
Муж.	11	52,6 \pm 4,25	101,2 \pm 3,39	1,75 \pm 0,50
Жен.	11	49,5 \pm 5,27	98,5 \pm 3,93	1,86 \pm 0,39
Всего	22	51,0 \pm 4,91	99,9 \pm 3,81	1,82 \pm 0,45

Примечание: * - $P > 0,05$.

Пациентам, как и добровольцам, выполнялись ФВД и оценка субъективного статуса по опроснику CAT [1-4], исследование иммунного статуса методом проточной цитометрии и определялись уровни иммуноглобулинов. Полученные результаты обработаны методами параметрической статистики в программе Statistica 10.1.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе у нас после применения критериев исключения осталось 88 пациентов различных стадий и групп риска, стратифицированных согласно критериям GOLD. Как видно на таблице 2, достоверных возрастных различий между группами риска и большинством стадий GOLD (за исключением I стадии) нет. Группа пациентов ХОБЛ I стадии достоверно менее возрастная, чем IV стадии (44,8 против 55,2 лет, что ожидаемо), но отличие от среднего возраста всех пациентов ХОБЛ не существенны.

В результате проведенных исследований установлено (табл. 3, табл. 4), что содержание CD3 лимфоцитов при ХОБЛ снижается до 39,5 \pm 3,76% (71,2 \pm 4,68% в контрольной группе, $P < 0,001$).

Таблица 2. Характеристика исследуемой группы

Стадия GOLD	N	Возраст	ОФВ1, %	Группа	N	Возраст	ОФВ1, %
I	24	44,8 \pm 4,80	80,9 \pm 0,90	A	22	45,5 \pm 4,50	79,7 \pm 2,10
II	34	49,7 \pm 5,54	74,6 \pm 4,80	B	22	51,5 \pm 6,22	62,3 \pm 12,25
III	12	51,8 \pm 6,85	47,8 \pm 2,04	C	22	46,6 \pm 5,05	78,9 \pm 2,07
IV	18	55,2 \pm 4,63	28,7 \pm 2,78	D	22	55,5 \pm 4,46	32,2 \pm 8,26
Всего	88	49,8 \pm 6,36	63,3 \pm 20,79	Всего	88	49,8 \pm 6,36	63,3 \pm 20,79

Таблица 3. Некоторые показатели иммунного статуса у пациентов с ХОБЛ разных стадий

Показатель	Контроль n = 22	I ст N = 24	II ст n = 34	III ст n = 12	IV ст n = 18	Всего n = 88
Лимф. $\times 10^9/\text{л}$	1,8 \pm 0,45	2,4 \pm 0,28	2,5 \pm 0,33	2,95 \pm 0,259*	3,0 \pm 0,32*	2,6 \pm 0,39*
CD3, %	71,2 \pm 4,68	49,8 \pm 4,21*	42,4 \pm 5,54*	36,1 \pm 5,58*	22,7 \pm 4,47*	39,5 \pm 3,76*
CD19, %	15,8 \pm 2,22	23,6 \pm 3,92	29,8 \pm 5,52*	46,3 \pm 4,91*	49,7 \pm 5,56*	34,4 \pm 5,85*
CD4, %	40,9 \pm 3,29	25,6 \pm 5,64	19,7 \pm 4,45*	12,0 \pm 3,23*	8,4 \pm 2,24*	18,0 \pm 3,43*
CD8, %	38,7 \pm 2,30	29,6 \pm 4,37	26,5 \pm 5,06*	26,2 \pm 5,90*	22,5 \pm 5,67*	26,5 \pm 1,34*
CD4/CD8	1,1 \pm 0,25	0,9 \pm 0,22	0,8 \pm 0,21	0,5 \pm 0,20*	0,5 \pm 0,24*	0,7 \pm 0,28
EK, % (CD16+56)	16,0 \pm 2,18	9,8 \pm 2,65	8,7 \pm 2,31*	5,8 \pm 1,56*	3,7 \pm 0,83*	7,6 \pm 2,13*
CD3+CD38, %	32,6 \pm 3,52	20,2 \pm 3,23*	19,1 \pm 4,75*	12,5 \pm 4,14*	9,0 \pm 2,57*	16,4 \pm 3,58*
CD3+CD38/CD3	0,4 \pm 0,07	0,4 \pm 0,13	0,5 \pm 0,16	0,3 \pm 0,19*	0,4 \pm 0,16*	0,4 \pm 0,16*
CD3+HLA-DR, %	10,1 \pm 1,48	8,7 \pm 1,07	7,3 \pm 1,86	5,2 \pm 2,09	3,8 \pm 0,77	6,7 \pm 1,55
IgA, г/л	1,8 \pm 0,15	1,4 \pm 0,33*	1,7 \pm 0,57	2,7 \pm 0,65	2,9 \pm 0,35*	1,3 \pm 0,81
IgE, мг/л	0,8 \pm 0,21	0,2 \pm 0,18*	0,3 \pm 0,21*	0,4 \pm 0,25	0,3 \pm 0,22	0,3 \pm 0,21

Примечание: * - показатели, достоверно отличные от контрольных с $P < 0,05$.

Таблица 4. Некоторые показатели иммунного статуса у пациентов с ХОБЛ разных групп риска

Показатель	Контроль n = 22	Группа A n = 22	Группа B n = 22	Группа C n = 22	Группа D n = 22	Всего n = 88
Лимф. $\times 10^9/\text{л}$	1,8 \pm 0,45	2,3 \pm 0,24	2,7 \pm 0,29*	2,6 \pm 0,31*	3,0 \pm 0,30*	2,6 \pm 0,39*
CD3, %	71,2 \pm 4,68	54,2 \pm 5,23*	43,8 \pm 3,55*	36,8 \pm 3,13*	23,3 \pm 4,37*	39,5 \pm 3,76*
CD19, %	15,8 \pm 2,22	21,0 \pm 6,32	40,4 \pm 8,97*	27,2 \pm 4,96*	49,2 \pm 5,02*	34,4 \pm 5,85*
CD4, %	40,9 \pm 3,29	28,4 \pm 3,84*	16,2 \pm 2,75*	18,9 \pm 2,51*	8,5 \pm 2,12*	18,0 \pm 3,43*
CD8, %	38,7 \pm 2,30	26,3 \pm 6,85	26,5 \pm 5,06*	28,6 \pm 5,65*	22,4 \pm 5,54*	26,5 \pm 1,34*
CD4/CD8	1,1 \pm 0,25	1,0 \pm 0,11	0,7 \pm 0,20	0,7 \pm 0,19*	0,5 \pm 0,32*	0,7 \pm 0,28
EK, % (CD16+56)	16,0 \pm 2,18	11,1 \pm 1,63	7,5 \pm 1,66*	7,9 \pm 2,58*	3,9 \pm 0,30*	7,6 \pm 2,13*
CD3+CD38, %	32,6 \pm 3,52	22,7 \pm 7,57	17,0 \pm 6,11*	17,3 \pm 5,09*	8,5 \pm 2,08*	16,4 \pm 3,58*
CD3+CD38/CD3	0,4 \pm 0,07	0,4 \pm 0,16	0,4 \pm 0,15	0,5 \pm 0,16	0,4 \pm 0,20	0,4 \pm 0,16
CD3+HLA-DR, %	10,1 \pm 1,48	9,0 \pm 2,27	6,2 \pm 1,73*	8,0 \pm 1,29	3,8 \pm 0,98*	6,7 \pm 1,55*
IgA, г/л	1,8 \pm 0,15	1,2 \pm 0,16*	2,0 \pm 0,62	1,7 \pm 0,69	2,9 \pm 0,58*	1,3 \pm 0,81
IgE, мг/л	0,8 \pm 0,21	0,3 \pm 0,26*	0,3 \pm 0,15*	0,2 \pm 0,14*	0,4 \pm 0,24	0,3 \pm 0,21*

Примечание: * - показатели, достоверно отличные от контрольных с $P < 0,05$.

Таблица 5. Некоторые показатели иммунного статуса у пациентов в группе С с/без ИГКС

Показатель	Контроль n = 22	Группа С с ИГКС n = 12	Группа С без ИГКС n = 10	Всего n = 88
Лимф. ×10 ⁹ /л	1,81±0,446	2,53±0,287	2,68±0,349*	2,64±0,392*
CD3, %	71,2±4,684	42,07± 4,013***	30,46±5,264***	39,52±3,755*
CD19,%	15,77±2,223	27,81± 4,851*	26,44±4,478*	34,43±5,850*
CD4,%	40,86±3,291	22,94±4,431***	14,04±4,254*	17,97±3,430*
CD8,%	38,7±2,299	28,27±4,997*	28,97±5,864*	26,47±1,344*
CD4/CD8	1,08±0,249	0,81±0,121* **	0,50±0,105* **	0,72±0,277*
ЕК, % (CD16+56)	15,96±2,181	8,87±2,499* **	6,69±2,359* **	7,58±2,127*
CD3+CD38, %	32,58±3,516	20,12±4,795* **	13,95±4,167* **	16,41±3,580*
CD3+CD38/CD3	0,44±0,072	0,47±0,128*	0,44±0,200	0,42±0,163
CD3+HLA-DR, %	10,09±1,478	8,65±1,040	7,16±1,141*	6,74±1,549*
IgA, г/л	1,78±0,152	1,54±0,162*	1,97±0,656	1,26±0,809
IgE, мг/л	0,76±0,211	0,17±0,082* **	0,27±0,113* **	0,29±0,207*

Примечание: * – показатели, достоверно отличные от контрольных с P < 0,05; ** - показатели в группе С пациентов с ХОБЛ с ИГКС, достоверно отличные от аналогичных показателей в группе С пациентов с ХОБЛ без ИГКС с P < 0,05.

Также у пациентов с ХОБЛ снижено содержание CD4 лимфоцитов до 18±3,43% (40,9±3,29% в контроле, P < 0,01), CD8 до 26,5±1,34% (38,7±2,29%, P < 0,01), ЕК-клеток до 7,6±2,13% (16±2,18%, P < 0,01), CD3+CD38- лимфоцитов до 16,4±3,58% (в контрольной группе 32,6±3,52%, P < 0,01), причем выраженность депрессии увеличивалась с возрастанием стадии ХОБЛ или количества обострений в год. Содержание В-лимфоцитов (CD19) у пациентов с ХОБЛ (34,4±5,85%) в 2 раза выше, чем в контрольной группе (15,8±2,22%, P < 0,01), причем выраженность изменений также возрастает с увеличением стадии и количества обострений ХОБЛ. Также у пациентов с ХОБЛ выявлено снижение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) с 1,08±0,249 до 0,5±0,196 (P < 0,01) в III группе и до 0,54±0,24 (P < 0,05) в IV группе ХОБЛ (табл. 3). Неоднозначные результаты получены по содержанию иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ – IgA существенно повышены (до 2,87±0,35 г/л) при IV стадии ХОБЛ (1,78±0,15 г/л в контроле, P < 0,01), а содержание IgE снижено при ХОБЛ, причем достоверно у пациентов с I-II стадиями GOLD (табл. 3). В колебаниях содержания иммуноглобулинов G и M в сыворотке пациентов с ХОБЛ существенных закономерностей не выявлено.

Изучение иммунного статуса в разных группах риска ХОБЛ показало, что количество лимфоцитов и В-лимфоцитов повышено во всех группах, кроме группы А, а содержание Т-лимфоцитов (CD3) и их хелперных (CD4) и супрессорных (CD8) фракций понижено в сравнении с контролем. Так же во всех группах, кроме группы А, достоверно снижено содержание ЕК и активных лимфоцитов. Содержание IgA снижено в группе А и повышено в группе D. Содержание Ig E снижено во всех группах, причем наименее выраженное и недостоверное снижение в группе D (табл. 4).

Добавление в схему лечения пациентов группы С ХОБЛ ИГКС достоверно (P < 0,05) увеличивает содержание CD3-лимфоцитов до 42,1±4,01% и CD4-лимфоцитов до 22,9±4,43% относительно аналогичных показателей (30,5±5,26% и 14,0±4,25% соответственно) в группе С пациентов ХОБЛ, не получавших ИГКС (табл. 5). Добавление ИГКС практически не влияло на содержание В-лимфоцитов, CD8-лимфоцитов и иммуноглобулинов. Содержание ЕК-клеток и активирован-

ных Т-лимфоцитов возрастало в данном случае не столь значительно (табл. 5).

Таким образом, мы видим, что влияние ИГКС на иммунный статус данной группы пациентов ХОБЛ положительный и заключается в достоверном приросте содержания Т-лимфоцитов (CD3) на 38,1%, Т-хелперов (CD4) на 63,4%, ЕК на 32,6%, а активированных CD3+CD38 Т-лимфоцитов на 44,2% (табл. 5). Этими эффектами, возможно, объясняется достигаемое за счет добавления в схему лечения пациентов с ХОБЛ профилактическое влияние на частоту обострений.

Выводы

1. Обнаружено достоверное снижение некоторых показателей клеточного иммунитета (CD3, CD4, ЕК и CD3+CD38-клетки) и повышение содержания В-клеток (CD19) у пациентов с ХОБЛ. Выявлена выраженность изменений пропорционально возрастанию стадии и частоты обострений ХОБЛ.
2. Группа С GOLD практически не выделяется по изученным показателям иммунного статуса от таковых у пациентов с ХОБЛ в целом.
3. Назначение ИГКС пациентам с ХОБЛ в группе С достоверно положительно влияет на изученные показатели иммунного статуса.

Литература

1. Журавков Ю. Л., Королева А. А. Современные подходы к диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких с позиций GOLD 2017 года / Военная медицина. – 2017. – № 4. – С. 90–92.
2. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2019 Report) // <https://goldcopd.org>.
3. Журавков Ю. Л., Королева А. А., Захаренко А. Г. Тактика ведения пациентов с обострением хронической обструктивной болезнью легких / Военная медицина. – 2015. – № 2. – С. 110–114.
4. Королева А. А., Метельский С. М., Журавков Ю. Л. Значение интегральной оценки для оптимизации лечения пациентов с ХОБЛ / Медицинская панорама. – 2014. – № 7. – С. 67–69.

Поступила 20.04.2019 г.