

В. М. Фролов, Я. А. Соцкая
ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ И ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ
МОНОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

*Луганский государственный медицинский университет
Отдел экологической генетики и иммунологии Украинского научного центра
медицинской генетики МЗ и НАН Украины*

За последние десятилетия во всех индустриально развитых странах мира существенно возросла заболеваемость хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), среди которых ведущее место принадлежит хроническому бронхиту (ХБ), что приводит к росту общей потери трудоспособности, снижает качество жизни и увеличивает показатели инвалидизации и смертности населения [3, 6, 7].

Проблема формирования и характер последующего клинического течения ХБ в патогенетическом плане в значительной степени связана с иммунологическими нарушениями, в частности, накоплением в жидких средах организма циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на фоне недостаточности фагоцитарных механизмов их элиминации [14, 15]. Имеются данные, что включение иммуноактивных препаратов в комплекс лечебных средств при ХБ не только улучшает показатели иммунного статуса пациентов, но и положительно влияет на их клиническое состояние, в частности, увеличивает продолжительность последующей ремиссии заболевания [12, 13].

Однако имеются лишь отдельные работы, непосредственно касающиеся патогенной роли ЦИК различного размера у больных ХБ и влияния на молекулярный состав иммунных комплексов иммуноактивных препаратов, в частности, тимогена [2].

Целью настоящей работы было изучение динамики молекулярного состава ЦИК и показателей фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) у больных ХБ при проведении дифференцированной иммунокоррекции.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 68 больных ХБ (38 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 20 до 60 лет (средний возраст составил $42 \pm 2,6$ года), и продолжительностью заболевания от 3 до 12 лет (в среднем $6,2 \pm 2,3$ года). На момент обследования все больные находились в фазе умеренного обострения ХБ, что в клиническом плане проявилось наличием синдрома общего инфекционного токсикоза (слабость, недомогание, повышенная утомляемость, снижение аппетита и трудоспособности, субфебрилитет, выраженная потливость), а также симптомов поражения бронхолегочной системы (кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты, одышка при незначительной физической нагрузке, акроцианоз, наличие хрипов в подлопаточных областях и др.). Диагноз ХБ был установлен на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных клинических и инструментальных методов исследования (рентгенологических, бронхоскопических, исследований функции внешнего дыхания).

При этом большинство обследованных — 56 чел. (82,4 %) составили больные хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), у 12 (17,6 %) пациентов бронхооб-

струкции выявлено не было. Эмфизема легких выявлена у 20 пациентов (29,4 %), пневмосклероз — у 18 (26,5 %). При исследовании функции внешнего дыхания легочная недостаточность была установлена у 53 (77,9 %) пациентов, в том числе у 42 (61,8 %) — I степени и 11 (16,1 %) — II-й степени. При бронхоскопии у 49 (72,1 %) пациентов обнаружено наличие воспаления слизистой оболочки бронхов I степени и у 19 (27,9 %) — II степени. Атрофические изменения со стороны слизистой оболочки бронхов выявлены у 20 (29,4 %) обследованных.

Из иммунологических показателей у всех больных, которые находились под наблюдением, определяли общий уровень ЦИК методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 дальтон [8] и молекулярный состав ЦИК методом дифференцированной преципитации в 2 %, 3,5 % и 6 % растворах ПЭГ [10]. При этом анализировали фракционный состав ЦИК и в соответствии с их величиной выделяли фракции крупномолекулярных ($> 19S$), средномолекулярных (11S-19S) и мелкомолекулярных ($< 11S$) иммунных комплексов [2]. При анализе соотношения иммунных комплексов различной молекулярной массы наиболее патогенными считали ЦИК средних размеров (11S-19S), которые образуются при незначительном избытке антигена [1, 8, 13].

ФАМ исследовалась оригинальным чашечковым методом [9], при этом вычисляли следующие фагоцитарные показатели: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), индекс аттракции (ИА) и индекс переваривания (ИП). В качестве тест-объекта фагоцитоза использовали живую суточную культуру *Staph. aureus*, штамм 505.

Для анализа влияния на иммунологические показатели дифференцированной иммунокоррекции, осуществляли постановку теста Е-РОК с предварительной обработкой суспензии лимфоцитов иммуноактивными препаратами в концентрации 10^{-4} [11]. При этом оценивали увеличение количества Е-РОК по отношению к контролю (без обработки иммуностимуляторами) в %. В качестве достоверного увеличения числа Е-РОК учитывали прирост данного показателя по отношению к контролю на 15 % и более [5, 11].

Наблюдавшиеся больные были распределены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания. Пациенты основной группы (42 чел.) наряду с общепринятой терапией (бронхолитики, противовоспалительные препараты, отхаркивающие средства, по показаниям антибиотики и ингаляторные стероиды), получали тот иммуноактивный препарат, к которому отмечена максимальная чувствительность в тесте Е-РОК *in vitro*, причем при возможности препарат назначался одновременно парентерально и ингаляторно. Больные группы сопоставления (26 чел.) получали только общепринятое лечение ХБ.

В связи с результатами теста Е-РОК на чувствительность к иммуноактивным препаратам, в основной группе

Таблиця 1

Концентрация ЦИК и их молекулярный состав у больных ХБ ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Основная группа (n=42)	Группа сопоставления (n=26)	P	
ЦИК, в том числе: (>19S),	г/л	1,88±0,11	3,12±0,11 1,93±0,08	3,16±0,12 2,65±0,09	>0,1 <0,01
	г/л	0,89±0,02	0,92±0,03 0,89±0,03	0,94±0,04 0,93±0,02	>0,1 <0,1
	%	47,3±1,1	29,5±1,0 46,1±1,6	29,7±1,2 35,1±1,0	>0,1 <0,05
(11S-19S),	г/л	0,59±0,02	1,32±0,04 0,68±0,03	1,34±0,05 0,89±0,03	>0,1 <0,05
	%	31,4±0,9	42,3±1,3 35,2±1,6	42,4±1,6 33,6±1,1	>0,1 >0,05
(<11S),	г/л	0,4±0,02	0,88±0,02 0,36±0,03	0,88±0,03 0,83±0,04	>0,1 <0,01
	%	21,3±0,9	28,2±0,7 18,7±0,6	27,9±0,9 31,3±1,0	>0,1 <0,01

Примечание: в числителе — показатели до начала лечения, в знаменателе — после его завершения; P вычислен между аналогичными показателями основной группы и группы сопоставления

12 пациентам вводили тималин, 16 — тимоген, 14 — эрбисол. Тималин вводили по 10 мг, а тимоген внутримышечно 1 раз в день 10 дней подряд, эрбисол — по 2 мл внутримышечно и по 2 мл ингаляторно 15 дней подряд.

Результаты и их анализ

До начала лечения в обеих группах обследованных больных ХБ отмечалось повышение количества ЦИК, в среднем в 1,7 раза по отношению к норме ($P < 0,01$). Это повышение имело место главным образом за счет увеличения количества среднемолекулярных (11S-19S) иммунных комплексов, количество которых возрастало в абсолютном исчислении в 2,25 раза по отношению к соответствующему показателю нормы ($P < 0,01$). Количество мелкомолекулярных иммунных комплексов (фракция <11S) в абсолютном исчислении возрастало в 2,2 раза, в то время как абсолютное содержание крупномолекулярных комплексов практически не менялось (табл. 1). Суммарно содержание средне- и мелкомолекулярной фракций ЦИК составляла до начала лечения в основной группе 70,5±2,0 %, в группе сопоставления — 70,3±1,9 % при норме 52,7±0,9 % ($P < 0,01$). В абсолютных величинах эти показатели составили соответственно 2,2±0,03 г/л, 2,22±0,03 г/л и 0,99±0,02 г/л ($P < 0,01$).

После завершения лечения в основной группе больных (получавших дифференцированную иммунокоррекцию) отмечена четко выраженная тенденция к нормализации иммунологических показателей — снижению уровня ЦИК до верхней границы нормы, уменьшению содержания в их составе наиболее патогенной среднемолекулярной фракции (11S-19S). Действительно, после завершения лечения содержание среднемолекулярных ЦИК в основной группе снизилось с 42,3±1,3 % до 35,2±1,6 %, или, в абсолютном количестве с 1,32±0,04 г/л до 0,68±0,03 г/л, т.е. в 1,9 раза. В группе сопоставления также имело место некоторое снижение уровня ЦИК, однако гораздо менее выраженное, чем в основной группе. Поэтому в целом уровень ЦИК в группе сопоставления после завершения лечения остается в 1,4 раза выше нормы ($p < 0,01$), а содержание наиболее патогенных среднемолекулярных комплексов — в 1,5 раза (табл. 1). Таким образом, ис-

Таблиця 2

Показатели ФАМ у обследованных больных ХБ ($M \pm m$)

Показатели ФАМ	Норма	Основная группа (n=42)	Группа сопоставления (n=26)	P
ФЧ	4,0±0,05	1,8±0,05 3,6±0,04	1,9±0,06 2,5±0,05	>0,1 <0,05
ФИ	28,8±2,2	15,4±1,6 26,6±1,8	14,8±1,5 18,6±1,1	>0,1 <0,05
ИА	18,2±0,3	14,2±0,9 17,3±0,9	13,9±0,8 15,2±0,7	>0,1 =0,05
ИП	26,3±1,2	10,2±0,6 25,5±0,8	10,4±0,6 20,1±0,7	>0,1 <0,05

пользование дифференцированной иммунокоррекции способствует нормализации общего количества ЦИК и их молекулярного состава, в то время как в группе больных, получавших только общепринятое лечение, сохранялись существенные сдвиги данных показателей, а именно, повышенный уровень ЦИК, преимущественно за счет наиболее патогенной среднемолекулярной фракции.

При изучении показателей ФАМ было установлено, что до начала лечения в обеих группах были однотипные сдвиги, а именно, снижение ФЧ в основной группе в 2,2 раза и группе сопоставления в 2,1 раза, ФИ — соответственно в 1,9 раза и 1,95 раза, ИА — в 1,3 раза в обеих группах, ИП — в 2,6 раза в основной группе и 2,5 в группе сопоставления. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенном угнетении фагоцитарной реакции у обследованных больных ХБ.

После завершения лечения в основной группе больных, которая получала дифференцированную иммунокоррекцию, отмечалось повышение изученных показателей ФАМ до нижней границы физиологической нормы, тогда как в группе сопоставления повышение показателей ФАМ было менее выражено (табл. 2). Поэтому на момент завершения лечения сохранялась достоверная разница изученных показателей, особенно характеризующих фазу переваривания (ИП).

Следовательно, включение дифференцированной иммунокоррекции в комплекс лечения ХБ, способствует нормализации ФАМ и одновременно восстановлению нормального соотношения между различными по размерам и молекулярной массе фракциями иммунных комплексов, прежде всего, снижению исходно повышенного уровня наиболее патогенных среднемолекулярных иммунных комплексов.

Известно, что иммунные комплексы средней молекулярной массы (11S-19S) с трудом элиминируются из организма, особенно при снижении фагоцитарной активности макрофагально-моноцитарной фагоцитирующей системы [1, 4]. Иммунные комплексы среднемолекулярной массы могут активировать систему комплемента по альтернативному пути, и тем самым способствуют поддержанию воспалительного процесса в бронхолегочной системе [6, 13]. Поэтому выявленное нами положительное влияние иммуноактивных препаратов на иммунный статус больных ХБ при индивидуальном подборе препаратов в тесте Е-РОК in vitro свидетельствует о патогенетической обоснованности использования данных препаратов в комплексной терапии ХБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая иммунология. Рук-во для врачей /Под ред. Е.И. Соколова. — Москва: Медицина, 1998. — 272 с.

2. Крушевський В. Д., Гирич С. В., Рубцов Р. В. і др. Розміри циркулюючих імунних комплексів у больних хронічним бронхітом при використанні різних способів лікування // Укр. пульмонолог. журн. — 1997. — № 1. — С. 33–35.
3. Норецько Б. В., Норецько С. Б. Практичні аспекти хронічного бронхіту // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 1 — С. 15–18.
4. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. — Москва: Мир, 2000. — 592 с.
5. Уніфіковані імунологічні методи обстеження больних на стаціонарному і амбулаторному етапах лікування: Метод. рекомендації / Київський НІІ фтизіатрії і пульмонології. — Київ, 1988. — 18 с.
6. Феценко Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень // Укр. пульмонолог. журн. — 1997. — № 1. — С. 5–9.
7. Феценко Ю. І. Сучасні проблеми пульмонології // Укр. пульмонолог. журн. — 1997. — № 2. — С. 3–8.
8. Фролов В. М., Рычнев В. Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лаборат. дело. — 1986. — № 3. — С. 159–161.
9. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Гаврилова Л. А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных // Лаборат. дело. — 1989. — № 67 — С. 116–118.
10. Фролов В. М., Бойченко П. К., Пересадин Н. А. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачеб. дело. — 1990. — № 6. — С. 116–118.
11. Фролов В. М., Векслер Х. М. Методы оценки чувствительности иммунокомпетентных клеток к иммуноактивным препаратам и их значение для клинической практики. — Рига: Знатье, 1991. — С. 102–106.
12. Чернушенко Е. Ф. Иммунокорригирующая терапия при заболеваниях легких // Intern. J. on Immunorehabilitation. — 1996. — № 3. — P. 67.
13. Чернушенко Е. Ф., Феценко Ю. И. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях легких // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 2. — С. 5–8.
14. Чернушенко Е. Ф., Феценко Ю. И., Круглова И. Ф. и др. Варианты нарушений иммунного статуса у больных хроническим бронхитом // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 1. — С. 12–15.
15. Ширинский В. С., Сенникова Ю. А. Проблемы вторичных иммунодефицитов у больных хроническим бронхитом // Тер. архив. — 1993. — № 3. — С. 35–38.

ЦИРКУЛІРУЮЧІ ІМУННІ КОМПЛЕКСИ І ФАГОЦИТАРНА АКТИВНІСТЬ МОНОЦИТІВ У БОЛЬНИХ ХРОНІЧЕСЬКИМ БРОНХІТОМ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ДИФЕРЕНЦІОВАНОЇ ІМУНОКОРЕКЦІЇ

В. М. Фролов, Я. А. Соцька

Резюме

С целью изучения динамики молекулярного состава ЦИК и показателей фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) у больных хроническим бронхитом при проведении дифференцированной иммунокоррекции обследовано 68 пациентов. Установлено, что включение в комплекс лечения больных иммунокоррекции способствует нормализации ФАМ и снижению уровня среднемoleкулярных комплексов.

CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES AND PHAGOCYTOSIS ACTIVITY OF MONOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS DURING THE COURSE OF DIFFERENTIATED IMMUNOCORRECTION

V. M. Frolov, Ya. A. Sotskaya

Summary

In order to evaluate the dynamics of molecular composition of circulating immune complexes and the indices of phagocytosis activity of monocytes during the course of differentiated immunocorrection we examined 68 patients with chronic bronchitis. We established that introduction of immunocorrection in complex treatment of patients promoted normalization of phagocytosis activity of monocytes and decrease of a level of middle-molecular complexes.

Л. А. Яшина, Ю. И. Феценко, М. А. Полянская, С. М. Москаленко, Ю. А. Матвиенко ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины

Лечение такого распространенного постоянно прогрессирующего и инвалидизирующего заболевания как хронический обструктивный бронхит (ХОБ) не является достаточно эффективным. Постоянно ведется изучение ключевых звеньев патогенеза, поиск новых эффективных лекарственных средств для базисной терапии и лечения обострений, позволяющих улучшить качество жизни пациентов, уменьшить инвалидность и смертность при ХОБ.

Учитывая воспалительный характер заболевания в терапии ХОБ наряду с бронхолитиками все более широко обсуждается необходимость борьбы с воспалением бронхиального дерева. Доказана связь выраженности определенных воспалительных изменений в бронхах и тяжести нарушений функции внешнего дыхания, бронхообструкции, гипоксемии, что и определяет драматизм клинической ситуации при ХОБ.

Доказано, что для ХОЗЛ характерно хроническое воспаление с локализацией в бронхах, легочной парен-

химе и сосудах легких. Основную роль в развитии и поддержании воспаления при этом играют оксидантный стресс с дисбалансом протеаз и антипротеаз; клеточная инфильтрация дыхательных путей нейтрофилами, макрофагами, Т-лимфоцитами и эозинофилами с продукцией этими клетками медиаторов воспаления. Последние играют ключевую роль во взаимодействии воспаления и обструкции [12, 15, 16, 17, 31].

К главным медиаторам воспаления при ХОБ относят простагландины и лейкотриены, гиперпродукция которых приводит к бронхоспазму, гиперсекреции слизи, отеку слизистой оболочки бронхов, нарушению дренажной функции бронхов, кашлю [17, 25, 27, 28].

Доказана патогенетическая роль при ХОБ и возрастания содержания таких цитокинов, как IL-1, IL-8, IL-6, TNF- α [25, 27, 28].

Противовоспалительные препараты позволяют уменьшить бронхоконструкцию как путем прямого снижения бронхиальной гиперреактивности, так и опосредованно, что способствует замедлению прогрессирования заболевания [23].