

УДК 616.24-002.1-036.7/8:612.017.1

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ В РІЗНІ ПЕРІОДИ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Лемко О.І., Вантюх Н.В., Решетар Д.В.

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

Вступ

Негоспітальна пневмонія (НП) займає одне з провідних місць у структурі бронхо-легеневої патології та, незважаючи на достатній арсенал сучасних протимікробних препаратів, все ще залишається потенційно небезпечною для життя хворобою [4, 8]. Серед побічних явищ антибактеріальної терапії на велику увагу, зокрема, заслуговує пригнічення антибіотиками проліферації імунокомпетентних клітин внаслідок зниження в них вмісту ДНК та РНК, а також бактеріоліз із подальшим вивільненням великої кількості ендотоксинів, які пригнічують імунну систему [5,6].

Гострота проблеми імунних порушень при НП посилюється ще й тому, що ріст захворюваності при даній патології спостерігається в періоди епідемій грипу або інших респіраторних вірусних інфекцій, що сприяє виникненню асоціацій вірусів і бактерій, які впливають на всі ланки імунного захисту [7]. В свою чергу, недовіра імуних протиінфекційних механізмів захисту макроорганізму, масивність інфікування та висока вірулентність мікроорганізмів значно ускладнюють перебіг пневмоній [1, 3].

Тимчасові імунні дисфункції, які супроводжують перебіг НП, можуть трансформуватись у вторинну імунну недостатність, сприяючи сповільненому закінченню запального процесу в легенях, яке спостерігається в третині випадків, а також зумовлювати розвиток хронічних неспецифічних захворювань легень у чверті пацієнтів, що приносить суспільству значні економічні збитки [4].

Оскільки імунологічні порушення часто передують розвитку пневмоній, поглиблюються під час їх перебігу та лежать в основі подальшої хронізації захворювань бронхо-легеневої системи [2], постає необхідність дослідження динаміки імунологічних показників у цих пацієнтів у різні періоди перебігу за-

хворювання з метою подальшого застосування ефективних методів імунокорекції та запобігання розвитку хронічної бронхо-легеневої патології.

Мета дослідження

Вивчити особливості показників клітинного імунітету у хворих на негоспітальну пневмонію в різні періоди перебігу захворювання та їх динаміку під впливом імунореабілітаційного лікування із застосуванням галоаерозольтерапії.

Матеріали і методи

Загалом обстежено 102 хворих на негоспітальну пневмонію неважкого перебігу, які в гострому періоді хвороби проходили стаціонарне лікування в обласній клінічній інфекційній лікарні або ж центральній 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. 40 хворих обстежено тричі: в гострому періоді (1-3 доба від початку захворювання), в період ранньої реконвалесценції (одразу по завершенню антибіотикотерапії) та після імунореабілітаційного лікування із застосуванням галоаерозольтерапії. 62 пацієнти обстежені двічі: в період ранньої реконвалесценції та після імунореабілітаційного лікування. Контрольну групу становила 21 практично здорова особа.

Клітинний імунітет вивчали за допомогою методу непрямої імуофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл (CD3⁺, CD22⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺), що дало змогу визначити відносний вміст Т-, В-лімфоцитів, субпопуляцій хелперів та цитотоксичних Т-лім-



фоцитів, NK-клітин, розрахувати кількість 0-лімфоцитів, співвідношення $CD4^+/CD8^+$, $CD3^+/CD22^+$, $CD3^++CD22^+/0$ -лімфоцити та суму індексних показників (Σ). Отримані дані аналізувались методами біостатистики з використанням параметричних методів обчислення.

Результати досліджень

У обстежених хворих у розпал хвороби виявлено вірогідне зниження відносної кількості зрілих Т-лімфоцитів, яке відбувалося як внаслідок субпопуляції хелперів, так і цитотоксичних Т-лімфоцитів, а також супроводжувалось вірогідним зниженням співвідношення $CD4^+/CD8^+$, що свідчить про переважний розвиток дефіциту субпопуляції $CD4^+$ -клітин та, в свою чергу, зумовлює недостатність клі-

тинного імунітету і антитілогенезу. Окрім того, зниження відсотка $CD3^+$ -, $CD4^+$ -клітин та співвідношення $CD4^+/CD8^+$ може вказувати на відносно виснаження можливостей імунної системи з неспроможністю останньої формувати адекватну імунну відповідь на антигенний подразник, що може сприяти подальшій хронізації запального процесу.

Кількість 0-лімфоцитів у гострому періоді виявилася підвищеною у 1,6 разу, що свідчить про значну інтенсивність запального процесу при пневмоніях, який супроводжується посиленою міграцією високодиференційованих клітин у вогнище запалення, тоді як у руслі периферичної крові зростає процент недиференційованих і функціонально-неповноцінних лімфоцитів.

Таблиця 1

Особливості клітинного імунітету у хворих на негоспітальні пневмонії в різні періоди перебігу захворювання

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n=21)	Період обстеження		
		Гострий (n=40)	Ранньої реконвалесценції (n=102)	Після реабілітаційного лікування (n=102)
$CD3^+$, % р	65,8±0,49	53,7±0,77*	54,8±0,65*	62,6±0,67* p2<0,001
$CD22^+$, % р	14,2±0,39	14,9±0,44	16,2±0,28* p1<0,05	15,5±0,45*
0-лімфоцити, % р	20,0±0,78	31,4±1,01*	28,5±0,74* p1<0,05	20,7±0,84 p2<0,001
$CD4^+$, % р	37,3±0,43	29,0±0,57*	30,3±0,42*	34,1±0,71* p2<0,001
$CD8^+$, % р	27,2±0,39	24,0±0,45*	24,5±0,40*	26,8±0,27 p2<0,001
$CD4^+/CD8^+$ р	1,36±0,02	1,18±0,02*	1,23±0,02*	1,32±0,028 p2<0,02
$CD3^+/CD22^+$ р	4,41±0,15	3,71±0,11*	3,38±0,07* p1<0,05	3,86±0,17* p2<0,05
$(CD3^++CD22^+)/0$ -л. р	4,01±0,18	2,32±0,12*	2,71±0,12* p1<0,05	3,79±0,17 p2<0,001
Σ співвідношень р	10,1±0,21	7,22±0,14*	7,40±0,14*	8,91±0,19* p2<0,001
$CD16^+$, % р	18,2±0,41	14,1±0,54*	14,0±0,52*	16,9±1,05 p2<0,001

Примітки:

1)* – вірогідні зміни показників хворих порівняно з контролем;

2) p_1 – вірогідність різниці показників хворих у гострому періоді та періоді ранньої реконвалесценції;

3) p_2 – вірогідність різниці показників хворих у період ранньої реконвалесценції та після імунореабілітаційного лікування.

Рівень В-лімфоцитів у гострому періоді мав тенденцію до зростання, порівняно з контролем, що свідчить про певну активацію гуморального імунітету внаслідок необхідного посиленого антитілоутворення. Водночас, величини співвідношень $CD3^+/CD22^+$, $(CD3^++CD22^+)/0$ -лімфоцити та їх сума (Σ) були вірогідно нижчими за норму, що вказує на порушення взаємозв'язків та розвиток дисбалансу між популяціями імунокомпетентних клітин, яке відбувається за рахунок зниження рівня Т-лімфоцитів на фоні зростання кількості В- та 0-лімфоцитів.

Природні кілери діють одразу і, разом із факторами неспецифічної резистентності, становлять першу лінію захисту організму від інфекційних агентів. У обстежених хворих у гострому періоді було виявлено вірогідно нижчий рівень $CD16^+$ -лімфоцитів, порівняно з нормою, що вказує на недостатній противірусний захист.

Застосування загальноприйнятого медикаментозного лікування, перш за все, антибіотикотерапії, не приводило до покращення показників Т-ланки імунітету. Внаслідок цього, період ранньої реконвалесценції характеризувався вірогідним зниженням, порівняно з контролем, Т-лімфоцитів і їх субпопуляцій. Особливо привертає увагу вірогідно зниження, порівняно з контролем, співвідношення $CD4^+/CD8^+$.

Кількість недиференційованих 0-клітин у період реконвалесценції вірогідно зменшилась, порівняно з гострим періодом, проте залишалась вищою за відповідний показник групи контролю в 1,4 разу, що, в поєднанні з даною динамікою Т-лімфоцитів, свідчить про напружене функціонування Т-ланки імунітету, порушене диференціювання Т-лімфоцитів, здатних до негайної імунної відповіді, зниження їх рецепторної здатності та вказує на збереження імунологічних ознак запального процесу у даного контингенту хворих, незважаючи на проведений курс антибактеріальної терапії. Водночас, у період реконвалесценції вірогідно зросла кількість В-лімфоцитів, незважаючи на завершення гострого періоду, що, ймовірно, вказує на дещо запізнілу реакцію організму на антигенне навантаження.

В період реконвалесценції відбувалось також вірогідне зростання рівня співвідношень $CD3^+/CD22^+$, $(CD3^++CD22^+)/0$ -лімфоцити за рахунок зниження кількості 0-лімфоцитів, порівняно з гострим періодом, однак це не

вплинуло на величину суми співвідношень індексних показників, яка залишалась вірогідно нижчою за норму, що в комплексі з іншими показниками Т-імунітету свідчить про збереження імунного дисбалансу та імунологічних проявів запального процесу з порушенням взаємовідношень між популяціями і субпопуляціями лімфоцитів у даного контингенту хворих.

Відсоток натуральних кілерів у процесі медикаментозного лікування не змінювався, залишаючись вірогідно нижчим за контроль, що веде до недостатньої реалізації реакцій спонтанної чи антитілозалежної цитотоксичності й, відповідно, неефективного протиінфекційного захисту при НП.

Вказані імунопатологічні зміни можуть бути підґрунтям для подальшого розвитку хронічних неспецифічних захворювань бронхо-легеневої системи. Ці факти зумовлюють необхідність проведення комплексних імунореабілітаційних заходів у хворих на негоспітальну пневмонію з метою відновлення нормального функціонування імунної системи, зміцнення захисних резервів організму та запобігання розвитку хронічного патологічного процесу.

Головним компонентом імунореабілітаційного лікування хворих після НП було використання аерозольних середовищ кам'яної солі (галоаерозольтерапії – ГАТ). Згідно з затосованим режимом лікування, курс галоаерозольтерапії включав:

- період адаптації до лікувального галоаерозолі – 3-4 дні, протягом яких щоденно відбувається поступове наростання тривалості галоаерозольних процедур від 15 до 60 хвилин (15 хв., 30 хв., 45 хв. та 60 хв.);
- основний лікувальний період, який включав щоденні 60-хвилинні сеанси ГАТ (20-22 сеанси на курс).

Після лікування із застосуванням ГАТ відзначено вірогідне зростання кількості Т-лімфоцитів, їх субпопуляцій, співвідношень $CD4^+/CD8^+$, $CD3^+/CD22^+$, $CD3^++CD22^+/0$ -лімфоцити та суми індексних показників, порівняно з періодом ранньої реконвалесценції, що свідчить про певну нормалізацію спрямованості Т-клітинної диференціації та подальшої імунної відповіді організму. Водночас, відзначено вірогідне зниження рівня 0-лімфоцитів та тенденцію до зменшення кількості В-лімфоцитів, що підтверджує зменшення



інтенсивності антигенної стимуляції на організм внаслідок згасання залишкових проявів запального процесу під впливом ГАТ. Вірогідне зростання рівня $CD16^+$ -лімфоцитів свідчить про зростання можливостей проти-інфекційного захисту організму.

Однак, варто відзначити, що й після проведеного лікування рівень $CD3^+$, $CD4^+$ -лімфоцитів, величина співвідношення $CD3^+/CD22^+$ й сума індексних показників залишались вірогідно нижчими за контроль, що вказує на неповне усунення Т-клітинної недостатності й визначає необхідність подальшої розробки нових імунореабілітаційних комплексів на основі ГАТ.

Висновки

1. У хворих на негоспітальну пневмонію в гострому періоді спостерігається Т-клітинний імунний дисбаланс з переважним зниженням Т-хелперів на фоні вірогідного зростання недиференційованих 0-лімфоцитів та зменшення кількості $CD16^+$ -лімфоцитів, що вказує на пригнічення протиінфекційного захисту.

2. Встановлено, що в період ранньої реконвалесценції (одразу після завершення

антибіотикотерапії) показники Т-імунітету змінюються незначно, порушення функціонування Т-лімфоцитів зберігаються, поєднуючись з певною активацією В-лімфоцитів за рахунок надлишкового антигенного навантаження.

3. Відновлювальне лікування на основі ГАТ має виражений імунореабілітаційний вплив у хворих на негоспітальну пневмонію, що полягає у вірогідному зростанні в бік норми, порівняно з періодом ранньої реконвалесценції, показників Т-клітинної ланки імунітету ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ -лімфоцитів), співвідношень імункомпетентних клітин ($CD4^+/CD8^+$, $CD3^+/CD22^+$, $CD3^+CD22^+/0$ -лімфоцити) та їх суми, кількості натуральних кілерів, а також вірогідному зниженні відсотка 0-лімфоцитів, що свідчить про згасання активності запального процесу та спрямування Т-клітинної диференціації в нормальне русло.

4. Виявлені особливості клітинного імунітету у хворих на негоспітальні пневмонії в різні періоди перебігу захворювання підтверджують необхідність проведення імунореабілітаційних заходів у даного контингенту хворих.

Резюме. Досліджено особливості змін клітинного імунітету у 102 хворих на негоспітальні пневмонії. З них 40 хворих обстежено тричі: в гострому періоді (1-3 доба від початку захворювання), в період ранньої реконвалесценції (одразу по завершенню антибіотикотерапії) та після імунореабілітаційного лікування із застосуванням галоаерозольтерапії. 62 хворих обстежені двічі: в період ранньої реконвалесценції та після імунореабілітаційного лікування. Встановлено, що у гострому періоді клітинний імунітет характеризується вірогідним зниженням рівня Т-лімфоцитів, переважно за рахунок субпопуляції хелперів. Зниженими також були співвідношення $CD4^+/CD8^+$, $CD3^+/CD22^+$, $CD3^+CD22^+/0$ -лімфоцити, сума індексних показників (Σ) та рівень $CD16$ -клітин на фоні вірогідного підвищення вмісту 0-лімфоцитів. У період ранньої реконвалесценції суттєвого покращення досліджуваних показників не спостерігалось. Водночас, після відновлювального лікування із застосуванням галоаерозольтерапії відбувалось вірогідне зростання показників Т-ланки імунітету, що вказує на спрямування диференціації Т-лімфоцитів у нормальне русло, забезпечує можливість формування адекватної імунної відповіді на антиген, запобігає формуванню хронічної патології бронхо-легеневої системи.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, клітинний імунітет, гострий період, період ранньої реконвалесценції, галоаерозольтерапія.

Peculiarities of cellular immunity indicies at patients with community acquired pneumonia in different periods of disease duration

Lemko O.I., Vantuykh N.V., Reshetar D.V.

Summary. The peculiarities of cellular immunity changes were studied in 102 patients with community acquired pneumonia. 40 patients were examined three times: in the acute period (1-3 day from the onset of disease), during period of early convalescence (immediately after the completion of antibiotic therapy) and after immunorehabilitative treatment on the base of haloaerosoltherapy. 62 patients were examined two times: during period of early convalescence and after immunorehabilitative treatment. It was found that cellular immunity in the acute period characterized by significant decrease of

T-lymphocyte level mainly due to helpers subpopulation, reduction of ratios $CD4^+/CD8^+$, $CD3^+/CD22^+$, $CD3^+/CD22^+/0$ -lymphocytes, sum of this ratios (Σ) and CD16-cells' level. These changes were accompanied with significant increase of 0-lymphocyte's level. During the period of early convalescence the significant improvement of the studied indices wasn't observed. At the same time, recovery treatment on the base of haloaerosoltherapy promotes the significant increase of T-immunity indices, indicating the orientation of T- lymphocytes' differentiation towards normalization. This provides the possibility for forming an adequate immune response to the antigen and prevents formation of chronic bronchopulmonary pathology.

Key words: community acquired pneumonia, cellular immunity, acute period, period of early convalescence, haloaerosoltherapy.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возможности применения иммуностимулирующего препарата ликопид в пульмонологии / Ю.И. Фещенко, Л.Я. Яшина, С.Г. Ищук, Ю.А. Матвиенко // Астма та алергія. – 2012. – № 1. – С. 62 – 66.
2. Козырева Л.С. Иммунологические особенности больных с тяжелой формой внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость / Л.С. Козырева, Л.Ф. Азнабаева, В.И. Никуличева // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 52 – 56.
3. Нагоев Б.С. Изменение активности показателя функционально-метаболической активности лейкоцитов при гриппе и постгриппозной пневмонии / Б.С. Нагоев, А.М. Бецукова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 4. – С.85 – 86.
4. Пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика антибактеріальна терапія: [навч. посібник]; під ред. Ю.І. Фещенка. – Київ, 2013. – 134 с.
5. Таджиханова Д.П. Эффективность комплексной терапии у детей с микоплазменной пневмонией, ассоциированной с герпесвирусной инфекцией / Д.П. Таджиханова // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 41 – 46.
6. Ходош Э.М. Внебольничная пневмония: ключи к пониманию тактики ведения и безуспешной антибактериальной терапии / Э.М. Ходош // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 1. – С. 50 – 54.
7. Johansson N. Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with community-acquired pneumonia / N. Johansson, M. Kalin, J. Hedlund // Scand. J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 43, № 8. – P. 609.
8. Watkins R.R. Diagnosis and Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults / R.R. Watkins, T.L. Lemonovich // Am. Fam. Physician. – 2011. – Vol. 83, № 11. – P. 1299 – 1306.