

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ И ПРИ ЕГО СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ

Платонова Ирина¹ – старший научный сотрудник, Лаповец Наталия¹ – старший научный сотрудник, Ткач Елена¹ – старший научный сотрудник, Сахелашвили Манана² – доктор мед. наук, профессор, Мажак Квитослава¹ – старший научный сотрудник, Щурко Галина¹ – научный сотрудник,
¹ГУ Львовский НИИ эпидемиологии и гигиены МЗ Украины,
²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Резюме

Изучены особенности и дана сравнительная оценка иммунновоспалительных реакций у 27 больных с впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) легких и 32 больных туберкулезом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Характерной особенностью иммунологических нарушений при коморбидной патологии было угнетение фагоцитарного звена иммунитета: уменьшение 1,5 раза, относительно группы доноров и в 1,7 раз относительно больных с ВДТБ, количества фагоцитозактивных клеток, поглощающей способности нейтрофилов, снижение содержания катионных лизосомальных белков гранулоцитарных лейкоцитов. Указанные нарушения констатировали у 81,3% больных туберкулезом совмещенным с ХОБЛ и у 25,9% с ВДТБ.

Ключевые слова: иммунновоспалительные реакции, туберкулез, сочетание туберкулеза и ХОБЛ

Rezumat. Aspecte comparative ale reacțiilor imunoinflamatorii la pacienții cu tuberculoză pulmonară caz nou și asociată cu BPOC

Au fost studiate caracteristicile și evaluate comparativ reacțiile imunoinflamatorii la 27 pacienți cu tuberculoză pulmonară caz nou (TB-CN) și 32 pacienți cu tuberculoză pulmonară combinată cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC). O trăsătură caracteristică a tulburărilor imunologice în cazul patologiei comorbide a fost depresia imunității fagocitare: scăderea cu 1,5 ori în comparație cu grupul de donatori și de 1,7 ori în grupul pacienților cu TB-CN, a cantității celulelor fagocitare active, capacitatea de absorbție a neutrofilelor, reducerea cantității proteinelor lizozomilor cationici din leucocitele granulocitare. Dereglările menționate s-au remarcat în 81,3% dintre pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu BPOC și în 25,9% cazuri cu TB-CN.

Cuvinte-cheie: reacție imunoinflamatorie, tuberculoză, asociația TB și BPOC

Summary. Comparative aspects of the immune inflammatory response in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and when it is combined with COPD

The features is studied and the comparative evaluation of immune inflammatory responses is given for 27 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (VDTB) and 32 patients with tuberculosis combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The characteristic feature of immunological disorders with comorbid pathology was the depression of phagocytic immunity: in 1,5 time decrease relative to the donor group, and in 1,7 times the VDTB patients, the amount of active cells, phagocytosis, absorbing ability of neutrophils, decrease in the content cationic lysosomal proteins of the granulocyte leukocytes. These disorders was ascertained in the 81,3% of patients with tuberculosis combined with COPD and 25,9% with VDTB.

Key words: immunoinflammatory reaction, tuberculosis, TB and COPD

Введение. Проблема коморбидности и мултиморбидности туберкулеза крайне важна во фтизиатрии. В повседневной клинической деятельности врачи-фтизиатры, пульмонологи часто сталкиваются с проблемой взаимосвязи хронической обструктивной болезни лёгких и туберкулёза, что отрицательно влияет и отягощает их течение, способствует прогрессированию как туберкулеза так и ХОБЛ [2, 3]. Это происходит преимущественно за счет нарастания необратимого компонента бронхиальной обструкции, обусловленной ХОБЛ

[4]. Выше упомянутые нозологии имеют сходные факторы риска - курение, низкий социально-экономический статус больного, нарушение иммунной защиты организма [8, 9]. Установлено, что полиморбидный характер поражения при ХОБЛ это результат системного воспаления, основная роль в котором принадлежит нейтрофильным гранулоцитам, моноцитам, лимфоцитам [1, 5, 10, 11]. Развитие и течение туберкулеза также в значительной степени определено состоянием иммунологической реактивности организма,

в частности клеточного иммунитета [6, 7]. Иммунопатогенетические механизмы туберкулеза совмещенного с ХОБЛ, на сегодняшний день, изучены недостаточно. Неблагоприятная эпидемическая ситуация касательно туберкулеза, прогрессирующий рост заболеваемости ХОБЛ и, соответственно, увеличение удельной доли туберкулеза сочетанного с ХОБЛ определяет актуальность их изучения.

Цель работы - изучить особенности и провести сравнительную оценку иммуновоспалительных реакций у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких и туберкулезом совмещенным с ХОБЛ.

Материалы и методы. Изучение особенностей фагоцитарного, Т-клеточного, специфического противотуберкулезного и гуморального иммунитета проведено у 59 больных с ВДТБ легких. Пациенты разделены на группы сравнения в зависимости от наличия ХОБЛ: референтная группа - 27 человек с ВДТБ легких, основная группа - 32 человека с ВДТБ легких в сочетании с ХОБЛ на стадии обострения. В группах преобладали мужчины: 59,3% (16) и 84,4% (27). Средний возраст пациентов в группах составлял 38,5 и 47,3 года. Преобладающей клинической формой ВДТБ легких в группах был диссеминированный туберкулез: 63,0% и 59,4% случаев. Инfiltrативный туберкулез диагностирован в 37,0% и 40,6% случаев, соответственно. По степени тяжести ХОБЛ, впервые диагностированные больные туберкулезом легких распределялись следующим образом: с легкой степенью тяжести 12,5% (4), с среднетяжелой - 65,6% (21) и тяжелой степенью течения заболевания 21,9% (8). Иммунологические исследования проводили при поступлении больных на стационарный этап лечения и включали: определение общего количества Т-лимфоцитов (Е-РОК), их пролиферативной активности в реакции бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином (РБТЛ с ФГА), количества сенсibilизированных к туберкулину Т-лимфоцитов (И-РОК) и их функциональной активности (РБТЛ с ППД-Л), иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G, Ig E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ)), общей окислительно-восстановительной активности нейтрофилов (НСТ-тест), катионных лизосомальных белков гранулоцитов (КЛБ). Определение данных показателей проводили по общепринятым методикам. Исследование показателей нормы проведено у 30 доноров. Статистический анализ полученных результатов

осуществляли с помощью компьютерного пакета программ Microsoft Office.

Результаты и обсуждение. Проведенные иммунологические исследования у больных с ВДТБ легких и туберкулезом в сочетании с ХОБЛ обнаружили ряд нарушений в системе иммунитета, а также особенностей присущих определенной нозологии. Результаты исследований представлены в таблице. Установлено, что у больных ВДТБ легких и ХОБЛ на стадии обострения, имело место угнетение фагоцитарного звена иммунитета. У пациентов основной группы, по сравнению с референтной и группой доноров, наблюдалось уменьшение в 1,7 и 1,5 раза количества фагоцитирующих клеток (ФИ) - $(43,3 \pm 2,2)\%$ сравнительно с $(74,5 \pm 1,2)\%$, $p < 0,001$ и $(67,1 \pm 3,1)\%$, соответственно, $p_{1,2} < 0,05-0,001$. Поглощающая активность фагоцитирующих клеток у больных основной группы составляла $(4,9 \pm 1,0)$ относительно $(13,1 \pm 0,7)$ у лиц референтной, $p < 0,001$ и $(6,8 \pm 0,5)$ у доноров, $p_1 > 0,05$, $p_2 < 0,001$. У больных ВДТБ в сочетании с ХОБЛ, в сравнении с ВДТБ, констатировали также недостаточность кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и уменьшение содержания катионных лизосомальных белков гранулоцитарных лейкоцитов.

Интенсивность освобождения соединений активного кислорода нейтрофильными лейкоцитами (НСТ-тест) у больных основной группы была в 1,3 раза ниже, чем у лиц референтной и в 1,5 раза, чем у группы доноров. НСТ-тест был равен $(13,6 \pm 1,0)\%$ относительно $(17,9 \pm 1,3)\%$, $p < 0,05$ и $(9,3 \pm 0,8)\%$ у здоровых, $p_{1,2} < 0,05-0,001$. Показатели КЛБ отвечали $(79,3 \pm 0,8)\%$ и $(85,2 \pm 1,1)\%$, соответственно, $p < 0,05$, у доноров - $(88,0 \pm 1,4)\%$, $p_{1,2} < 0,05$.

При коморбидной патологии уменьшение количества фагоцитозактивных клеток, снижение их поглощающей способности и показателей катионных лизосомальных белков отмечали у 81,3% пациентов. При ВДТБ - у 25,9%.

В обеих группах обследуемых констатировали наличие Т-клеточной иммуносупрессии, выраженной уменьшением общего количества Т-лимфоцитов и угнетением их функциональной активности. В сравнении с донорами в основной и референтной группах примерно в 1,6 раза уменьшалось общее количество Т-лимфоцитов, Е-РОК - $(29,3 \pm 2,0)\%$ и $(27,6 \pm 2,1)\%$, ($p > 0,05$), относительно $(46,1 \pm 2,8)\%$ у доноров, $p_{1,2} < 0,001$ и в 1,4 раза количество бласттрансформированных под действием ФГА лимфоцитов, РБТЛ с ФГА - $(30,2 \pm 2,4)\%$ и $(32,7 \pm 1,3)\%$, ($p < 0,05$), относительно $(45,6 \pm 2,1)\%$, соответственно, $p_{1,2} < 0,001$. У по-

ловины больных основной группы нарушения Т-клеточной защиты характеризовались уменьшением более чем на 30,0%, общего количества Т-лимфоцитов и угнетением их пролиферативной активности. В референтной группе удельный вес таких больных составлял 33,3%.

Таблица

Особенности иммуновоспалительных реакций у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких и туберкулезом в сочетании с ХОБЛ

Группы / Показатели	Доноры	Референтная группа (ВДТБ)	Основная группа (ВДТБ+ХОБЛ)
	n=30	n=26	n=32
ФЧ (количество поглощен. гранул латекса)	6,8 ± 0,5	13,1 ± 0,7*	4,9 ± 1,0*
ФИ (%)	67,1 ± 3,1	74,5 ± 1,6*	43,3 ± 2,2*
НСТ-тест (%)	9,3 ± 0,8	17,9 ± 1,3*	13,6 ± 1,0*
КЛБ (%)	88,0 ± 1,4	85,2 ± 1,1	79,3 ± 1,8*
Е – РОК (%)	46,1 ± 2,8	27,6 ± 2,1*	29,3 ± 2,0*
И – РОК (%)	4,2 ± 0,3	7,4 ± 0,1*	7,7 ± 0,2*
РБТЛ с ФГА (%)	45,6 ± 2,1	32,7 ± 1,3*	30,2 ± 2,4*
РБТЛ с ППД-Л (%)	1,3 ± 0,2	3,6 ± 0,3*	2,8 ± 0,2*
ЦИК (ед.опт. плот.)	78,1 ± 5,6	164,2 ± 6,8*	175,8 ± 9,3*
Ig E (МЕ)	62,5 ± 9,4	145,6 ± 8,5*	184,1 ± 7,7*
Ig A (г/л)	1,88 ± 0,11	4,32 ± 0,33*	4,43 ± 0,11*
Ig M (г/л)	1,15 ± 0,09	2,45 ± 0,14*	2,90 ± 0,08*
Ig G (г/л)	12,80 ± 1,50	17,84 ± 2,21*	25,95 ± 1,56*

Примечания: 1. * - изменения достоверные относительно доноров (p < 0,05-0,001);

2. ■ - изменения достоверные относительно референтной группы (p < 0,05-0,001).

Статистически достоверную разницу между группами больных отмечали со стороны показателей специфического противотуберкулезного иммунитета. У больных туберкулезом совмещенным с ХОБЛ, сравнительно с группой лиц с ВДТБ без сопутствующей патологии, была увеличена популяция сенсibilизированных к туберкулину Т-лимфоцитов, И-РОК - (7,7 ± 0,2)% относительно (7,4 ± 0,1)%, p > 0,05 и (4,2 ± 0,3)%, p_{1,2} < 0,001 у до-

норов с угнетением их пролиферативной активности, РБТЛ с ППД-Л - (2,8 ± 0,2)% относительно (3,6 ± 0,3)%, p < 0,05 и (1,3 ± 0,2)% у здоровых, p_{1,2} < 0,001. Следует отметить, что у 31,3% пациентов основной группы in vitro наблюдали полную или частичную толерантность специфических Т-лимфоцитов к туберкулину. В референтной - у 11,1%.

Т-клеточная иммуносупрессия у больных основной и референтной группы сопровождалась активированием В-звена иммунитета с выраженным усилением продукции иммуноглобулинов и ростом в крови уровня ЦИК. Однако, более активное антителообразование Ig E, Ig M, Ig G было характерно для больных основной группы: Ig E (184,1 ± 7,7) МЕ относительно (145,6 ± 8,5) МЕ у лиц референтной группы, p < 0,05 и (62,5 ± 9,4) МЕ у доноров, p_{1,2} < 0,001; Ig M (2,90 ± 0,08) г/л относительно (2,45 ± 0,14) г/л, p < 0,05 и (1,15 ± 0,09) г/л, соответственно p_{1,2} < 0,001; Ig G (25,95 ± 1,56) г/л относительно (17,84 ± 2,21) г/л, p < 0,05 и (12,80 ± 1,50) г/л у здоровых, p_{1,2} < 0,001.

Выводы: Иммуновоспалительные реакции у больных с ВДТБ легких и ВДТБ совмещенным с ХОБЛ отличались по характеру и интенсивности. Характерной особенностью сочетания ВДТБ с ХОБЛ являлось угнетение фагоцитарного звена иммунитета: достоверное уменьшение, как в отношении доноров (в 1,5 раза) так и больных с ВДТБ (в 1,7 раза) количества фагоцитозактивных клеток и их поглощающей способности, снижение содержания катионных лизосомальных белков гранулоцитарных лейкоцитов. При коморбидной патологии эти нарушения выявляли в 3,1 раза чаще (у 81,3% больных), нежели при ВДТБ (у 25,9% пациентов).

У больных ВДТБ совмещенным с ХОБЛ чаще преобладал резко выраженный гуморальный тип иммунного ответа с усилением продукции Ig E, Ig M, Ig G (p < 0,05) и снижением специфических клеточных реакций. У 31,3% пациентов (относительно 11,1% с ВДТБ) отмечали in vitro наличие полной или частичной туберкулезной толерантности специфических Т-лимфоцитов; в 1,5 раза чаще констатировали Т-клеточную иммуносупрессию с уменьшением, более чем на 30,0% Т-лимфоцитарного пула и угнетением пролиферативной активности Т-лимфоцитов.

Функциональные изменения фагоцитарного звена иммунитета: ФЧ, ФИ, КЛБ могут использоваться как лабораторные дифференциально-диагностические тесты для определения наличия обострений ХОБЛ.

Список литературы

1. Авдеев С. Н., *Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание*, Пульмонология, 2007; 2, с. 104–113.
2. Багишева Н. В., Мордык А.В., Руденко С.А. и др., *Сравнительные аспекты течения впервые выявленного туберкулеза, изолированного и при его сочетании с ХОБЛ, у пациентов старше 50 лет*, ЭНИ Забайкальский медицинский вестник, 2015; 3, с.73–7.
3. Батищева Т.Л., Багишева Н. В., Мордык А.В. и др., *Медицинский вестник Северного Кавказа*, 2014; 4(36), с. 329–31.
4. Визель А. А. *Хроническая обструктивная болезнь лёгких и туберкулёз*, *Хроническая обструктивная болезнь лёгких*, Под ред. Чучалина А. Г., М.: Атмосфера, 2008; с. 480–5.
5. Перцева Т. Ю., Конопкіна Л. І., *Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень*, Український пульмонологічний журнал, 2007; 1, с. 22–6.
6. Черенько С. О., *Имунопатогенез туберкулеза, Астма та алергія*, 2013; 1, с. 32–7.
7. Чернушенко Е. Ф., Процюк Р. Г., *Противотуберкулезный иммунитет*, Український пульмонологічний журнал, 2010; 4, с. 53–8.
8. Черников А. Ю., *Особенности течения туберкулеза у больных ХОБЛ*, <http://med-read.ru/osobennosti-techeniya-tuberkulyoza-u-bol-ny-h-hobl>].
9. Biswajit C., Peter MA C., Peter DO D., *Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease*, Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis., 2007; 2 (3), p 263–72.
10. Curtis J. L., Freeman C.M., Hogg J.C., *The immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, The Proceedlgs of the American Hyoracis Society, 2007;4, p. 512–21.
11. Pons J. [et al.]. *Blunted T-lymphocyte response in chronic obstructive pulmonary disease*, Eur. Respir. J., 2005; 25, p. 441–6.