

гов А.Б. Нейроэндокринные реакции у больных ХОБ в регионе северо-востока СССР // *Терапевт. арх.* – 1992. – Т. 64, №3. – С.36–38. 6. Семиченко В.А. Психические состояния. – К.: “Магістр-S”, 1998. – 208 с. 7. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: ЗАО “Изд. Бином”, СПб.: Невский диалект, 1998. – 512 с. 8. Пограничная психическая патология в общей медицинской практике / Под ред. акад. РАМН А.Б. Смулевича. – М.: Издательский дом “Русский врач”. – 2000. – 160 с. 9. *Siorfates N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Respir. J.* – 1995. – Vol.8, №3. – P.1398–1420.

PATHOGENETIC AND AGE-SPECIFIC PECULIARITIES OF THE DEVELOPMENT OF SOMATOPSYCHIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

S.V. Kovalenko

Abstract. The author has examined 44 patients with chronic obstructive bronchitis of varying age. A progressive decrease of the level of catecholamines in the erythrocytes and effective-motivating psychosomatic disorders have been established in elderly patients that transform into neurosis if necessary treatment is absent.

Key words: chronic obstructive bronchitis, catecholamines, psychosomatic disorders, erythrocyte.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. · 2003. · Vol.7, №3. – P.34–37.

Надійшла до редакції 20.03.2003 року

УДК 616.233-002:616.34-008.97]-097

Г.Д. Коваль

ЗАЛЕЖНІСТЬ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ ВІД СТУПЕНЯ ДИСБАКТЕРІОЗУ КИШЕЧНИКУ

Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології (зав. – проф. І.Й. Сидорчук)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Обстежено 98 хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ), у яких встановлено порушення мікробіоценозу кишечника (дисбактеріоз) різного ступеня важкості (I-IV). У хворих на ХОБ із дисбактеріозом кишечника III ступеня відмічається зниження відносної кількості CD3⁺- і CD8⁺-клітин, а в пацієнтів із дисбактеріозом IV ступеня – зменшення рівня лімфоцитів усіх трьох фенотипів – CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ та пригнічення реакції бласттрансформації лімфоцитів у відповідь на ФГА. Зниження вмісту в крові імуноглобуліну А у хворих на ХОБ розпочинається при дисбактеріозі II ступеня і досягає максимуму при дисбактеріозі IV ступеня.

Ключові слова: хронічний обструктивний бронхіт, дисбактеріоз, лімфоцити, імуноглобуліни.

Вступ. В останні роки збільшилася частота дисбактеріозу кишечника при багатьох захворюваннях, зокрема зросла частка порушень мікробіоценозу кишечника і при хронічному обструктивному бронхіті (ХОБ) [5,9,10]. Причинами цього вважаються як невивіршена та часто неадекватна антибактеріальна терапія ХОБ [2], так і зміни загальної резистентності організму внаслідок розвитку захворювання [2,4]. Відомо, що нормальна мікрофлора має ряд важливих функцій, у тому числі відіграє значну роль у захисті організму від інфекції та бере участь у формуванні імунної відповіді [7]. Порушення видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки знижує імунологічну реактивність орга-

нізму людини [4,5] та сприяє затяжному, рецидивному перебігу захворювань органів дихання [2,10], розвитку ускладнень і хронізації запального процесу [12]. З іншого боку, майже при всіх бронхолегеневих захворюваннях (у тому числі і при ХОБ) виявляються зміни з боку імунної системи. Вони проявляються неодноразово: зниженням і зміною рецепторних структур на поверхні лімфоїдних клітин, пригніченням проліферативної здатності на неспецифічні мітогени (ФГА, Кон-А, лімфоцитарний антиген), змінами загальної кількості та субпопуляційного складу Т-лімфоцитів (Т-активних, Т-хелперів, Т-супресорів), відсутністю або різким зниженням рівня IgA при нормальному вмісті IgG та IgM та ін. [4,5,13]. Специфічний імунний захист та фактори природної резистентності, до яких відносяться і нормальні мікробіоценози тіла людини, складають єдину систему протиінфекційного захисту організму, взаємодоповнюючи один одного на різних етапах формування імунної відповіді. Відомо, що в нормі ендотоксин (ЕТ) кишкової палички, проникаючи в системний кровотік, є необхідним стимулом для функціонування імунної системи організму, має виражений вплив на функціональну активність тромбоцитів, клітин моноцитарно-макрофагального ряду, нейтрофілів і лімфоцитів, а зростання його концентрації внаслідок формування дисбактеріозу є одним із ефективних механізмів формування імунного дисбалансу при ХОБ [1,5,6,8].

Однак формування дисбактеріозу кишечника є порушенням якісного та кількісного складу нормальної мікрофлори [7], яке супроводжується змінами не тільки ЕТ кишкової палички, але й інших бактеріальних ендотоксинів та ешерихіозних екзотоксинів. Зокрема, практично нез'ясованим залишається питання впливу зниженого популяційного рівня у фізіологічно корисних анаеробних біфідобактерій та підвищеного в умовно патогенних мікроорганізмів та дріжджоподібних грибів роду *Candida* (що є характерним для хворих на ХОБ і підтверджується нашим дослідженням) на формування імунологічних порушень та перебіг ХОБ. З іншого боку, не встановлено залежності змін імунологічної реактивності від вираженості порушень мікрофлори товстої кишки та ступеня дисбактеріозу кишечника при ХОБ, недостатньо з'ясований вплив комплексного лікування ХОБ з використанням пробіотиків на імунологічні показники та перебіг захворювання. Вирішення цього завдання допоможе глибше зрозуміти роль порушення мікробіоценозу кишечника не тільки у формуванні імунологічних порушень, але й у патогенезі та перебігу ХОБ і дасть змогу розробити комплексний метод лікування хворих на ХОБ з урахуванням порушень мікробіоценозу кишечника та імунологічних змін.

Мета дослідження. Дослідити зміни стану клітинної і гуморальної ланок системи імунітету у хворих на ХОБ залежно від ступеня дисбактеріозу кишечника.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходились 98 хворих на хронічний обструктивний бронхіт віком від 18 до 56 років, у період загострення захворювання. Дослідження проводили в перші дні поступлення в стаціонар до проведення терапії. Дослідження мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на ХОБ проведено з вивченням видового складу та популяційного рівня мікроорганізмів за загальноприйнятим мікробіологічним методом із визначенням ступеня дисбактеріозу кишечника [11]. Усі хворі були розподілені на 5 груп. Першу групу склали 12 пацієнтів з нормобіоценозом, другу – 11 хворих із дисбактеріозом I ступеня, третю – 15 хворих із дисбактеріозом II ступеня, четверту – 23 пацієнти з дисбактеріозом III ступеня, п'яту – 37 хворих із дисбактеріозом IV ступеня. Групу контролю склали 15 практично здорових людей такого ж віку.

Для оцінки стану клітинної ланки системи імунітету проводили визначення субпопуляцій лімфоцитів за кластерами детермінації CD3⁺, CD4⁺ CD8⁺ з використанням папелі моноклональних антитіл до лейкоцитарних диференційованих антигенів серії LT НПО "Сорбент" (Росія). Препарати досліджували на люмінесцентному мікроскопі МЛ-2 (Росія). Реакцію бластної трансформації лімфоцитів проводили з використанням фітогеммаглотиніну (ФГА) як Т-клітинний мітоген.

Для оцінки гуморальної ланки імунологічного статусу визначали концентрацію імуноглобулінів основних класів (IgM, IgG, IgA) у сироватці крові, застосовуючи прямий метод радіальної імунодифузії в агарі за реакцією преципітації за Mancini G.

Результати досліджень опрацьовували методами варіаційного статистичного аналізу з визначенням критерію Стьюдента за програмою "Biostat" на PC PENTIUM II.

Результати дослідження та їх обговорення. Розглядаючи та аналізуючи мікрофлору конкретно у кожного хворого, індивідуально встановлені ступені порушень видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки. Із 98 хворих, обстежених мікробіологічним методом, у 12,2% встановлено нормобіоценоз, в 11,2% – дисбактеріоз I ступеня, у – 15,3% – дисбактеріоз II ступеня, у 23,2% – дисбактеріоз III ступеня, а в 37,7% – IV ступеня. Тобто, дисбактеріоз виявлено у 87,7% обстежених хворих, що вказує на високу частоту порушень мікробіоценозу кишечника у хворих на ХОБ із тенденцією до переважання більш

Таблиця 1

Вміст Т-лімфоцитів та їх субкласів у крові хворих на хронічний обструктивний бронхіт із різним ступенем дисбактеріозу ($\bar{x} \pm S_x$)

Групи хворих	CD3 ⁺ %	CD4 ⁺ %	CD8 ⁺ %	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	РБТЛ на ФГА %
Контроль, n=15	67,53±2,16	46,12±1,96	22,82±1,49	2,14±0,15	64,12±1,42
Хворі на ХОБ із нормоценозом, n=12 <i>1-ша група</i>	66,33±2,71	45,33±2,63	22,83±1,79	2,11±0,20	64,42±1,43
Хворі на ХОБ із дисбактеріозом I ступеня, n=11 <i>2-га група</i>	65,18±3,16	45,27±3,03	21,64±1,24	2,17±0,21	65,64±2,34
Хворі на ХОБ із дисбактеріозом II ступеня, n=15 <i>3-тя група</i>	60,93±2,69	45,33±2,65	21,20±1,15	2,26±0,21	63,2±2,17
Хворі на ХОБ із дисбактеріозом III ступеня, n=23 <i>4-та група</i>	58,89±2,16 p<0,01 p ₁ <0,05	41,42±1,94	17,52±0,96 p<0,01 p ₁ <0,01 p ₂ <0,02 p ₃ =0,02	2,60±0,19	60,26±1,61
Хворі на ХОБ із дисбактеріозом IV ступеня, n=37 <i>5-та група</i>	49,08±1,58 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001	33,32±1,75 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001 p ₄ <0,01	15,27±0,59 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,05	2,31±0,16	52,95±1,26 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001 p ₄ <0,001

Примітка p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p₁ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; p₂ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; p₃ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи; p₄ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4-ї групи; n – число спостережень.

глибоких порушень. Клінічні дослідження хворих показали, що захворювання проходило тяжче саме у хворих із дисбактеріозом III – IV ступеня. Для встановлення впливу порушень мікробіоценозу кишечника на стан клітинного імунітету було доцільним вивчити стан клітинної ланки системи імунітету у хворих із різним ступенем дисбактеріозу кишечника.

Дослідження клітинної ланки системи імунітету (табл. 1) показали, що кількість у крові CD3⁺-клітин у хворих на ХОБ із нормоценозом та дисбактеріозом I і II ступеня не відрізнялася від контрольних показників. Водночас у пацієнтів із порушенням мікробіоценозу кишечника III і IV ступеня спостерігалось зменшення кількості Т-лімфоцитів у периферичній крові відносно контролю відповідно на 12,8 і 27,3%. Вміст у крові CD4⁺-клітин відповідав контрольним величинам в осіб усіх досліджуваних груп за виключенням пацієнтів із дисбактеріозом IV ступеня, в яких спостерігалось зменшення кількості CD4⁺-лімфоцитів відносно контролю на 27,8%. Кількість у периферичній крові CD8⁺-лімфоцитів не змінювалася у пацієнтів із нормоценозом та у хворих на ХОБ із дисбактеріозом I і II ступеня, тоді як у пацієнтів із порушенням видового складу та популяційного рівня кишкової мікрофлори III і IV ступеня вміст у крові CD8⁺-клітин вірогідно знижувався. Останній у хворих на ХОБ із дисбактеріозом III ступеня був на 23,2% меншим за контроль.

Найменший рівень CD8⁺-клітин спостерігався у хворих із дисбактеріозом IV ступеня, який становив від контролю лише 66,9%. Незважаючи на зменшення кількості як CD4⁺-, так і CD8⁺-клітин, імунорегуляторний індекс у жодній із досліджуваних груп хворих вірогідних змін не зазнавав.

Отже, у хворих на ХОБ із нормоценозом, а також із дисбактеріозом I-II ступеня змін вмісту в крові CD3⁺-клітин, CD4⁺- і CD8⁺-лімфоцитів не виявляється. При

дисбактеріозі III ступеня спостерігається зниження кількості CD3⁺- і CD8⁺-клітин, а в пацієнтів із порушенням мікробіоценозу кишечника IV ступеня в периферичній крові зменшується рівень лімфоцитів усіх трьох фенотипів – CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺.

Дослідження реакції бласттрансформації лімфоцитів із фітогематиніном показало, що цей показник функціональної активності лімфоцитів відповідав контрольним величинам у хворих на ХОБ усіх досліджуваних груп, окрім пацієнтів із дисбактеріозом IV ступеня. В останніх реакція бласттрансформації лімфоцитів у відповідь на ФГА була (52,95±1,26%, n=37) меншою, ніж у контролі (64,12±1,81%, n=15) й у хворих на ХОБ із нормоценозом (64,42±1,93%, n=12) – відповідно на 11,2 і 11,5% (p<0,001), а відносно показників у пацієнтів із порушенням мікробіоценозу кишечника I (65,64±2,34%, n=11), II (63,20±2,17%, n=15) і III (60,26±1,61%, n=23) ступеня – на 12,7, 10,3 та 7,3%, відповідно (p<0,001).

Результати дослідження стану гуморальної ланки імунної відповіді у хворих на ХОБ із різним ступенем кишкового дисбактеріозу, що наведені в таблиці 2, свідчать про відсутність змін концентрацій у крові імуноглобулінів класів M і G відносно контролю у хворих на ХОБ усіх досліджуваних груп.

Таблиця 2

Вміст імуноглобулінів у крові хворих на хронічний обструктивний бронхіт із різним ступенем дисбактеріозу (x±Sx)

Групи хворих	IgM г/л	IgG г/л	IgA г/л
Контроль, n=15	1,02±0,06	17,77±0,49	3,89±0,12
Хворі на ХОБ із нормоценозом, n=12 <i>1-ша група</i>	1,09±0,09	17,80±0,89	3,97±0,23
Хворі на ХОБ із дисбактеріозом I ступеня, n=11 <i>2-га група</i>	1,14±0,09	18,27±0,83	3,66±0,22
Хворі на ХОБ із дисбактеріозом II ступеня, n=15 <i>3-тя група</i>	1,13±0,10	17,95±0,77	3,51±0,14 p<0,05
Хворі на ХОБ із дисбактеріозом III ступеня, n=23 <i>4-та група</i>	1,17±0,08	18,19±0,60	3,30±0,13 p<0,01 p ₁ =0,01
Хворі на ХОБ із дисбактеріозом IV ступеня, n=37 <i>5-та група</i>	1,13±0,06	18,15±0,48	2,93±0,11 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,05

Примітка p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p₁ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1-ї групи; p₂ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2-ї групи; p₃ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3-ї групи; p₄ – ступінь вірогідності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4-ї групи; n – число спостережень.

Водночас рівень у крові імуноглобуліну A відповідав контролю тільки у пацієнтів із нормоценозом та у хворих на ХОБ із дисбактеріозом I ступеня. Порушення мікробіоценозу кишечника II ступеня супроводжувалося зменшенням концентрації в крові імуноглобуліну A на 9,8%. У хворих на ХОБ із дисбактеріозом III ступеня рівень цього імуноглобуліну знижувався відносно контрольних показників на 15,2% і був на 16,9% меншим, ніж у пацієнтів із нормоценозом. При дисбактеріозі IV ступеня концентрація в крові імуноглобуліну A була найменшою і становила 75,3% від контролю, 73,8% від такої у хворих на ХОБ із нормоценозом та 80,1, 83,5 і 88,8% від показників у пацієнтів із дисбактеріозом I, II і III ступеня відповідно. Отже, серед

досліджуваних параметрів гуморальної ланки системи імунітету вірогідні зміни виявлені тільки для вмісту в крові імуноглобуліну А, зниження якого у хворих на ХОБ розпочинається при порушенні видового складу та популяційного рівня кишкової мікрофлори II ступеня і досягає максимуму при дисбактеріозі IV ступеня.

Висновки. 1. У хворих на ХОБ із нормоценозом, а також із дисбактеріозом I-II ступеня змін вмісту в крові CD3⁺-клітин, CD4⁺- і CD8⁺-лімфоцитів не виявляється. При дисбактеріозі III ступеня спостерігається зниження кількості CD3⁺- і CD8⁺-клітин, а в пацієнтів із порушенням мікробіоценозу кишечника IV ступеня в периферичній крові зменшується рівень лімфоцитів усіх трьох фенотипів – CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ та супроводжується пригніченням реакції бласттрансформації лімфоцитів у відповідь на ФГА.

2. Зниження вмісту в крові імуноглобуліну А у хворих на ХОБ розпочинається при порушенні видового складу та популяційного рівня кишкової мікрофлори II ступеня і досягає максимуму при дисбактеріозі IV ступеня.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані свідчать про залежність змін показників клітинної та гуморальної ланок імунітету від ступеня дисбактеріозу кишечника. У перспективі вивчення взаємозв'язків мікрофлори кишечника та імунної системи необхідно дослідити вплив на них пробіотиків, що дозволить не тільки глибше зрозуміти роль порушень мікробіоценозу у формуванні імунного дисбалансу, а й розробити метод комплексного диференційованого лікування хворих на ХОБ із супутнім дисбактеріозом кишечника.

Література. 1. Аполлонин А.В., Яковлев М.Ю., Рудик А.А., Лиходєд В.Г. Эндотоксинсвязывающие системы крови // Ж. микробиол.– 1990.– №11.– С.100–106. 2. Абрамов Н., Мурашова А. Дисбактериоз кишечника в клинике соматических заболеваний // Врач.– 1995.– №1.– С.18–19. 3. Белобородов В.Б., Джексенбаев О.Ш. Эндотоксины грамотрицательных бактерий, цитокины и концепция септического шока: современное состояние проблемы // Анестезиол. и реаниматол.– 1991.– №4.– С.41–42. 4. Білоглазов В.О. Роль дисбактеріозу і штокнів слизової оболонки кишечника у формуванні системного і регіонального імунного дисбалансу у хворих на бронхіальну астму і хронічний обструктивний бронхіт // Актуал. пробл. клін. імунол. та алергол.– 1998.– №3.– С.32–40. 5. Белоглазов В.А. Дисбактериоз кишечника – как интегральный механизм формирования клеточноопосредованного иммунного дисбаланса у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом // Таврический медико-биологический вестн.– 1999.– №1-2.– С.116–119. 6. Варбанец Л.Д. Эндотоксины грамотрицательных бактерий: структура и биологическая роль // Микробиол. ж.– 1994.– Т.56. №3.– С.76–97. 7. Захаренко С.М. Микробиология человека – неопознанная реальность // Клин. микробиол. и антимикр. химиотерапия.– 2001.– Т. 3, №1.– С.79–80. 8. Лиходєд В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль ендотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // Арх. патол.– 1996.– Т.58, №2.– С.8–13. 9. Ляховський В.І., Воробйов Є.О., Курочка Є.О. та ін. Клініко-імунологічні взаємозв'язки при бронхообструктивних захворюваннях легень // Матер. 2-го з'їзду фізіатрів і пульмонологів України.– Київ, 1998.– С.116. 10. Малецький В.П., Масік Н.П., Верслюк В.П. Клініко-функціональна характеристика хронічного бронхіту у робітників сільського господарства з супутнім дисбактеріозом кишечника та його лікування // Вісн. Вінницького мед. університету.– 2001.– №2.– С.466–469. 11. Микельсаар М.Э., Сийгур У.Х., Ленцнер А.А. Оценка количественного состава микрофлоры фекалий // Лаб. дело.– 1990.– №3.– С.62–66. 12. Новый фармакологический подход к лечению и профилактике нарушений биоценоза кишечника. Информация фирмы "Lek" // Укр. мед. часопис.– 1998.– Т.3–4, №2/4.– С.30–32. 13. Чернушенко Е.Ф. Иммунологические исследования при заболеваниях лёгких // Иммунология та алергология.– 1998.– №1-2.– С.30–34.

DEPENDENCE OF IMMUNOLOGIC REACTIVITY ON THE DEGREE OF INTESTINAL DYSBACTERIOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

H.D. Koval

Abstract. The author has examined 98 patients with chronic obstructive bronchitis (COB) and in whom disturbances of intestinal microbiocenosis have been established. One can observe a decrease of a relative amount of CD3 and Cds8 cells in COB patients with intestinal dysbacteriosis of degree III, whereas a diminished level of phenotypes – CD3, CD4, CD8 and suppression of the reaction of lymphocyte blasttransformation in response to phytohemagglutinin was observed in patients with dysbacteriosis of degree IV. A decrease of the IgA blood content in COB patients begins in case of dysbacteriosis of degree II and reaches the top level in case of dysbacteriosis of degree IV.

Key words: chronic obstructive bronchitis, dysbacteriosis, lymphocytes, immunoglobulin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald.– 2003.– Vol.7, №3.– P.37–41.

Надійшла до редакції 16.07.2003 року