

ВПЛИВ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ НА СТАН КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ

Р.В. Разумний

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

В наш час найбільш важливі патогенетичні механізми розвитку та прогресування негоспітальної пневмонії (НП) та хронічної патології печінки, в тому числі стеатозу печінки (СП) відомі, однак у комплексі вони вивчені ще недостатньо [1-6]. Так, у сучасній науковій літературі детально не відображені патогенетичні механізми коморбідності у вигляді НП та СП, відсутні дані щодо імунологічних особливостей розвитку вказаної поєднаної патології [7-10]. Тому доцільним є вивчення патогенетичного значення порушень імунологічного гомеостазу в механізмах формування НП, сполученої з СП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у відповідності з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом теми НДР: «Клініко-патогенетична характеристика, лікування та медична реабілітація хворих на негоспітальну пневмонію, сполучену з хронічною патологією гепатобіліарної системи невірусного генезу» (№ держреєстрації 0108U010526).

Метою дослідження було дослідити характер та вираженість змін клітинної ланки імунітету у хворих на НП, сполучену з СП.

Матеріали та методи дослідження

Для вивчення особливостей показників клітинної ланки імунітету у хворих на НП, що перебігала у сполученні з СП, методом випадкової вибірки із застосуванням таблиці випадкових чисел, що була сгенерована за допомогою Excel, було обрано 44 хворих, з них 24 чоловіка (54,5%) та 20 жінок (45,5%), які склали I групу, в якій перебіг НП середньої тяжкості був констатований у 28 пацієнтів (63,6%), тяжкий – у 16 хворих (36,4%). З обстежених хворих на НП з відсутністю будь-якої хронічної патології печінки методом випадкової вибірки було обрано 41 пацієнт, серед яких 22 чоловіка (53,7%) та 19 жінок (46,3%), що клали II групу, в якій перебіг НП се-

редньої тяжкості був констатований у 27 пацієнтів (65,9%), тяжкий – у 14 хворих (34,1%). Дослідження всіх хворих проводили в гострому періоді НП при госпіталізації з відповідним діагнозом до спеціалізованого пульмонологічного відділення.

Діагноз НП (шифр j18 за МКХ-10) встановлювали згідно з вимогами клінічного протоколу надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» (2007); СП (шифр K76.0) – відповідно до існуючих рекомендацій.

Імунологічні дослідження включали вивчення показників клітинної ланки імунітету: кількість загальної популяції Т- (CD3+) та В-лімфоцитів (CD22+), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+) у периферичній крові у цитотоксичному тесті із застосуванням комерційних моноклональних антитіл (МКАТ) класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ виробництва НВЦ «Медбіоспектр» (РФ-Москва). вираховувався імунорегуляторний індекс CD4/CD8, що трактувався як співвідношення Т-лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю (Th/Ts). оцінка виявлених зсувів здійснювалась методом «імунологічного компасу» (Фролов В.М. та співавт., 1994). функціональна активність Т-лімфоцитів вивчалася за допомогою реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) при постановці її мікрометодом.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою багатofакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel, Stadia 6.1/prof та Statistica.

Отримані результати та їх обговорення

При вивченні клітинної ланки імунітету в гострий період НП було встановлено, що у хворих обох груп, реєструвалися Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів, зменшення імунорегуляторного коефіцієнту CD4/CD8, а також суттєве пригнічення функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ з ФГА. Наведені імунологічні зсуви можна охарактеризувати як вторинний імунодефіцитний стан за відносним супресорним варіантом (табл. 1).

У хворих на НП обох груп при надходженні до стаціонару (гострий період пневмонії) відмічалася зниження відносної кількості циркулюючих Т-лімфоцитів (CD3+). Так, у порівнянні з референтною нормою,

у хворих I групи відносний вміст CD3+-лімфоцитів був нижче за норму в середньому в 1,5 рази ($P<0,01$), в II групі – в 1,3 рази ($P<0,05$). При міжгруповому порівнянні відносний вміст CD3+-лімфоцитів у пацієнтів I групи в середньому в 1,2 рази був нижче аналогічного показника в II групі ($P<0,05$). Абсолютне число лімфоцитів з фенотипом CD3+ в гострий період НП, у хворих I групи було нижче відносно норми в середньому в 1,8 рази ($P<0,001$), у II групі – в 1,4 рази ($P<0,01$). Порівняльний аналіз абсолютного числа CD3+-клітин в досліджених групах свідчив, що більш виражені зсуви мали місце в I групі (рис. 1).

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету у обстежених хворих в гострому періоді НП ($M\pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P_2
		I (n=44)	II (n=41)	
CD3+	%	46,4±1,2 $P_1<0,01$	54,6±2,1 $P_1<0,05$	<0,05
	г/л	0,74±0,02 $P_1<0,001$	0,94±0,04 $P_1<0,01$	<0,05
CD4+	%	25,8±1,1 $P_1<0,01$	33,7±1,7 $P_1<0,05$	<0,05
	г/л	0,41±0,02 $P_1<0,001$	0,58±0,03 $P_1<0,01$	<0,01
CD8+	%	21,2±1,2 $P_1>0,05$	21,5±1,3 $P_1>0,05$	>0,05
	г/л	0,34±0,02 $P_1<0,05$	0,37±0,04 $P_1>0,05$	>0,05
CD4/CD8 %		1,22±0,02 $P_1<0,001$	1,57±0,02 $P_1<0,01$	<0,001
CD22+	%	23,2±1,3 $P_1>0,05$	24,1±1,4 $P_1>0,05$	>0,1
	г/л	0,37±0,02 $P_1>0,05$	0,41±0,02 $P_1>0,05$	>0,05
РБТЛ з ФГА, %		40,8±1,7 $P_1<0,001$	51,6±2,1 $P_1<0,01$	<0,05

Примітка: у табл. P_1 – відображає вірогідність розбіжностей кожного показника стосовно норми; P_2 – вірогідність різниці між відповідними показниками в I та II групах.

Так, у пацієнтів I групи абсолютне число циркулюючих Т-лімфоцитів (CD3+) в середньому в 1,3 рази було нижче, ніж у II групі ($P<0,05$).

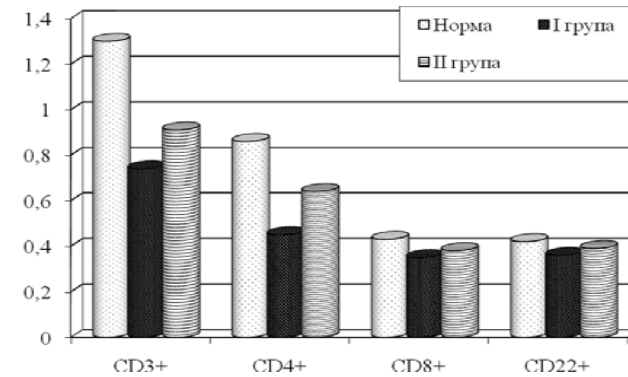


Рис. 1. Показники клітинної ланки імунітету у хворих I та II групи в гострому періоді НП.

У обстежених I групи відносна кількість CD4+-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) в цей період зменшувалася в середньому в 1,8 рази ($P<0,01$), у II групі – в 1,4 рази ($P<0,05$). При міжгруповому порівнянні відносний вміст Т-хелперів (CD4+) у пацієнтів I групи в середньому був в 1,3 рази нижче аналогічного показника в II групі ($P<0,05$). Абсолютне число лімфоцитів з фенотипом CD4+ в гострий період НП у хворих I групи було в середньому в 2,1 рази ($P<0,001$) нижче відносно норми; у II групі – у 1,5 рази ($P<0,01$). Крім того, у пацієнтів I групи абсолютне число циркулюючих Т-хелперів (CD4+) було нижче в середньому в 1,4 рази, ніж у обстежених II групи ($P<0,01$). Відносний вміст CD8+-лімфоцитів (Т-супресорів/кілерів) у гострому періоді НП у більшості хворих I та II груп залишався в межах норми. Абсолютна кількість CD8+-клітин була знижена в 1,3 рази ($P<0,05$) серед обстежених I групи, в той час як у пацієнтів II групи рівень CD8+-лімфоцитів знаходився у нижньої межі норми.

При застосуванні методу градацій була виявлена вірогідна різниця між значеннями імунорегуляторного індексу CD4/CD8 у пацієнтів I та II групи в гострому періоді НП (до початку лікування) (табл. 2).

При цьому було встановлено, що у переважної кількості обстежених I групи (18 осіб – 40,9%), значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 знаходилося у межах градацій 1,20–1,28. У значної більшості хворих II групи (18 пацієнтів – 43,9%) значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 знаходилися у межах градацій 1,56–1,64. Середні значення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 у

обстежених I групи в порівнянні з референтною нормою було знижено в середньому в 1,6 рази ($P < 0,001$), в II групі – в 1,3 рази ($P < 0,01$). При міжгруповому порівнянні величина імунорегуляторного індексу у пацієнтів I групи була в середньому в 1,3 рази ($P < 0,001$) нижче значення CD4/CD8 у II групі.

Таблиця 2

**Градації імунорегуляторного індексу у хворих
в гострому періоді НП**

Градації імунорегуляторного індексу CD4/CD8	Групи хворих	
	I (n=44)	II (n=41)
1,92 – 2,1	3 / 6,8	1 / 2,4
1,83 – 1,91	1 / 2,3	2 / 4,9
1,74 – 1,82	–	3 / 7,3
1,65 – 1,73	–	5 / 12,2
1,56 – 1,64	–	18 / 43,9
1,47 – 1,55	1 / 2,3	4 / 9,8
1,38 – 1,46	2 / 4,5	6 / 14,6
1,29 – 1,37	4 / 9,1	2 / 4,9
1,20 – 1,28	18 / 40,9	–
1,11 – 1,19	12 / 27,3	–
1,02 – 1,10	3 / 6,8	–
Норма	2,00±0,02	

Примітка: у табл. у чисельнику – абсолютна кількість хворих з даною градацією, у знаменнику – відносна кількість обстежених, які відносяться до даної градації (у %).

Застосування методу “імунологічного компасу” та індивідуальний аналіз імунограм у хворих на НП обох груп дозволило встановити, що у 4 пацієнтів I групи (9,1%) та 3 хворих (7,3%) II групи на фоні вираженої Т-лімфопенії (в середньому в 1,5 рази менше референтної норми) відмічалось пропорційне зниження рівня як CD4+-лімфоцитів, так і CD8+-клітин (в середньому відповідно в 1,3 і 1,4 рази відносно референтної норми). У таких випадках не відмічалось достовірного зниження величини співвідношення Т-хелперів/Т-супресорів і значення імунорегуляторного індексу зберігалось у межах норми. При зіставленні результатів імунологічного дослідження з клінічними ознаками НП з'ясовано, що такі зміни імунологічного статусу більш характерні для осіб, у яких

була менш вираженою клінічна маніфестація НП. Навпаки, у частини хворих I групи при найбільш вираженій клінічній маніфестації НП виявлявся більш значний ступінь Т-лімфопенії та інших порушень з боку клітинної ланки імунітету.

Відносна та абсолютна кількість CD22+-лімфоцитів (тотальна популяція В-клітин) у гострому періоді НП у більшості хворих обох груп зберігалась в межах норми. При дослідженні функціональної активності Т-клітин за результатом РБТЛ з ФГА було встановлено, що в гострому періоді НП у хворих I групи величина цього показника була нижче відносно референтної норми в 1,7 рази ($P < 0,001$), у II групі – в 1,3 рази ($P < 0,01$). Порівняльний аналіз показника РБТЛ у досліджених хворих свідчив, що більш виражені зсуви мали місце у пацієнтів I групи, в яких показник РБТЛ був в середньому в 1,3 рази нижче, ніж у обстежених II групи ($P < 0,05$).

Висновки

1. У гострому періоді негоспітальної пневмонії негативний вплив стеатоза печінки на імунологічні показники виражався у суттєвому зниженні кількості циркулюючих Т-лімфоцитів (CD3+), тобто Т – лімфопенії, зменшенні кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+-клітин) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (Th/Ts), істотному пригніченні функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ з ФГА.

2. В подальшому ми плануємо вивчити вплив коморбідності на цитокіновий профіль крові.

Література

1. Авдеев С.Н. Тяжелая внебольничная пневмония / С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // РМЖ. - 2001. - Т. 9, № 5. - С. 1-11.
2. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей // Клиническая микробиология и иммунология. - 2003. - № 3. - С. 198-224.
3. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония: диагностика и антибактериальная терапия / Л.И. Дворецкий // Consilium medicum. - 2006. - Том 8, № 3. - С. 25-30.
4. Ноников В.Е. Пневмонии. Дифференциальная диагностика и лечение внебольничных пневмоний / В.Е. Ноников [Электронный ресурс] // Consilium medicum. - 2005. - Том 7, № 4. - Режим доступа: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/214493/214348/
5. Inflammatory biomarkers and prediction for intensive care unit admission in severe community-acquired pneumonia / P. Ramírez, M. Ferrer, V. Martí [et al.] // Crit. Care Med. - 2011. - Vol. 39 (10). - P. 2211-2217.

6. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // J. Respir. Crit. Care Med. - 2005. - Vol. 171. - P. 388-416.

7. Local and systemic cytokine profiles in non-severe and severe community-acquired pneumonia / M.S. Paats, I.M. Bergen, W.E. Hanselaar [et al.] [Електронний ресурс] // Eur. Respir. J. - 2012. - Режим доступу: <http://erj.ersjournals.com/content/early/2012/12/19/09031936.00060112/suppl/DC1>.

8. ERS task force in collaboration with ESCMID. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 26, № 6. - P. 1138-1180.

9. Estella A. Cytokine levels in bronchoalveolar lavage and serum in 3 patients with Influenza A(H1N1) v severe pneumonia / A. Estella // J. Infect. Dev. Ctries. - 2011. - Vol. 5 (7). - P. 540-543.

10. The microcirculation in health and critical disease / C.A. den Uil, E.Klijn, W.K. Lagrand [et al.] // Prog. Cardiovasc. Dis. - 2008. - Vol. 51(2). - P.161-170.

Резюме

Разумный Р.В. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на негоспітальну пневмонію в сполученні зі стеатозом печінки.

Для хворих на негоспітальну пневмонію у сполученні зі стеатозом печінки характерно пригнічення показників клітинної ланки імунітету.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, стеатоз печінки, клітинна ланка імунітету.

Резюме

Разумный Р.В. Показатели клеточного звена иммунитета у больных негоспитальной пневмонией в сочетании со стеатозом печени.

Для больных негоспитальной пневмонией в сочетании со стеатозом печени характерно угнетение показателей клеточного звена иммунитета.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, стеатоз печени, клеточное звено иммунитета.

Summary

Rasumnyy R.V. Indicators of cellular immunity in patients with community-acquired pneumonia in combination with hepatic steatosis.

For patients with community acquired pneumonia in combination with hepatic steatosis characterized by inhibition of cellular immunity.

Key words: community acquired pneumonia, hepatic steatosis, cellular immunity.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Терьопин

УДК 616.36-002:576.343-57.05.12

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ УРСОЛІЗИНУ ТА ЦИКЛОФЕРОНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ХОЛЕСТЕРОЗОМ ЖОВЧНОГО МІХУРА ТА ОЖИРІННЯМ

В.О. Терьопин, Я.А. Соцька, І.О. Шаповалова, О.В. Круглова
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

За матеріалами сучасних медико-статистичних та епідеміологічних досліджень, що присвячені загальному огляду захворюваності населення України на внутрішні хвороби, значну питому вагу в хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС) займають такі нозологічні форми, як неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [17]. Клінічний досвід показує, що НАСГ нерідко сполучається з холестерином (ХС) жовчного міхура (ЖМ), особливо в осіб з наявністю абдомінального ожиріння (Ож) [2, 16, 24, 26]. Відомо, що наявність коморбідної патології суттєво обтяжує перебіг обох нозологічних форм та потребує додаткового лікування [3, 8, 14]. У той же час Стандартизовані протоколи лікування органів травлення [13] розраховані на терапію лише однієї хвороби та практично не торкаються коморбідної та, особливо, поліморбідної патології, що обумовлює необхідність пошуку патогенетично обґрунтованих ефективних схем лікування сполучених захворювань.

Как встановлено у низці наукових досліджень, суттєва роль у формуванні та прогресуванні хронічної патології печінки та ЖМ у патогенетичному плані належить імунним та метаболічним порушенням [6, 16, 18, 25]. Зокрема було встановлено, що серед імунних зсувів у хворих з хронічною патологією органів ГБС важливе значення мають порушення з боку показників макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС), які мають суттєву роль в продукції прозапальних цитокінів [18]. Порушення метаболічного гомеостазу в патогенезі хронічної патології ГБС відображаються у розвитку так званого синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації (СЕМІ) [4], лабораторним критерієм якого є підвищення вмісту у сироватці крові «середніх молекул» (СМ) [5]. Тому можна вважати доцільним вивчення особливостей зсувів показників МФС та метаболічного гомеостазу в хворих на НАСГ, сполучений з ХС ЖМ на тлі Ож, та розробку нових

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація