

О. Ю. Кытикова, Т. А. Гвозденко, Е. М. Иванов, П. В. Борщев

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии
и патологии дыхания СО РАМН
Научно-исследовательский институт медицинской климатологии
и восстановительного лечения
ул. Русская, 73 Г, Владивосток, 690105, Россия

E-mail: vfdnz@mail.ru

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Изучена иммунологическая реактивность у больных пожилого возраста при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обследованы 36 больных с ХОБЛ в стадии ремиссии и 30 относительно здоровых лиц. Иммунологические методы исследования включали фенотипирование клеток иммунной системы с использованием моноклональных антител к молекулам CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₁₆⁺, CD₂₂⁺, CD₂₅⁺, HLA-DR, определение фагоцитарной активности и кислородзависимых механизмов бактерицидности нейтрофилов, концентрации Ig классов А, М, G в сыворотке крови и содержание циркулирующих иммунных комплексов. Установлено, что депрессия фагоцитарного, клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пожилых больных с ХОБЛ в стадии ремиссии является патогенетическим признаком вторичной иммунной недостаточности, способствующей персистенции инфекционного агента при хроническом воспалительном процессе в бронхолегочной системе.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, иммунологическая реактивность, пожилые люди.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является важнейшей медико-социальной проблемой, составляя значительный удельный вес в структуре общей заболеваемости, инвалидности и смертности населения во всем мире [1]. В структуре ведущих причин смертности в общей популяции смертность от ХОБЛ занимает пятое место после ишемической болезни сердца, депрессивных состояний, последствий дорожно-транспортных происшествий и цереброваскулярных заболеваний [2]. В Российской Федерации ХОБЛ составляет 55 % патологии респираторной системы. По официальным данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в 2003 г. в стране зарегистрировано 2,4 млн больных с ХОБЛ. По результатам подсчетов с использованием эпидемиологических маркеров, наибольшая распространенность ХОБЛ выявлена в группах зрелого возраста (62,7%), вместе с тем, по данным Нацио-

нального института здоровья США, показатель смертности в результате ХОБЛ в старших возрастных группах занимает 4-е место среди основных причин смерти [3]. Масштабы распространенности ХОБЛ в условиях мировой тенденции к старению населения представляют важнейшую медико-социальную проблему, требующую безотлагательного решения на общегосударственном уровне.

В последнее десятилетие ХОБЛ выделена в отдельную нозологическую форму, сформулированы новые подходы к методам диагностики, профилактики и лечения [4; 5]. В то же время остаются недостаточно исследованными особенности течения хронических обструктивных процессов у лиц пожилого возраста [6]. Тяжелое течение воспалительного процесса у лиц данной возрастной группы с частыми, длительными обострениями обусловлено наличием иммунопатий старческого возраста, инволютив-

ными изменениями бронхиального аппарата и присоединением сопутствующей патологии [7]. Состояние иммунологической реактивности стареющего организма в значительной степени определяет течение и исход патологического процесса [8; 9]. С другой стороны, ХОБЛ приводят к изменениям иммунного статуса, характеризующимся как иммунодефицитное состояние [10]. Патогенетическая основа хронического бронхолегочного воспаления изучается достаточно интенсивно, однако данные литературы носят фрагментарный характер и не дают целостного представления об изменениях иммунологической реактивности стареющего организма под влиянием хронического неспецифического воспалительного процесса в легких [11].

Таким образом, несмотря на проведенные исследования, посвященные изучению иммунологических аспектов патогенеза ХОБЛ, эта проблема далека от своего разрешения. В условиях увеличения заболеваемости бронхолегочной патологией и устойчивой тенденции роста удельного веса лиц старших возрастов в структуре общей численности населения изучение иммунологической реактивности пациентов пожилого возраста с целью расширения представлений о ведущих звеньях патогенеза заболевания приобретает особую актуальность.

Цель исследования – изучить иммунологическую реактивность больных пожилого возраста при хронической обструктивной болезни легких.

Материал и методы

Обследованы 66 лиц пожилого возраста (37 мужчин и 29 женщин). Возрастные группы сформированы согласно периодизации онтогенеза, предложенной В. Н. Нагорным (1963): пожилой возраст – 61–74 года у мужчин и 56–74 года у женщин. Основную группу исследования составили 36 пациентов, имеющих ХОБЛ в стадии ремиссии более двух месяцев. Группа контроля – 30 человек пожилого возраста, не имеющих в анамнезе ХОБЛ, не предъявляющих жалоб на момент обследования, с отсутствием острых воспалительных процессов менее чем за 4 нед. до момента обследования (относительно здоровые лица) [12].

Диагноз ХОБЛ установлен согласно «Глобальной стратегии: диагностика, лече-

ние и профилактика хронической обструктивной болезни легких» (GOLD, 2008) и в соответствии с Международной статистической классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-10, 1992) [13].

Фенотипирование клеток иммунной системы производили с использованием моноклональных антител к молекулам CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{16}^+ , CD_{22}^+ , CD_{25}^+ , HLA-DR (Беларусь). Концентрацию иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini [14]. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный резерв (ФР), резерв фагоцитарного числа (ФЧР), динамику (суммарный процент завершающих стадий – СП) и завершенность фагоцитоза (ЗФ) оценивали по Д. Н. Маянскому и соавт. [15]. Оценивали кислородзависимые механизмы бактерицидности нейтрофилов (НСТ, ИАН) и резервные возможности нейтрофилов периферической крови (НСТР, ИАНР) по методу Park в модификации Е. В. Шмелева [16]. Содержание циркулирующих иммунных комплексов «антиген – антитело» (ЦИК) определяли методом М. Digeon et al. в модификации П. В. Стручкова [17]. Измерялась оптическая плотность щелочного раствора ЦИК крупных (C_3) и мелких (C_4) размеров. В качестве показателя патогенности использовали их соотношение

$$K = C_4 / C_3.$$

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 6.0 с применением методов описательной статистики.

Результаты исследования и обсуждение

Состояние иммунной системы оценивали по показателям клеточного, гуморального иммунитета и неспецифических факторов защиты. Иммунный статус больных с ХОБЛ пожилого возраста характеризовался супрессией Т-клеточного звена иммунологической резистентности (лимфопения, снижение CD_3^+ , CD_4^+ , популяций Т-лимфоцитов при повышении уровня CD_8^+ -лимфоцитов), увеличением количества Т-клеток с рецепторами к CD_{25}^+ и HLA-DR, дисиммуноглобулинемией (повышение уровня IgM при снижении IgA), угнетением фагоцитарного звена иммунитета (ФАН), снижением ре-

Показатели иммунной системы у больных с ХОБЛ пожилого возраста ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа ($n=30$)	Основная группа ($n=36$)
CD ₃ ⁺ , %	42,87 ± 0,53	30,47 ± 1,05 ***
CD ₄ ⁺ , %	40,03 ± 0,67	28,69 ± 0,70 ***
CD ₈ ⁺ , %	20,53 ± 0,45	24,13 ± 1,14 *
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	1,90 ± 0,05	1,20 ± 0,06 ***
HLA-DR, %	12,16 ± 0,37	13,88 ± 0,25 *
CD ₂₅ ⁺ , %	8,93 ± 0,80	11,58 ± 0,34 **
CD ₁₆ ⁺ , %	16,86 ± 0,74	16,88 ± 1,35
CD ₂₂ ⁺ , %	16,26 ± 0,71	19,16 ± 0,54 *
Ig A, г/л	2,26 ± 0,05	1,97 ± 0,05 *
Ig M, г/л	1,11 ± 0,03	1,34 ± 0,03 **
Ig G, г/л	10,28 ± 0,32	9,03 ± 0,21
ФАН, %	63,50 ± 0,74	50,47 ± 1,25 ***
ФР	1,02 ± 0,06	0,97 ± 0,03 *
ФЧ	4,95 ± 0,22	4,33 ± 0,15 *
ФЧР	1,42 ± 0,05	1,74 ± 0,06 *
ЗФ	1,02 ± 0,04	0,85 ± 0,05 **
СП, %	52,96 ± 1,24	49,61 ± 1,34
НСТ, %	13,37 ± 0,36	12,94 ± 0,35
НСТР	1,85 ± 0,08	1,39 ± 0,07 **
ИАН, %	0,12 ± 0,03	0,32 ± 0,05 ***
ИАНР	2,12 ± 0,07	1,93 ± 0,18
C ₃ , у. е.	0,53 ± 0,02	0,48 ± 0,01
C ₄ , у. е.	0,59 ± 0,01	0,61 ± 0,01
K, C ₄ / C ₃	1,08 ± 0,03	1,23 ± 0,06 *

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

зервных возможностей нейтрофильных гранулоцитов (НСТР), увеличением индекса патогенности ЦИК (см. таблицу).

Выявленное снижение количества зрелых Т-лимфоцитов (CD₃⁺) до 30,47 ± 1,05 % ($p < 0,001$) и CD₄⁺ популяций Т-лимфоцитов до 28,69 ± 0,70 % ($p < 0,001$), индуцирующая размножение и дифференцировку иммунных клеток других типов, в сочетании с повышенным уровнем CD₈⁺-лимфоцитов до 24,13 ± 1,14 % ($p < 0,05$) привело к снижению коэффициента CD₄⁺/CD₈⁺ на 36,84 % по отношению к контролю ($p < 0,001$). Увеличение количества Т-клеток с рецепторами к CD₂₅⁺ до 11,58 ± 0,34 % ($p < 0,01$) и HLA-DR до 13,88 ± 0,25 % ($p < 0,05$) свидетельствовало о наличии системного воспалительного процесса по лабораторным показателям. Снижение ФАН периферической крови до 50,47 ± 1,25 % ($p < 0,001$) наряду со сниже-

нием ФЧ до 4,33 ± 0,15 у. е. ($p < 0,05$) указывало на низкий фагоцитарный потенциал нейтрофилов. Низкие по отношению к контролю значения НСТР до 1,39 ± 0,07 у. е. ($p < 0,01$) подтверждали факт истощения резервных метаболических возможностей нейтрофильных гранулоцитов.

Компенсаторно высоким был окислительный метаболизм нейтрофилов (ИАН) (0,32 ± 0,05 %, $p < 0,001$). Нарушение функции поглощения антигена, на что указывает снижение ФАН, сочеталось с изменением гуморального иммунитета. Дизиммуноглобулинемия выражалась в снижении содержания в периферической крови уровня IgA до 1,97 ± 0,05 г/л ($p < 0,05$) на фоне повышения уровня IgM до 1,34 ± 0,03 г/л ($p < 0,01$). Снижение уровня IgA в сыворотке крови объясняется не только депрессией системы фагоцитоза, но и возможным уве-

личением количества бактериальных антигенов и токсинов, специфически связывающихся IgA. Гиперпродукция IgM, очевидно, носила компенсаторный характер ответа на снижение IgA, указывая на затяжной период активности патологического процесса у пожилых больных. Отмечены высокие значения коэффициента патогенности ЦИК до $1,23 \pm 0,06$ у. е. ($p < 0,05$), что объясняется нарушением элиминации антигена и накоплением циркулирующих иммунных комплексов в крови.

По данным многочисленных исследований, у лиц старших возрастных групп происходят изменения иммунологических показателей, связанные с депрессией клеточного, гуморального звеньев иммунитета и дисфункцией фагоцитоза [8; 9]. Под влиянием длительного течения ХОБЛ происходит вторичное угнетение основных звеньев иммунитета, что подтверждено полученными в проведенном исследовании данными. Супрессия Т-клеточного звена иммунологической резистентности, дисбаланс клеток, несущих активационные маркеры и снижение функциональной активности звена неспецифической иммунорезистентности у больных пожилого возраста с ХОБЛ, характеризуются как вторичная иммунная недостаточность.

Заключение

Установлено, что напряженность Т-клеточных механизмов защиты, дисбаланс клеток, несущих активационные маркеры, снижение функциональной активности звена неспецифической иммунорезистентности, являются патогенетическими признаками вторичной иммунной недостаточности при хроническом воспалении у пожилых больных с ХОБЛ в стадии ремиссии. Взаимоотягивающее влияние возраст-зависимой дисфункции фагоцитоза, депрессии клеточного и гуморального звеньев иммунитета и вторичного угнетения основных звеньев иммунитета под влиянием длительного течения ХОБЛ способствуют персистенции инфекционного агента при хроническом воспалительном процессе в бронхолегочной системе с развитием «порочного круга» воспалительной реакции в легких. Эффективное лечение у больных пожилого возраста с ХОБЛ и предотвращение осложнений должно быть основано на патофизиологическом обосно-

вании методов коррекции дизрегуляторных расстройств иммунного статуса, как характеризующих течение воспалительного процесса, так и присущих физиологическому старению с целью развития оптимальных саногенных восстановительных реакций организма.

Список литературы

1. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М., 2008.
2. Кароли Н. А., Ребров А. П. Факторы риска смерти пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. 2006. № 9. С. 24–27.
3. Уэст Джон Б. Патофизиология органов дыхания: Пер. с англ. М., 2008.
4. Малявин А. Г., Епифанов В. А., Глазкова И. И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. М., 2010.
5. Журавская Н. С., Шакирова О. В., Козьявина Н. В., Калинина Е. П., Ходосова К. К., Хомич Е. В. Применение углекислых ванн в реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2007. № 6. С. 8–12.
6. Калинина Е. П. Регуляторные механизмы иммунного ответа при внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких у мужчин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Владивосток, 2009.
7. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб., 2008. Т. 2.
8. Семенов В. Ф., Карандашов В. И., Ковальчук Л. В. Иммуногеронтология. М., 2005.
9. Ярыгин В. Н., Мелентьева А. С., Ярыгина В. Н. Руководство по геронтологии и гериатрии. М., 2007. Т. 3. Клиническая гериатрия.
10. Новиков Д. К., Новиков П. Д. Клиническая иммунопатология. М., 2009.
11. Иванов Е. М., Журавская Н. С. Актуальные вопросы хронического бронхита. Владивосток, 2005.
12. Парахонский А. П. Принципы формирования нормативных значений иммунологических показателей // Усп. современного естествознания. 2008. № 7. С. 63–64.
13. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких: Докл. рабочей

группы Национального института сердца, легких и крови и Всемирной организации здравоохранения. М., 2000.

14. Mancini G., Carbonara A. O., Heremans J. S. Immunochemical Quantitation of Antigen by Simple Radial Immunodiffusion // *Immunochemistry*. 1965. Vol. 2, № 3. P. 235–254.

15. Маянский Д. Н., Щербаков В. И., Макарова О. П. Комплексная оценка функции фагоцитов при воспалительных заболеваниях. Новосибирск, 1988.

16. Шмелев Е. В., Бумагина Г. К., Митеров П. П. Модификация метода Park // Лаб. дело. 1979. № 9. С. 13–15.

17. Стручков П. В., Константинова Н. А., Лаврентьев В. В., Чучалин А. Г. Скрининг-тест для оценки патогенных свойств циркулирующих иммунных комплексов // Лаб. дело. 1985. № 7. С. 410–412.

Материал поступил в редколлегию 21.02.2012

О. Ю. Kytikova, Т. А. Gvozdenko, Е. М. Ivanov, P. V. Borschev

THE IMPACT OF GOLD ON THE IMMUNOLOGICAL REACTIVITY ELDERLY PATIENTS

Study the immunological reactivity of the elderly patients with chronic obstructive illness of lungs (GOLD). Studied 36 patients with remission stage of GOLD and 30 healthy persons. Immunological methods of research included phenotyping cells of the immune system with using of monoclonal antibodies to the molecules of CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₁₆⁺, CD₂₂⁺, CD₂₅⁺, HLA-DR, determination phagocytic activity of oxygen and mechanisms of bactericidal neutrophils, concentration Ig classes A, M, G in serum and content of circulating immune complexes. Depression of phagocytic, cellular and humoral immunity and the immunological reactivity of the secondary violations under the influence of GOLD maintains chronic inflammation in the bronchopulmonary system of elderly patients.

Keywords: chronic obstructive illness of lungs, immunological reactivity, human old age.