

Никуличева В.И., Гайнитдинова В.В., Загидуллин Ш.З., Габбасова А.В.

Нарушение функциональной активности лейкоцитов у больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелой стадии

Башкирский государственный медицинский университет, Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа

Nikulicheva V.I., Gaynitdinova V.V., Zagidullin S.Z., Gabbasova A.V.

Violation of the functional activity of leukocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease severe stage.

Резюме

Целью исследования была оценка состояния функциональной активности лейкоцитов и обоснование степени выявленных нарушений у 80 больных с III-IV стадией хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Выявлено угнетение функциональной активности лейкоцитов за счет уменьшения специфической зернистости в гранулоцитах, функции фагоцитоза, реакции на стимул НСТ-теста активности пероксидазы, снижение пролиферации и созревании В-лимфоцитов, угнетение реакции выделения иммуноглобулинов М и G, в сочетании с депрессией первичного и вторичного реагирования на воспалительный процесс. Установлено нарушение функции Т-лимфоцитов с нарушением выработки миграцииингибирующих факторов с развитием Т-клеточной ареактивности.

Ключевые слова: ХОБЛ, функциональная активность лейкоцитов, миграцииингибирующие факторы

Summary

The aim of the study was to assess the state of functional activity of leukocytes and the degree of justification of violations in 80 patients with stage III-IV chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Revealed inhibition of leukocyte activity by reducing the specific grain in granulocytes, phagocytic function, response to stimulus NBT-test peroxidase activity, reduced proliferation and maturation of B-lymphocytes, inhibition of immunoglobulin M response selection, and G, in conjunction with depression of primary and secondary response the inflammatory process. A violation of T-lymphocytes in violation migratsiingibiruyuschih production factors with the development of T-cell areactivity.

Keywords: COPD, the functional activity of leukocytes, migratsiingibiruyuschie factors

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - одна из важнейших проблем современного здравоохранения, причем это характерно для всего мира в связи с постоянно возрастающей распространенностью и смертностью от этого заболевания [1,2,3,4]. По данным Всемирной организации здравоохранения по наносимому экономическому ущербу ХОБЛ с 12-го места в 1990 году переместится на 5-е место к 2020 году, опередив все другие заболевания респираторной системы [3,4,5].

В патогенезе ХОБЛ важное значение имеет нарушение функционирования местной защитной системы легких. Защитный эффект в норме обусловлен взаимодействием неспецифических и специфических механизмов [6]. Хроническая обструктивная болезнь легких тяжелой стадии также является причиной глубоких дистрофических процессов в гемопозитической системе [7]. Из-за частых обострений и траты клеток иммунной

системы, которые первично являются клетками единой системы кроветворения, нарушаются процессы своевременной пролиферации и созревания клеток лимфоидного и миелоидного ростков гемопоэза [8]. Кроме того несвоевременная репродукция гемопозитических клеток, приводит к изменению реагирования иммунной системы, нарушаются процессы идентификации и уничтожения внутренних и внешних антигенов, что несомненно является одной из самых важных причин хронизации заболевания [3,7].

Цель работы: оценить состояние функциональной активности лейкоцитов и обосновать степень выявленных нарушений у больных с III-IV стадией хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материалы и методы

Под наблюдением находились 80 больных ХОБЛ в возрасте от 38 до 60 лет, средний возраст - $45,0 \pm 3,5$ лет.

Из них 61 (76,5%) - лица мужского, 19 (23,7%) - лица женского пола. Все больные ХОБЛ в соответствии с клинико-функциональной классификацией тяжести заболевания были отнесены к III (тяжелой) стадии [4]. Длительность заболевания составила в среднем $9,70 \pm 3,4$ лет. Экзогенное воздействие в виде курения отмечено у 69 (86,2%) больных, 11 больных (13,8%) влияние табачного дыма или другого фактора отрицали. Стаж курения в среднем составил $29,40 \pm 1,42$ лет, анамнез курения - $24,76 \pm 2,57$ пачка/лет, индекс курящего человека - $23,53 \pm 6,22$. Все больные относились к злостным курильщикам. Диагноз устанавливался с учетом жалоб, анамнеза, объективного обследования, данных спирометрии, согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра, стандартам (протоколам) диагностики и лечения больных ХОБЛ [3,4]. Критериями включения в исследование были: возраст больных не старше 60 лет, снижение $ОФВ1 < 80\%$ от должных значений, обратимость обструкции после ингаляции β_2 -агонистами менее 15%. За признаки обострения (Anthonisen et al., 1987) принимали усиление одышки, увеличение объема мокроты, повышение степени гнойности мокроты [9]. При определении степени тяжести ХОБЛ, учитывали показатели $ОФВ1/ФЖЕЛ$, $ОФВ1$ [GOLD, 2010]. За III (тяжелую) стадию принимали показатели $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$, $30\% \leq ОФВ1 < 50\%$. Контрольную группу ($n=30$) составили практически здоровые лица (ПЗЛ). Исследовали также данные лейкограммы венозной крови. Функцию лейкоцитов [10] изучали путем определения:

1. Фагоцитарного индекса (ФИ) ;
2. НСТ – теста;
3. Активности миелопероксидазы в лейкоцитах;
4. Функциональной активности В- лимфоцитов, способности их к продукции иммуноглобулинов А, М, G и антителообразование (IgG, IgA, IgM);
5. Функциональной активности Т-лимфоцитов изучали по реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ);
6. Морфологической оценки клеток крови.

Математико-статистическая обработка результатов произведена в программном пакете STATISTICA (StatSoft, USA). Для сравнения гематологических показателей и показателей функциональной активности лейкоцитов в группах использовался параметрический метод (t-критерий Стьюдента), т.к. распределение признака в каждой из сравниваемых групп соответствует закону нормального распределения. В качестве критерия нормальности использовался критерий Шапиро-Уилка W. Нулевую гипотезу о том, что распределение изучаемого параметра не отличается от нормального распределения принимали, если $p < 0,05$, а об отсутствии различий средних групп отвергали, если $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

При осмотре у всех больных наблюдался диффузный цианоз, ногти в виде часовых стекол отмечались у 50 (62,5%) больных, эмфизематозная форма грудной клетки с горизонтальным положением ребер - у 67 (83,6%),

ограничение подвижности легочных краев - у 76 (95%) больных. При перкуссии определялся перкурторный звук с коробочным оттенком. При аускультации выслушивались ослабленное везикулярное дыхание у 76 (95%), жесткое дыхание у 4 (5%), мелко- и средне-пузырчатые влажные хрипы у 25 (31%), сухие хрипы у всех больных, с усилением их при форсированном выдохе. Объем форсированного выдоха в 1-ую секунду ($ОФВ1$) был менее 50% от должного и составил в среднем $48,06 \pm 4,80\%$. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) была в среднем $72,01 \pm 3,98\%$, а $ОФВ1/ФЖЕЛ - 64,52 \pm 1,64\%$. Мгновенная объемная скорость на уровне средних бронхов - $23,00 \pm 2,10\%$, на уровне мелких бронхов - $38,20 \pm 1,90\%$. Анализ показателей периферической крови у больных ХОБЛ показал тенденцию к увеличению числа эритроцитов, гиперхромии (цветной показатель -1,0), увеличению числа лейкоцитов, палочкоядерных гранулоцитов и $СОЭ$ (таблица 1).

Морфологическими особенностями лейкоцитов являются уменьшение специфической зернистости в гранулоцитах, базофилы и протоплазмы лимфоцитов вследствие увеличения уровня α - глобулинов. У больных ХОБЛ установлено снижение В-лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов М и G, что свидетельствует о депрессии первичного и вторичного реагирования В-лимфоцитарного роста на хроническое воспаление у больных ХОБЛ (таблица 2).

У больных ХОБЛ тяжелой стадии выявлено угнетение функциональной активности лейкоцитов, что обуславливает несостоятельность фагоцитарной функции лейкоцитов у этого контингента больных. Это подтвердилось снижением спонтанной активности НСТ – теста, отсутствием активационной реакции компонента стимулированного НСТ-теста активность миелопероксидазы увеличение коэффициента стимуляции НСТ-теста и миелопероксидазы у больных ХОБЛ тяжелой стадии, что демонстрирует ригидность лейкоцитов в ответ на антигенный стимул (таблица 3).

Оценка функциональной активности Т-лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), показала реактивность Т-лимфоцитов на всех этапах проведения этой реакции.

У больных ХОБЛ установлено нарушение выработки MIF- факторов (Т-клеточная ареактивность). Продукция миграцииингибирующих факторов (MIF), начиная с дозы стимулятора ФГА 5 мкг/мл, не менялась с увеличением дозы (10 и 20 мкг/мл), что демонстрирует снижение функциональной активности Т-лимфоцитов.

Таким образом, у больных ХОБЛ установлены изменения показателей периферической крови: умеренный макроцитарный эритроцитоз, лейкоцитоз с уменьшением в них специфической зернистости, которые являются носителями окислительно-восстановительных ферментов, оказывающих бактерицидный эффект (пероксидазы, щелочной фосфатазы, гликогена), что указывает на несостоятельность антибактериальной функции нейтрофилов. Угнетение функциональной активности лейкоцитов подтверждается также усилением спонтанного поглощения

Таблица 1. Картина периферической крови у больных ХОБЛ тяжелой стадии

Показатели	Контроль ПЗЛ n=30	Больные ХОБЛ n=80	p
Эритроциты *10/12/л	4,6 ± 0,3	4,9±0,1	0,05
Гемоглобин г/л	132,0 ± 3,2	130,8±2,1	0,05
Лейкоциты *10/9/л	5,5 ± 0,6	8,3±0,4*	<0,01
Тромбоциты *10/9/л	280,0 ± 9,7	262,2±1,0	0,05
СОЭ, мм/ч	8,4±1,6	17,7±1,0*	<0,01
Палочкоядерные гранулоциты, %	3,8±0,3	4,7±0,2*	<0,05
Сегментоядерные гранулоциты, %	59,1±0,3	59,4±0,1	0,05
Эозинофилы, %	2,6±0,1	2,5±0,1	0,05
Моноциты, %	5,4±0,1	5,1±0,1	0,05
Лимфоциты, %	29,0±1,2	28,5±0,2	0,05

Примечание: * различия с контрольной группой (ПЗЛ) статистически значима (p<0,05)

Таблица 2. Содержание лимфоцитов в крови у больных ХОБЛ тяжелой стадии

Показатели	Контроль ПЗЛ/n=30	Больные ХОБЛ n=80	p
Лейкоциты *10/9/л	5,50±0,54	8,36±0,46 *	p<0,001
Лимфоциты, %	30,00±5,30	33,80±6,40	p 0,05
Лимфоциты*10/9/л	1,60±1,10	2,82±0,64*	p 0,05
В-Лимфоциты, %	40,00±0,02	51,60±0,34	p<0,001
В-Лимфоциты*10/9л	5,10±0,50	2,05±0,23	p<0,001
Т-Лимфоциты, %	64,00±1,70	59,00±2,02*	p 0,05
Т-Лимфоциты*10/9л	1,10±0,08	1,60±0,11*	p<0,001

Примечание: * различия с контрольной группой (практически здоровые лица ПЗЛ) статистически значима (p<0,001).

Таблица 3. Показатели функциональной активности лейкоцитов у больных ХОБЛ тяжелой стадии.

Показатели	Контроль (ПЗЛ) n=30	Больные ХОБЛ n=80	p
Комплементарная активность	71,50±3,70	57,90±2,30*	p<0,01
Фагоцитарный индекс, %	65,20±2,90	59,70±2,90	p 0,05
Фагоцитарное число	5,90±0,60	5,50±1,60	p 0,05
НСТ спонт, %	14,20±0,05	6,10±2,50*	p<0,01
Индекс стимуляции НСТ спонт	0,20±0,01	0,80±0,04	p<0,01
НСТ стимул, %	30,00±0,20	30,10±0,02	p 0,05
Индекс стимуляции НСТ стимул	2,40±0,30	3,10±0,4	p<0,05
Акт-сть миелопероксидазы спонтанной	0,31±0,10	0,60±0,12	p 0,05
Акт-сть миелопероксидазы стимул	0,44±0,10	0,60±0,20	p 0,05
Индекс стимуляции миелопероксидазы стимул	0,80±0,10	1,11±0,001*	p<0,01

Примечание: * различия с контрольной группой (ПЗЛ) статистически значима (p<0,05)

нитросинего тетразолия, но с отсутствием активационного усиления этой реакции и миелопероксидазы в ответ на стимуляции их антигеном. Такие фагоциты не способны ни поглощать, ни переваривать бактериальные антигены, что способствует колонизации их в бронхах, обуславливая частые обострения. Что касается лимфоцитарного роста, то у больных ХОБЛ отмечено снижение абсолютного содержания В-лимфоцитов, с угнетением продукции иммуноглобулинов М и G и нарушение выработки миграции ингибирующих факторов Т- лимфоцитами.

Выводы

У больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелой стадии выявлено угнетение функциональной активности лейкоцитов за счет уменьшения специфической зернистости в гранулоцитах, функции фагоцитоза, являющейся носителями основных окислительно-восстановительных ферментов, реакции на стимул НСТ-теста активности пероксидазы, что обуславливает угнетение бактерицидной активности лейкоцитов. Это способствует усиленной миграции и

колонизации микроорганизмов в бронхиальном дереве больных и обострениям ХОБЛ. У больных ХОБЛ тяжелой стадии за счет снижения пролиферации и созревания В – лимфоцитов, угнетена реакция выделения иммуноглобулинов М и G, в сочетании с депрессией первичного и вторичного реагирования на воспалительный процесс. Установлено нарушение функции Т-лимфоцитов с нарушением выработки миграциигибирующих факторов с развитием у больных ХОБЛ Т-клеточной ареактивности. Полученные результаты могут быть обоснованием для проведения дальнейших исследований с целью изучения

включения в стандартную терапию больных ХОБЛ стимуляторов функциональной активности лейкоцитов. ■

Никуличева В.И. д.м.н. профессор., В.В. Гайнитдинова к.м.н. доцент, Загидуллин Ш.З. д.м.н. профессор. Габбасова А.В., Башкирский государственный медицинский университет, Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, г. Уфа; Автор, ответственный за переписку - Гайнитдинова В.В., 89273121237, email: ivv_08@mail.ru

Литература:

1. BarnersPJ. Macrophages as orchestrators of COPD. COPD. 2004;1:59-70
2. Лещенко И. В., Эсаулов Н. А. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2005; 3: 101—111.
3. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких - новые успехи в лечении. Пульмонология. 2009; 4: 107-108.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the magnasis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Medical Communication Resources, Inc. Update 2010.
5. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких Чучалин А.Г. (ред.) Пульмонология. М: Атмосфера; 2009. 303-360.
6. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. М: Медицина, 1990.
7. Wouters E. Local and systemic inflammation in cronic obstructive pulmonary disease. Proc. American. Thorac. Soc. 2005. 2: 26-33.
8. Абдурахманова И.С., Никуличева В.И. Характер иммунной защиты у больных ХОБЛ тяжелой стадии в динамике коррегирующей терапии. Медицинская наука и образование Урала 2010; 2: 5-8.
9. Anthonisen NR et al. The effects of smoking cessation intervention on 14,5 years mortality: a randomized clinical trial. Ann Intern Med. 2005; 142 (suppl 4): 233
10. Лебедев К.А. Иммунная недостаточность: выявление и лечение. М: Медицинская книга. 2003.