

# ДЕЯКІ МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ТА СТАНУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ БРОНХІВ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ

*С.М. Курило, М.М. Кужко, Л.М. Загаба, А.Ю. Гусарова, С.О. Закревська*

*Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України  
Запорізький обласний протитуберкульозний диспансер*

**Ключові слова:** туберкульоз легень, хронічні обструктивні захворювання легень, лікування, фенспірид.

Приєднання до туберкульозу легень хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) значно ускладнює перебіг захворювання [5]. ХОЗЛ можливі при всіх формах туберкульозу легень, частота їхнього виявлення залежить від терміну перебігу специфічного процесу і від виразності залишкових змін в легенях [3].

Теоретична і практична пульмонологія збагатилася новими відомостями про патогенез ХОЗЛ і методи базисної терапії цього стану [1, 9]. Однак у практику фтизіатричної служби цих досягнень ще не впроваджено, оскільки не встановлено можливостей стандартної базисної терапії ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легень.

Мета роботи — вивчення можливостей застосування сучасних принципів лікування ХОЗЛ для корекції стану місцевого імунітету та слизової оболонки бронхів у хворих на туберкульоз легень.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

На базі Інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України та протитуберкульозного диспансеру міста Запоріжжя клінічно обстежено 92 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у поєднанні з хронічними обструктивними захворюваннями легень, віком від 18 до 65 років. Хронічні обструктивні захворювання легень спостерігалися при стабільному стані I та II стадії.

Обстежених розподілено на основні (I) та контрольні групи (II). Основні групи: Ia — пацієнти з туберкульозом легень у поєднанні з ХОЗЛ I стадії (32—34,8%), які, крім стандартної протитуберкульозної терапії, приймали ереспал у дозі 160 мг/добу, Ib — хворі на туберкульоз легень у поєднанні з

ХОЗЛ II стадії, яким крім стандартної протитуберкульозної терапії, призначали іпратропіуму бромід у дозі 160 мкг/добу та ереспал 160 мг/добу (31 — 33,7%). Курс лікування іпратропіумом бромідом та ереспалом у Ia і Ib групі становив 2 міс.

Контрольні групи: IIa — хворі на туберкульоз легень у поєднанні з ХОЗЛ I та II стадій (29 — 31,5%), які отримували тільки стандартну протитуберкульозну терапію, IIб — практично здорові люди (14).

Діагноз захворювання встановлювали на підставі даних клінічного, рентгенологічного та лабораторних методів, дослідження функції зовнішнього дихання, фібробронхоскопії, що включала, крім визначення ендобронхіальної патології, виконання біопсійних втручань (бронхоальвеолярний змив, пряма біопсія слизової оболонки бронхів).

Дослідження характеру впливу препарату ереспал (фенспірид) на стан місцевого імунітету та слизову оболонку бронхів при поєднаній патології проведено у 63 пацієнтів (68,5%). За норму прийнято показники місцевого імунітету у практично здорових людей.

З метою визначення впливу препарату ереспал на стан клітинних чинників місцевого імунітету досліджено бронхоальвеолярний змив (БАЗ), у якому визначали: кількість, життєздатність та відсоткове співвідношення альвеолярних макрофагів (АМ), нейтрофільних гранулоцитів (НГ), лімфоцитів (Лф) та інших клітин, функціональний стан АМ [2, 4, 8].

Проведено вивчення особливостей дії ереспалу *in vitro* на АМ, що виділені з БАЗ у 24 хворих на ХОЗЛ I стадії та у 20 — на туберкульоз легень без супутніх ХОЗЛ. Використано такі показники: виз-

начення здатності альвеолярних макрофагів поглинати частки латексу, встановлення рівня кислоти фосфатази (КФ) в АМ (до та після фагоцитозу) з обчисленням проценту поглинання кислоти фосфатази (ППКФ). Всі реакції оцінювали до та після 30-хвилинної інкубації клітин з розчином ереспалу.

Характер морфологічних порушень у слизовій оболонці бронхів визначали за допомогою гістологічних та гістохімічних методів дослідження. Для цього під час фібробронхоскопії шляхом прямої біопсії було взято біоптати слизової оболонки острогу правого верхньочасткового бронха.

Матеріал біоптатів фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, потім зневоднювали у спирту висхідних концентрацій (від 50 до 95%), знежирювали у ксилолі та заливали парафіном. Таким чином отримано парафінові блоки біоптатів, з яких робили гістологічні зрізи на мікротомі, товщиною 5—8 мкм. Після цього гістологічні зрізи депарафінізували у ксилолі та забарвлювали за загальноприйнятими методиками: гематоксилін-еозином та реактивом Шифа в модифікації Мак-Мануса [6].

Морфологічні дослідження проводили двічі: у хворих І групи — до та після двомісячного курсу лікування ереспалом, у пацієнтів Іа групи — до та після двомісячної терапії за стандартною схемою хіміотерапії.

Математичну обробку результатів здійснювали за допомогою ліцензійних програм, що входять до пакету Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення особливостей дії ереспалу *in vitro* на АМ, що виділені з БАЗ, засвідчило: препарат значною мірою підвищує фагоцитарну активність АМ у хворих на ХОЗЛ (процент фагоцитозу (ПФ) — до взаємодії (27,5 ± 3,3)%, після (42,0 ± 4,4)%,  $P < 0,02$ ; фагоцитарне число (ФЧ) — до взаємодії (1,5 ± 0,2) ум. од., після (2,8 ± 0,2) ум. од.,  $P < 0,01$ ). У хворих на туберкульоз також простежувалася тенденція до підвищення фагоцитарної активності (ПФ — процент стимуляції 21,1%,  $P > 0,5$ , ФЧ — процент стимуляції 15,7%,  $P > 0,2$ ). Показник пог-

линання КФ, який характеризує участь цього лізосомального ферменту в процесі перетравлення, у всіх обстежених достовірно підвищувався при взаємодії АМ з ереспалом ( $P < 0,05$ ).

Під час досліджень не виявлено достовірної різниці в показниках стану місцевого імунітету та слизової оболонки бронхів між Іа та Іб групами після проведеної терапії з застосуванням ереспалу.

По завершенні комплексної терапії із застосуванням ереспалу в пацієнтів з туберкульозом легень у поєднанні з хронічними обструктивними захворюваннями легень І групи нормалізувалася кількість клітин: з  $(0,96 \pm 0,05) \times 10^6$  до  $(1,2 \pm 0,06) \times 10^6$  після лікування,  $P < 0,05$ , за норми  $(1,0 \pm 0,05) \times 10^6$ ; також їхня життєздатність: з  $(48,3 \pm 1,0) \%$  до  $(70,4 \pm 2,0) \%$  після лікування,  $P < 0,05$ , за норми  $(74,4 \pm 1,6) \%$ . Значно поліпшилося співвідношення клітин у БАЗ, достовірно збільшилося число АМ: з  $(76,6 \pm 2,7) \%$  до  $(86,5 \pm 2,0) \%$  після лікування,  $P < 0,05$ , за норми  $(87,5 \pm 1,7) \%$ ; знизилася кількість нейтрофільних гранулоцитів: з  $(5,6 \pm 2,5) \%$  до  $(1,8 \pm 0,8) \%$  після лікування,  $P < 0,05$ , за норми  $(1,3 \pm 0,5) \%$ ; лімфоцитів: з  $(25,3 \pm 1,9) \%$  до  $(10,8 \pm 0,5) \%$ ,  $P < 0,05$ , за норми  $(10,2 \pm 1,6) \%$ .

У хворих Іа групи зміни з боку показників місцевого імунітету були маловираженими. Внаслідок тільки традиційної терапії не нормалізувалися абсолютна кількість клітин у БАЗ:  $(0,93 \pm 0,06) \times 10^6$ , та їх життєздатність:  $(61,0 \pm 2,0) \%$ , достовірно знизилася тільки відносне число НГ:  $(3,2 \pm 1,5) \%$ , ( $P < 0,05$ ), причому менше, ніж у І групі.

Після лікування інтенсивність адгезивної здатності АМ достовірно підвищилася в обох групах, але її вираженість була більшою у І групі, де застосовували ереспал —  $(65,3 \pm 1,0) \%$  за норми  $(71,8 \pm 3,5) \%$ ,  $P < 0,05$ . Комплексна терапія з включенням ереспалу сприяла вираженому та достовірному підвищенню поглинальних властивостей тільки у пацієнтів І групи (ПФ — до лікування  $(26,5 \pm 2,5) \%$ , після  $(39,2 \pm 2,1) \%$ ,  $P < 0,05$ , за норми  $(59,2 \pm 2,5) \%$ , ФЧ — до лікування  $(1,5 \pm 0,1) \%$  ум. од., після  $(2,4 \pm 0,2) \%$  ум. од.,  $P < 0,05$ , за норми  $(4,8 \pm 0,25) \%$  ум. од.). Показник поглинання КФ, який характеризує участь цього лізосомального ферменту в процесі перетравлення, підвищувався у всіх обстежених,

Таблиця. Частота випадків морфологічних форм хронічного бронхіту

Група хворих	Катаральний		Катарально-склеротичний		Склеротичний	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
І група (n = 35)	21	60,0	10	28,6	4	11,4
Іа група (n = 21)	14	66,7	5	23,8	2	9,5
Загальна кількість обстежених (n = 56)	35	62,5	15	26,8	6	10,7

але достовірно тільки у хворих, яким у комплексному лікуванні призначали ереспал: до лікування —  $(0,3 \pm 0,02)$  ум. од., після —  $(0,42 \pm 0,03)$  ум. од., за норми  $(0,7 \pm 0,06)$  ум. од.

Вивчено морфологічну картину біоптатів слизової оболонки бронхів у 56 хворих на туберкульоз легень з супутнім ХОЗЛ (35 — I групи та 21 — II групи).

Після проведення морфологічних досліджень слизової оболонки бронхів хворих I та II груп було розподілено за формами хронічного бронхіту (морфологічна класифікація Г.І. Непомнящих [7]), що відображено в таблиці.

Таким чином, у хворих обох груп переважали катаральна (62,5%) та катарально-склеротична (26,8%) форми хронічного бронхіту.

При оглядовій мікроскопії біоптатів слизової оболонки бронхів хворих обох груп до початку лікування встановлено такі морфологічні зміни: стінка бронха не порушена, усі прошарки стінки бронха візуально помітні.

Покривний епітелій слизової оболонки бронха був у стані гіпертрофії в 41 хворого (82,0%): у 29 — (82,8%) з катаральним та у 12 — (80,0%) з катарально-склеротичним бронхітом. У 3 пацієнтів (20,0%) з катарально-склеротичною та у всіх хворих з склеротичною формою хронічного бронхіту місцями виявлялися ділянки атрофії покривного епітелію.

Збільшення кількості бронхіальних залоз спостерігалось у 49 обстежених (98,0%) обох груп з катаральним та катарально-склеротичним бронхітом: залози були в стані гіпертрофії, їхні вивідні протоки перерозтягнуті ШИК-позитивною речовиною. У всіх випадках склеротичної форми та в 1 — (6,7%) катарально-склеротичного хронічного бронхіту кількість бронхіальних залоз визначалася значно зменшена, вивідні протоки містили незначну кількість бронхіального секрету.

Запальноклітинну інфільтрацію встановлено в обох групах. У хворих на склеротичну форму бронхіту вона локалізувалася переважно в підепітеліальному прошарку і носила осередковий характер. При катаральній та катарально-склеротичній формах бронхіту запальноклітинна інфільтрація мала дифузний характер і спостерігалася в усіх прошарках. В інфільтраціях переважали лімфоцити, плазмоцити та макрофаги.

Базальна мембрана набрякала, нерівномірно потовщилася у  $(85,3 \pm 7,4)$  % пацієнтів з катаральним та катарально-склеротичним бронхітом та різко витончилася у  $(15,2 \pm 2,3)$  % випадків переважно катарально-склеротичної та склеротичної форм хронічного бронхіту обох груп.

Під час повторного дослідження слизової оболонки бронхів у обох групах встановлено такі морфологічні зміни. У I групі достовірно збільшилася товщина шару епітелію слизової оболонки бронхів: у 15 хворих (71,4%) з катаральною формою бронхіту та у 4 (40,0%) — з катарально-склеротичною. При склеротичній формі хронічного бронхіту епітелій слизової оболонки був атрофованим, як і до початку лікування. У II групі нормалізація епітелію слизової оболонки бронхів спостерігалася лише в 3 пацієнтів (21,4%) з катаральною формою хронічного бронхіту, в інших випадках епітелій залишився без змін. У I групі діаметр вивідних проток бронхіальних залоз зменшився: у 8 хворих (38,1%) з катаральною формою хронічного бронхіту та у 3 (30,0%) — з катарально-склеротичною, чого не спостерігалось у II групі. Також у I групі явища запальноклітинної інфільтрації мали тенденцію до зменшення: у 17 хворих (80,9%) з катаральною та у 5 (50,0%) — з катарально-склеротичною формами хронічного бронхіту. В II групі у 3 пацієнтів (21,4%) з катаральною формою та в 1 (20,0%) — з катарально-склеротичною формою хронічного бронхіту запальноклітинна інфільтрація носила осередковий характер і локалізувалася в підепітеліальному прошарку. Товщина базальної мембрани достовірно нормалізувалася у 5 випадках (23,8%) катаральної форми бронхіту в I групі, чого не було в II групі.

#### ВИСНОВКИ

1. Ереспал *in vitro* значною мірою підвищує фагоцитарну активність АМ у хворих на ХОЗЛ. При туберкульозі також виявлено тенденцію до збільшення фагоцитарної активності.

2. Виявлені стимулювальну дію ереспалу та індивідуальну чутливість до нього АМ можна використати для корекції порушень функціональної активності цих клітин при туберкульозі легень в поєднанні з ХОЗЛ.

3. Ереспал у комплексній терапії хворих на туберкульоз легень у поєднанні з ХОЗЛ достовірно підвищує кількість і життєздатність клітин, значно поліпшує їхнє співвідношення, функціональну активність АМ, виділені з БАЗ.

4. У комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень в поєднанні з ХОЗЛ ереспал у більшості випадків нормалізує стан епітелію слизової оболонки бронхів, зменшує вияви запальноклітинної інфільтрації та кількість бронхіального секрету. Позитивний вплив ереспалу спостерігався тільки у хворих з морфологічною картиною катарального та катарально-склеротичного бронхіту.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безлепка А.В. Опыт длительного применения эреспала при лечении больных хроническим обструктивным бронхитом // Пульмонология.— 2001.— № 2.— С. 80—84.
2. Варианты нарушений иммунного статуса у больных хроническим бронхитом / Е.Ф. Чернушенко, Ю.И. Фещенко, И.Ф. Крутлова и др. // Укр. пульмон. журн.— 2000.— № 1.— С. 12—15.
3. Вильгерман А.М. Туберкулез и неспецифические заболевания легких // Пробл. туберкулеза.— 1991.— № 2.— С. 74—76.
4. Ивчик Т.В. К оценке диагностического и прогностического значения функциональной активности альвеолярных макрофагов у больных хроническим бронхитом // Клиника и лечение хронического бронхита.— Л., 1980.— С. 40—44.
5. Клінічні особливості поєданого перебігу туберкульозу легень і хронічного бронхіту / Кужко М.М., Куріло С.М., Процик Л.М. та ін. // Укр. пульмон. журн.— 2001.— № 3.— С. 29—32.
6. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники.— М.: Медгиз. 1986.— 342 с.
7. Непомнящих Г.И. Патологическая анатомия и ультраструктура бронхов при хроническом воспалении легких.— Новосибирск: Наука, Сиб. отд., 1979.— 296 с.
8. Тышко Н.А., Гавриленко Т.И. Определение адгезивной способности фагоцитирующих клеток при саркоидозе // Клин. лаб. диагностика.— 1992.— № 7—8.— С. 25—27.
9. Эффективность Фенспирида (Эреспала) в базисной терапии хронического обструктивного бронхита / Л.А. Яшина, Ю.И. Фещенко, М.А. Полянская та ін. // Укр. пульмон. журн.— 2003.— № 3.— С. 30—37.

**НЕКОТОРЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА  
И СОСТОЯНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХОВ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ  
В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

**С.Н. Курило, М.М. Кужко, Л.М. Загаба, А.Ю. Гусарова, С.А. Закревская**

Изучено влияние препарата эреспал на состояние местного иммунитета и слизистую оболочку бронхов у больных туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Установлено, что препарат *in vitro* повышает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Эреспал в комплексном лечении больных туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких приводит к достоверному повышению количества и жизнеспособности клеток, значительно улучшает их соотношение, функциональную активность альвеолярных макрофагов, которые выделены с бронхоальвеолярного смыва. Препарат нормализует состояние эпителия слизистой оболочки бронхов, уменьшает проявления воспалительно-клеточной инфильтрации и количество бронхиального секрета.

**SOME POSSIBILITIES OF CORRECTION OF LOCAL IMMUNITY  
AND BRONCHIAL MUCOSA STATE AT PULMONARY TUBERCULOSIS  
WITH CONCURRENT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

**S.N. Kurilo, M.M. Kuzhko, L.M. Zagaba, A.Yu.Gusarova, S.A. Zakrevskaya**

Effects of Erespal preparation on the state of local immunity and bronchial mucosa have been studied in patients with pulmonary tuberculosis with concurrent chronic obstructive pulmonary disease. It has been established that *in vitro* the drug increased phagocytic activity of alveolar macrophages in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Erespal in the complex therapy of these group of patients resulted in the significant increase of cell's quality and viability, considerably improved their ration, functional activity of alveolar macrophages isolated from bronchoalveolar lavage. The drug normalized the state of bronchial mucous epithelium, decreased manifestations of cellular inflammatory infiltration and amount of bronchial secretion.