

АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ НА РІЗНІ ТИПИ ПАТОГЕНІВ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСПЕЦИФІЧНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ТА ХОЗЛ УСІХ СТАДІЙ

Коляда О.М.¹, Мінухін В.В.², Меркулова Н.Ф.¹, Граділь Г.І.¹, Аттіков В.Є.²

¹ Харківський національний медичний університет

² ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова»

e-mail: om.koliada@knmu.edu.ua

ANALYSIS OF THE IMMUNE RESPONSE PECULIARITIES TO DIFFERENT TYPES OF PATHOGENS IN PATIENTS WITH NON-SPECIFIC PNEUMONIA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES OF ALL STAGES

Kolyada O.M.¹, Minukhin V.V.², Merkulova N.F.¹, Gradil G.I.¹, Attikov V.E.²

¹Kharkiv National Medical University

²State Institution "I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology"

Summary/Резюме

The purpose of the work is to develop criteria for predicting the etiology and course of chronic inflammatory lung diseases to assess the feasibility and features of the use of antibiotic and immunocorrective therapy. Research methods — immunological, clinical, bacteriological, serological. Results. The relationship between the characteristics of the body's immune response to infection in 182 patients with community-acquired pneumonia and COPD was studied. It was found that patients of all studied groups during the first three days of the disease had proinflammatory hypercytokinemia with a simultaneous increase in the level of the immunosuppressive cytokine IL-10. The study of the serum cytokine profile in patients with community-acquired pneumonia did not reveal any fundamental differences in the nature of the development of the early immune response to infection and the formation of a new inflammatory infiltrate in the lungs in COPD. The study of local cytokine production compared with the study of their serum levels in NP of different etiologies had a significantly higher informative value: the maximum levels of IL-6 and IL8 were observed in patients with pneumonia caused by *Nemophilus influenzae*; A more pronounced increase in IL-10 levels was observed against the background of the infectious process caused by *Mycoplasma pneumoniae* and respiratory viruses. The results obtained were used in the development of a method for predicting the effectiveness of antibiotic therapy in patients with infectious diseases of the respiratory tract. Research has shown that individual decisions about antibiotic use are very complex. Factors that should be considered include: the clinical situation (with emphasis on the pre-test probability of bacterial infection), the severity and acuity of presentations as well as test results. PCT has great potential to improve antibiotic treatment decisions — when combined with careful patient assessment, evidence-based clinical algorithms, and continuous communication and regular feedback from all stakeholders in the antibiotic strategy. Medical journals such as *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* have played a crucial role in reviewing and disseminating high-quality evidence on assays for measuring PCT, observational studies of the relationship between outcomes in different populations, and intervention studies that support their effectiveness in treating patients.

Key words: *infectious exacerbations of COPD, community-acquired pneumonia, markers of bacterial infection, cytokine profile.*

Мета роботи — розробити критерії прогнозування етіології та перебігу хронічних запальних захворювань легень для оцінки доцільності та особливостей застосування антибіотико- та імунокоригуючої терапії. Методи дослідження — імунологічні, клінічні, бактеріологічні, серологічні. Результати. Досліджували зв'язок між особливостями імунної відповіді організму на інфекцію у 182 хворих на негоспітальну пневмонію і ХОЗЛ. Встановлено, що у пацієнтів всіх досліджуваних груп впродовж перших трьох діб захворювання спостерігалась прозапальна гіперцитокінемія з одночасним зростанням рівня імуносупресорного цитокіна IL-10. Проведене дослідження сироваткового цитокінового профілю у пацієнтів з негоспітальними пневмоніями не дозволило виявити принципових відмінностей в характері розвитку ранньої імунної відповіді на інфекцію та формування нового запального інфільтрату в легенях при ХОЗЛ. Дослідження локальної продукції цитокінів у порівнянні з дослідженням їх сироваткових рівнів при НП різної етіології мало значно вищу інформативність: максимальні рівні IL-6 та IL8 спостерігались у пацієнтів з пневмонією, викликану *Neisseria meningitidis*; більш виражене зростання рівней IL-10 спостерігалось на тлі інфекційного процесу, викликаного *Mycoplasma pneumoniae* та респіраторними вірусами. Отримані результати використано при розробці способу прогнозування ефективності антибіотикотерапії у пацієнтів з інфекційними захворюваннями НДШ. Дослідження показали, що індивідуальні рішення щодо застосування антибіотиків є дуже складними. Фактори, які слід враховувати, включають: клінічну ситуацію (з акцентом на передтестову ймовірність бактеріальної інфекції), гостроту та тяжкість прояву, а також результати тесту. РСТ має високий потенціал для покращення прийняття рішень щодо лікування антибіотиками — у поєднанні з ретельним оцінюванням пацієнтів, клінічними алгоритмами, що ґрунтуються на доказах, а також безперервним повідомленням і регулярним зворотним зв'язком від усіх зацікавлених сторін у стратегії антибіотиків. Медичні журнали, такі як *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, зіграли вирішальну роль у перегляді та поширенні високоякісних доказів щодо аналізів для вимірювання РСТ, обсерваційних досліджень щодо зв'язку з результатами серед різних груп населення та інтервенційних досліджень, що підтверджують їх ефективність у лікуванні пацієнтів.

Ключові слова: інфекційні загострення ХОЗЛ, негоспітальна пневмонія, маркери бактерійної інфекції, цитокіновий профіль.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) визначається як неповністю зворотне обмеження прохідності дихальних шляхів [1, 2], зумовлене структурними та функціональними дефектами нижніх дихальних шляхів (НДШ), що виникають внаслідок тривалої персистенції запального процесу в дихальних шляхах та паренхімі легень. Поряд із ураженням легень, ХОЗЛ призводить до значних позалегеневих системних дефектів та розвитку супутніх захворювань, що в комплексі з прогресуючою дихальною недостатністю суттєво погіршує якість життя пацієнта, ускладнює та перевантажує фармацевтичними засобами терапевтичні схеми та робить ХОЗЛ одним з найбільш обтяжливих в соціальному та економічно-

му плані захворювань [3].

За статистичними даними, рівень захворюваності на ХОЗЛ складає 4 — 6 % серед чоловіків та 1 — 3 % серед жінок старших 40 років, при цьому рівень летальності осідає четверте місце серед причин смерті в загальній популяції [4].

Суттєво впливає на прогноз розвитку емфіземи внаслідок незворотньої деструкції альвеол. Цей стан асоційований з легеневою гіпертензією (ЛГ), що у пацієнтів з ХОЗЛ зазвичай пов'язують з деструкцією капілярної системи в альвеолярних стінках. ЛГ, в свою чергу, призводить до розвитку *cor pulmonale* (порушення структури та функцій правого шлуночка). Прогресування правошлуночкової недо-

статності є досить розповсюдженою причиною смерті пацієнтів з ХОЗЛ [5].

Незважаючи на соціальну та медичну актуальність проблеми, патогенетичні закономірності розвитку та прогресування ХОЗЛ залишаються недостатньо з'ясованими, про що свідчить відсутність достатньо ефективної патогенетичної терапії та інформативних імунологічних критеріїв, придатних для оцінки перебігу захворювання [7-9].

Метою роботи було розробити критерії прогнозування етіології та перебігу хронічних запальних захворювань легень та дослідити особливості імунної відповіді при різних формах перебігу та етіології ХОЗЛ та НП для оцінки доцільності та особливостей застосування антибіотикотерапії, а також виявити біологічні маркери, рівень яких є специфічним для певних форм перебігу ХОЗЛ та неспецифічної пневмонії та до певних типів збудників ЗЗЛ.

Матеріал і методи дослідження

Об'єкт дослідження. Для досягнення мети та виконання завдань дослідження було обстежено 442 хворих на гострі пневмонії, що лікувалися у Харківській обласній клінічній інфекційній лікарні та в терапевтичному відділенні КНП «МКЛШНМД ім. проф. О.І. Мещанінова» ХМР.

Встановлення етіологічного діагнозу відбувалося в два етапи: перший етап — бактеріологічні та вірусологічні дослідження в лабораторіях стаціонарів, де перебували пацієнти; другий етап — ретроспективно проводили підтвердження сероконверсії за підвищенням титрів антитіл. Серед 318 пацієнтів виявлено 236 осіб з ХОЗЛ (74,2 %), в тому числі 51 з I стадією, 71 з II, 98 з III, 16 з IV. Виділено дві основні дослідні групи хворих на гостру негоспітальну пневмонію, що в анамнезі мають ХОЗЛ: пацієнти з I та II стадіями ХОЗЛ (I група) ($n = 122$); пацієнти з III та IV стадіями ХОЗЛ (II група) ($n = 114$).

Встановлення етіологічного діагнозу відбувалося в два етапи: перший етап —

бактеріологічні та вірусологічні дослідження в лабораторіях стаціонарів, де перебували пацієнти; другий етап — ретроспективно проводили підтвердження сероконверсії за підвищенням титрів антитіл. Серед 318 пацієнтів виявлено 236 осіб з ХОЗЛ (74,2 %), в тому числі 51 з I стадією, 71 з II, 98 з III, 16 з IV. Враховуючи особливості конвенційної терапії ХОЗЛ, виділено дві основні дослідні групи хворих на гостру негоспітальну пневмонію (НП), що в анамнезі мають ХОЗЛ: пацієнти з I та II стадіями ХОЗЛ (I група) ($n = 122$); пацієнти з III та IV стадіями ХОЗЛ (II група) ($n = 114$).

Для виявлення основних етіологічних агентів НП проводили мікробіологічне дослідження біологічного матеріалу (згідно критеріїв наказу МОЗ України № 30 від 09.02.98 та № 128 від 19.03.2007 р., адаптованого відповідно до правил GLP) на базі ДУ «ІМІ НАМН І.І. Мечникова». Етіологічний діагноз вважався встановленим у випадку виділення збудника з мокротиння у чисельності $1,0 \times 10^6$ КУО/мл та вище. Діагностично значущими вважали результати при виявленні патогену в титрі не нижче 106 колонієутворюючих одиниць в 1 мл. Первинний посів харкотиння проводили на кров'яний та шоколадний агари. Для виділення проблемних мікроорганізмів (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* та ін.) до кров'яного або шоколадного агару додавали 5 % еритроцитарну масу (дані отримані із бактеріологічних лабораторії відповідних стаціонарів).

Концентрації в сироватці крові цитокінів та специфічних імуноглобулінів до *Mycoplasma pneumoniae* оцінювали за допомогою імуноферментних тестів — систем фірми «Вектор-Бест» (Україна) за допомогою імуноферментного аналізатору Stat-Fax (США) згідно з інструкціями, що додаються до тест-систем.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програм STATISTICA 11.0 (StatSoft, Inc) та XLSTAT 19.6 (Addinsoft). Нормальність розподілу даних у групах перевіряли за допомогою

W- критерію Шапіро-Уїлка. Для визначення достовірності відмінностей між показниками в досліджуваних вибірках використовували U-критерій Манна-Уїтні, при нормальному розподілі використовували критерій Пірсона (коефіцієнт χ^2).

Результати дослідження та їх обговорення

Етіологію процесу визначали ретроспективно за наявністю ознак сероконверсії. Сироватку для дослідження брали в гострій фазі захворювання (при поступленні до стаціонару) та в стадії реконвалесценції (наприкінці терміну госпіталізації, тривалість якої в групі пацієнтів з ХОЗЛ складала (24 ± 7) діб, в групі пацієнтів без ХОЗЛ (22 ± 5) діб.

Для аналізу особливостей імунної відповіді на різні типи патогенів у пацієнтів з ХОЗЛ, виділено три категорії пацієнтів з пневмоніями, викликаними найбільш поширеними (за результатами проведених досліджень) збудниками: для груп Ia та IIa — пацієнти мали серологічно підтверджену вірусну пневмонію ($n = 43$) (18,2 %); для груп Ib та IIb пацієнти мали серологічно та бактеріологічно підтверджену інфекцію, викликану *H. influenzae* (Hi) ($n = 57$) (24,1 %); для груп Ic та IIc *M. pneumoniae* (Mp) ($n = 34$) (14,4 %) відповідно. З яких сформовано шість дослідних груп пацієнтів, відносно однорідних за етіологією та стадіями ХОЗЛ: підгрупи з пневмонією, викликану вірусною пневмонією з I-II та III-IV стадіями ХОЗЛ — Rv Ia ($n = 22$) та Rv IIa ($n = 21$), відповідно; підгрупи з пневмонією, викликану *H. influenzae* — Hi Ib ($n = 31$) та Hi IIb ($n = 26$); підгрупи з пневмонією, викликану *M.*

pneumoniae — Mp Ic ($n = 16$) та Mp IIc ($n = 18$). Серед пацієнтів з НП без ХОЗЛ 18 осіб мали серологічно підтверджену вірусну пневмонію та використовувались в якості контролю для груп Ia та IIa; 19 осіб мали серологічно та бактеріологічно підтверджену інфекцію, викликану *H. influenzae* та використовувались в якості контролю для груп Ib та IIb, 11 осіб з пневмонією, викликану *M. pneumoniae*, використовувались в якості контролю для груп Ic та IIc.

Дослідження цитокінового профілю у пацієнтів з вірусними пневмоніями контрольної групи виявило в цілому однотипні зміни (проінфламаторна гіперцитокінемія з одночасним зростанням рівня імуносупресорного цитокіну IL-10). Результати дослідження показників цитокінового профілю наведено в таблиці 1.

Вказані зміни спостерігались протягом досить обмеженого терміну від початку захворювання (1 — 2 доба): підвищені рівні TNF- α зафіксовано лише у пацієнтів, що надійшли до стаціонару в 1 добу після початку захворювання.

Більш виражене підвищення IL-10 можна було спостерігати протягом 2 та 3 доби. В цілому, к 3 добі від початку захворювання у більшості пацієнтів контрольної групи спостерігались ознаки іму-

Таблиця 1
Динаміка змін сироваткового цитокінового профілю у пацієнтів з вірусними пневмоніями

Доба	ХОЗЛ				НП (n = 18)	
	Rv Ia (n = 22)		Rv IIa (n = 21)			
сироваткова концентрація IL-6 та TNF-α						
	IL-6, (pg/mL)	TNF-α, (pg/mL)	IL-6, (pg/mL)	TNF-α, (pg/mL)	IL-6, (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)
1	224,58 ± 73,54	24,22 ± 8,14	198,47 ± 78,95	20,32 ± 7,21	210,51 ± 23,32	21,53 ± 2,43
2	197 ± 49,75	12,22 ± 9,18	210,73 ± 54,84	11,24 ± 9,11	65,86 ± 7,13	17,22 ± 2,18
3	50,99 ± 6,38	5,29 ± 3,31	23,47 ± 16,21	7,64 ± 5,39	12,26 ± 1,45	3,22 ± 0,18
сироваткова концентрація IL-8 та IL-10						
	IL-8, (pg/mL)	IL-10, (pg/mL)	IL-8, (pg/mL)	IL-10, (pg/mL)	IL-8, (pg/mL)	IL-10, (pg/mL)
1	36,24 ± 6,28	41,12 ± 7,59	35,05 ± 7,43	44,78 ± 8,11	31,07 ± 3,67	34,8 ± 3,69
2	25,41 ± 4,02	60,88 ± 9,02	23,59 ± 4,27	51,96 ± 8,32	21,33 ± 1,6	42,31 ± 4,07
3	11,23 ± 3,75	31,34 ± 7,09	13,08 ± 5,36	48,32 ± 6,37	9,42 ± 1,34	21,17 ± 5,22

носупресії.

У пацієнтів із вірусною пневмонією на тлі ХОЗЛ (Rv Ia та Rv IIa) жодних закономірностей в характері змін цитокінового профілю, достовірно відмінних від таких у пацієнтів контрольної групи (НП), виявити не вдалося. Більшість досліджуваних показників варіювали в широкому діапазоні, при цьому найнижчі концентрації TNF- β та, IL-6 в першу добу після початку захворювання відзначено у пацієнта з III стадією ХОЗЛ.

Порівняльний аналіз даних змін цитокінового профілю на тлі вірусної інфекції в групі пацієнтів з переважно емфізематозним ураженням легень та в групі з превалюванням симптомів бронхіту також був малоінформативним.

В цілому представлені результати свідчать про відсутність принципових відмінностей в характері розвитку імунної відповіді на вірусну інфекцію та формування нового запального інфільтрату в легенях у пацієнтів з ХОЗЛ та групи порівняння, однак ступінь дисперсії даних в I та II дослідних групах була значно вище. Широкий діапазон коливань сироваткових концентрацій проінфламаторних та імуносупресорних медіаторів в цій категорії пацієнтів може бути зумовлений варіабельністю стану імунологічної резистентності внаслідок наявності індивідуальних особливостей застосування та чутливості до дії препаратів базисної терапії ХОЗЛ. Серед останніх виражені імунотропні ефекти мають не тільки кортикостероїди, рекомендовані пацієнтам з III — IV стадіями, але і агоністи β_2 -адренорецепторів, що досить широко призначаються пацієнтам з менш важким перебігом

Результати дослідження показників сироваткового цитокінового профілю в групах з ХОЗЛ характеризувались високим рівнем дисперсії даних, більш вираженим у

пацієнтів з III — IV стадіями, що може бути зумовлене варіабельністю стану імунологічної резистентності внаслідок індивідуальних особливостей базисної терапії основного захворювання, а також варіабельністю індивідуальної відповіді на імунотропні препарати, що застосовуються в межах цієї терапії.

Проведене дослідження сироваткового цитокінового профілю у пацієнтів з негоспітальними пневмоніями не дозволило виявити принципових відмінностей в характері розвитку ранньої імунної відповіді на інфекцію та формування нового запального інфільтрату в легенях при ХОЗЛ. У пацієнтів всіх досліджуваних груп впродовж перших трьох діб захворювання спостерігалась прозапальна гіперцитокінемія з одночасним зростанням рівня імуносупресорних цитокінів IL-10.

Наведене обґрунтовує доцільність пошуку більш стабільних та інформативних маркерів з потенційною диференціально-діагностичною цінністю.

Особливості гуморальної імунної відповіді на різні типи патогенів у пацієнтів з ХОЗЛ різного ступеню важкості.

Для характеристики особливостей гуморальної імунної відповіді в хворих на ХОЗЛ та НП було проведено дослідження рівнів неспецифічних імуноглобулінів А, М, G та Е.

На третю добу госпіталізації підвищення IgM спостерігалось у хворих на гостру бактеріальну пневмонію (*Haemophilus influenzae*) на фоні ХОЗЛ усіх стадій розвитку процесу, а також у хворих із гострою пневмонією, що в анамнезі не мали хронічного обструктивного захворювання легень. Достовірних відмінно-

Таблиця 2
Рівні неспецифічних імуноглобулінів в сироватці крові у хворих на негоспітальну бактеріальну пневмонію на фоні ХОЗЛ.

Показники	НІ Іb (n = 31)	НІ ІІb (n = 26)	ХОЗЛ без загострення (n = 15)	Бактеріальна пневмонія (<i>Haemophilus influenzae</i>) (n = 19)	Контрольна група (n = 24)
IgM, мг/мл	(1,97 $\pm$ 0,09)	(2,18 $\pm$ 0,07) ²	(1,3 $\pm$ 0,07)	(2,73 $\pm$ 0,08) ²	(1,1 $\pm$ 0,07)
IgG, мг/мл	(13,5 $\pm$ 1,2) ¹	(14,2 $\pm$ 0,8) ¹	(10,2 $\pm$ 1,2)	(9,7 $\pm$ 0,7)	(9,2 $\pm$ 0,9)
IgA, мг/мл	(2,8 $\pm$ 0,09) ¹	(2,6 $\pm$ 0,07) ¹	(1,7 $\pm$ 0,03)	(2,1 $\pm$ 0,03)	(1,9 $\pm$ 0,08)
IgE, МЕ	(172 $\pm$ 7,8) ¹	(320 $\pm$ 12,4) ²	(120 $\pm$ 8,9)	(186 $\pm$ 11) ²	(110 $\pm$ 5,1)

Примітки: ¹ — $p < 0,05$, ² — $p < 0,01$.

стей цього показника у хворих на ХОЗЛ поза загостренням не спостерігалось. Отже, В групі Ні Іb рівень IgM становив $(1,97 \pm 0,09)$ мг/мл проти $(1,1 \pm 0,07)$ мг/мл в контролі, ($p < 0,05$), в групі Ні ІІb — $(2,18 \pm 0,07)$ мг/мл проти $(1,1 \pm 0,07)$ мг/мл, ($p < 0,01$). В групі пацієнтів із гострою позалікарняною пневмонією спостерігалось підвищення IgM більш ніж в два рази у порівнянні із групою здорових дорослих — $(2,73 \pm 0,08)$ мг/мл проти $(1,1 \pm 0,07)$ мг/мл, ($p < 0,01$), (Табл. 2).

Достовірне підвищення імуноглобуліну G та A спостерігалось в групах хворих на гостру пневмонію бактеріальної етіології на фоні ХОЗЛ як І, ІІ так і ІІІ, ІV стадій запального процесу. Так, у групі Ні Іb рівень IgG складав $(13,5 \pm 1,2)$ мг/мл проти $(9,2 \pm 0,9)$ мг/мл у контролі, IgA — $(2,8 \pm 0,09)$ мг/мл проти $(1,9 \pm 0,08)$ мг/мл, ($p < 0,05$), у групі Ні ІІb IgG — $(14,2 \pm 0,8)$ мг/мл проти $(9,2 \pm 0,9)$ мг/мл, IgA — $(2,6 \pm 0,07)$ мг/мл проти $(1,9 \pm 0,08)$ мг/мл, ($p < 0,05$). В інших групах хворих достовірних відмінностей Ig G та Ig A у порівнянні з контролем не відмічалось.

Достовірні відмінності у рівні IgE були відмічені в усіх групах пацієнтів окрім групи з ХОЗЛ поза загостренням. Найбільшого підвищення цей показник зазнав у групі хворих на гостру негоспітальну пневмонію бактеріальної етіології на тлі ХОЗЛ ІІІ та ІV стадій.

При дослідженні рівнів неспецифічних імуноглобулінів у груп пацієнтів із мікоплазменною пневмонією на фоні ХОЗЛ на третю добу госпіталізації було відмічено достовірне підвищення IgM в усіх випадках. Достовірних відмінностей цього показника у хворих на ХОЗЛ поза загостренням не спостерігалось. Отже у

Рівні неспецифічних імуноглобулінів в сироватці крові у хворих на негоспітальну мікоплазменну пневмонію на фоні ХОЗЛ

Показники	Mr Ic (n = 16)	Mr Iic (n = 18)	ХОЗЛ без загострення (n = 15)	Мікоплазменна пневмонія (n = 11)	Контрольна група (n = 24)
IgM, мг/мл	$(2,1 \pm 0,08)^1$	$(3,0 \pm 0,1)^1$	$(1,3 \pm 0,07)$	$(3,73 \pm 0,08)^2$	$(1,1 \pm 0,07)$
IgG, мг/мл	$(10,4 \pm 2,0)$	$(10,7 \pm 1,7)$	$(10,2 \pm 1,2)$	$(15,3 \pm 1,1)^1$	$(9,2 \pm 0,9)$
IgA, мг/мл	$(3,7 \pm 0,03)^1$	$(3,5 \pm 0,07)^1$	$(1,7 \pm 0,03)$	$(3,88 \pm 0,03)^1$	$(1,9 \pm 0,08)$
IgE, МЕ	$(270 \pm 10,2)$	$(340 \pm 7,4)^1$	$(120 \pm 8,9)$	$(186 \pm 11)^1$	$(110 \pm 5,1)$

Примітки: ¹ — $p < 0,05$, ² — $p < 0,01$.

Рівні неспецифічних імуноглобулінів в сироватці крові у хворих на негоспітальну вірусну пневмонію на фоні ХОЗЛ

Показники	Rv Ia (n = 22)	Rv Iia (n = 21)	ХОЗЛ без загострення (n = 15)	Вірусна пневмонія (n = 18)	Контрольна група (n = 24)
IgM, мг/мл	$(1,89 \pm 0,05)$	$(2,2 \pm 0,08)^1$	$(1,3 \pm 0,07)$	$(2,78 \pm 0,04)^1$	$(1,1 \pm 0,07)$
IgG, мг/мл	$(14,2 \pm 1,2)^1$	$(12,3 \pm 1,3)^1$	$(10,2 \pm 1,1)$	$(11,5 \pm 0,8)$	$(9,2 \pm 0,2)$
IgA, мг/мл	$(4,2 \pm 0,06)^1$	$(3,9 \pm 0,04)^1$	$(1,7 \pm 0,02)$	$(3,8 \pm 0,07)^1$	$(1,9 \pm 0,08)$
IgE, МЕ	$(168 \pm 10,6)^1$	$(350 \pm 9,4)^1$	$(120 \pm 8,9)$	$(178 \pm 7,3)^1$	$(110 \pm 5,1)$

Примітка: ¹ — $p < 0,05$.

групі із гострою мікоплазменною пневмонією на тлі І та ІІ стадій ХОЗЛ (Mr Ic) цей показник становив $(2,1 \pm 0,08)$ мг/мл проти $(1,1 \pm 0,07)$ мг/мл в групі здорових, ($p < 0,05$). В групі із гострою мікоплазменною пневмонією на тлі ІІІ та ІV стадій ХОЗЛ (Mr Iic) — $(3,0 \pm 0,1)$ мг/мл проти $(1,1 \pm 0,07)$ мг/мл в групі здорових, ($p < 0,05$). В групі із пневмонією без ХОЗЛ — $(3,73 \pm 0,08)$ мг/мл проти $(1,1 \pm 0,07)$ мг/мл в групі здорових, ($p < 0,01$), (Табл. 3).

При дослідженні рівня IgG на третю добу перебігу гострого процесу достовірна різниця із контролем була встановлена лише у групі хворих із негоспітальною пневмонією без ХОЗЛ у анамнезі — $(15,3 \pm 1,1)$ мг/мл проти $(9,2 \pm 0,9)$ мг/мл, ($p < 0,05$).

IgA та E був достовірно підвищеним у всіх груп із пневмонією на фоні ХОЗЛ (поза залежністю від стадії захворювання) та без нього. Отже в групі Mr Ic IgA складав $(3,7 \pm 0,03)$ мг/мл проти $(1,9 \pm 0,08)$ мг/мл у здорових; IgE — $(270 \pm 10,2)$ МЕ проти $(110 \pm 5,1)$ МЕ у здорових, ($p < 0,05$). В групі Mr Iic IgA складав $(3,5 \pm 0,07)$ мг/мл проти $(1,9 \pm 0,08)$ мг/мл у здорових; IgE — $(340 \pm 7,4)$ МЕ проти $(110 \pm 5,1)$ МЕ у здорових, ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей цих показників у хворих на ХОЗЛ поза загостренням також не спо-

Таблиця 3

Таблиця 4

стерігалось.

При дослідженні рівнів неспецифічних імуноглобулінів у груп пацієнтів із вірусною пневмонією на фоні ХОЗЛ на третю добу госпіталізації було відмічено достовірне підвищення IgM в групах із вірусною пневмонією та із пневмонією на тлі III та IV стадії ХОЗЛ. Достовірних відмінностей цього показника у хворих на ХОЗЛ поза загостренням та при пневмонії на тлі ХОЗЛ I та II стадій процесу не спостерігалось. Отже, у групі із гострою мікоплазменною пневмонією на тлі III та IV стадій ХОЗЛ (Rv IIa) цей показник становив ($2,2 \pm 0,08$) мг/мл проти ($1,1 \pm 0,07$) мг/мл в групі здорових, ($p < 0,05$). В групі із гострою вірусною пневмонією — ($2,78 \pm 0,04$) мг/мл проти ($1,1 \pm 0,07$) мг/мл в групі здорових, ($p < 0,05$) (Табл. 4).

Рівень IgG на третю добу перебігу гострого процесу був достовірно підвищеним у порівнянні із здоровими у групі хворих на вірусну пневмонією та ХОЗЛ у анамнезі поза залежністю від стадії процесу — Rv Ia ($14,2 \pm 1,2$) мг/мл, Rv IIa ($12,3 \pm 1,3$) мг/мл проти ($9,2 \pm 0,9$) мг/мл, ($p < 0,05$).

IgA та IgE був достовірно підвищеним у всіх груп із пневмонією на фоні ХОЗЛ (поза залежністю від стадії захворювання) та без нього.

Отже в групі Rv Ia IgA складав ($4,2 \pm 0,06$) мг/мл проти ($1,9 \pm 0,08$) мг/мл у здорових; IgE — ($168 \pm 10,6$) МЕ проти ($110 \pm 5,1$) МЕ у здорових, ($p < 0,05$). В групі Rv IIa IgA складав ($3,9 \pm 0,04$) мг/мл проти ($1,9 \pm 0,08$) мг/мл у здорових; IgE — ($350 \pm 9,4$) МЕ проти ($110 \pm 5,1$) МЕ у здорових, ($p < 0,05$). В групі хворих лише на вірусну пневмонію IgA склав ($3,8 \pm 0,07$) мг/мл проти ($1,9 \pm 0,08$) мг/мл в групі здорових, IgE — ($178 \pm 7,3$) МЕ проти ($110 \pm 5,1$) МЕ в контролі. Достовірних відмінностей цих показників у хворих на ХОЗЛ поза загостренням також не спостерігалось.

Таким чином, при гострій негоспітальній пневмонії, що викликана *Haemophilus influenzae* на тлі ХОЗЛ звертає на себе увагу майже триразове підви-

щення IgE (особливо у групі із пневмонією на фоні III та IV стадії ХОЗЛ). Тому доцільним є проведення десенсибілізуючої терапії на фоні антибіотикотерапії.

При мікоплазменній пневмонії на фоні ХОЗЛ усіх стадій не спостерігається достатнього підвищення IgG, що говорить про низький рівень імунологічної реакції на присутність цього збуднику. Отже доцільним є проведення замісної терапії специфічним мікоплазменним імуноглобуліном. Через надмірний рівень IgE, хворим цієї категорії рекомендовано проводити десенсибілізуючу терапію.

При вірусній пневмонії на тлі ХОЗЛ також спостерігається недостатність синтезу IgG, що вказує на вторинну імунну недостатність. За цих умов рекомендується використання імунотерапевтичних препаратів — індукторів інтерферону.

Отже найбільшу увагу привертають хворі на негоспітальну пневмонію (поза залежністю від етіологічного фактору) із III та IV стадії ХОЗЛ, у котрих відмічено зниження синтезу IgG, що говорить про виражену вторинну імунологічну недостатність та робить необхідним призначення імунокорегуючої терапії. Тактика імунокорекції при цьому повинна проводитись із урахуванням даних про етіологічний фактор запального легеневого процесу. Медичні журнали, такі як *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, зіграли вирішальну роль у перегляді та поширенні високоякісних доказів щодо аналізів для вимірювання PCT, обсерваційних досліджень щодо зв'язку з результатами серед різних груп населення та інтервенційних досліджень, що підтверджують їх ефективність у лікуванні пацієнтів [10, 11].

Таким чином, дослідження показали, що індивідуальні рішення щодо застосування антибіотиків є дуже складними. Фактори, які слід враховувати, включають: клінічну ситуацію (з акцентом на передтестову ймовірність бактеріальної інфекції), гостроту та тяжкість прояву, а також результати тесту.

Висновки

1. В етіологічній структурі негоспітальних пневмоній (НП) в обстеженій популяції превалюють *Haemophilus influenzae*.
2. У пацієнтів з ХОЗЛ достовірних відмінностей в частоті виявлення окремих збудників інфекцій НДШ при НП не виявлено, однак у значній частини пацієнтів з III та IV стадіями ХОЗЛ було виявлено одночасне зростання титрів антитіл до кількох патогенів.
3. В 57 % випадків серед виділених та ідентифікованих бактеріологічними методами збудників виявлено мікроорганізми, до яких спостерігалось зростання сироваткових антитіл, що свідчить про певний рівень інформативності комбінації цих методів у випадках, коли встановлення етіології є принципово важливим.
4. Проведене дослідження сироваткового цитокінового профілю у пацієнтів з негоспітальними пневмоніями не дозволило виявити принципових відмінностей в характері розвитку ранньої імунної відповіді на інфекцію та формування нового запального інфільтрату в легенях при ХОЗЛ. У пацієнтів всіх досліджуваних груп впродовж перших трьох діб захворювання спостерігалась прозапальна гіперцитокінемія з одночасним зростанням рівня імуносупресорних цитокінів IL-10.
5. Результати дослідження показників сироваткового цитокінового профілю в групах з ХОЗЛ характеризувались високим рівнем дисперсії даних, більш вираженим у пацієнтів з III — IV стадіями, що може бути зумовлене варіабельністю стану імунологічної резистентності внаслідок індивідуальних особливостей базисної терапії основного захворювання, а також варіабельністю індивідуальної відповіді на імуноотропні препарати, що застосовуються в межах цієї терапії.

References/Література

1. Xu J, Zeng Q, Li S, Su Q, Fan H. Inflammation mechanism and research progress of COPD. *Frontiers in Immunology*. 2024; 15: 1-11. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404615
2. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018. 13: 3341–3348.
3. Kahnert K, Jürres RA, Behr J, Welte T. *Dtsch Arztebl Int*. 2023; 120 (25): 434-444.
4. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*. 2015; 5 (2): 020145. doi: 10.7189/jogh.05.020415
5. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 3341–3348.
6. Curtis JL. Understanding COPD Etiology, Pathophysiology, and Definition. *Respiratory Care*. 2023; 68 (7): 859–870.
7. Calverley PMA, Walker PP. Contemporary Concise Review 2022: Chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2023; 28 (5): 428-436.
8. Cassady SJ, Reed RM. Pulmonary Hypertension in COPD: A Case Study and Review of the Literature. *Medicina*. 2019; 55 (8): 432. doi: 10.3390/medicina55080432
9. Lin CH, Cheng SL, Chen CZ, Chen CH, Lin SH, Wang HC. Current Progress of COPD Early Detection: Key Points and Novel Strategies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023; 18: 1511–1524.
10. Schuetz P. How to best use procalcitonin to diagnose infections and manage antibiotic treatment. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2023; 61 (5): 822–828
11. Hey J, Thompson-Leduc P, Kirson NY, Zimmer L, Wilkins D, Rice B. et al. Procalcitonin guidance in patients with lower respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2018; 56 (8): 1200–1209.

*Вперше надійшла до редакції 22.02.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*