

УДК 616.248—085:612.017.1

Л. П. Бобкова, Л. Н. Негрей

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМАХ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ

В связи с широким применением глюкокортикоидов для лечения бронхиальной астмы [6, 11, 12] возникает необходимость изучения характера их влияния на функциональную активность лимфоцитов у таких больных. Это обусловлено рядом обстоятельств: во-первых, лимфоциты являются клетками-мишенями для глюкокортикоидов; во-вторых, определенные клинические варианты бронхиальной астмы протекают на фоне иммунологической недостаточности [13, 14], одной из причин которой может явиться стероидная терапия [4].

Методика исследований

Обследовано 86 больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой преимущественно с тяжелым течением. В зависимости от схемы назначения глюкокортикоидов больные были распределены на четыре группы: I группа (49 больных) ежедневно принимали поддерживающие дозы кортикостероидов (триамсинолон 4—10 мг, преднизолон 5—15 мг, дексаметазон 0,5—1 мг от 1 до 7 лет). II группа (12 больных) находилась на альтернирующей терапии (определенная доза стероидов через день); исследование проводилось в динамике через 4, 24 и 48 ч после приема однократной дозы (2—3 таблетки) препарата. III группа (11 пациентов) внутривенно получали 75—100 мг гидрокортизона с постепенным снижением дозы; продолжительность курса лечения 3—4 нед; исследования проводились до, на фоне введения гидрокортизона и через 1—2 нед после его отмены. IV группа (14 человек) обследованы до приема пероральных препаратов и в процессе лечения ими. Контрольную группу составляли 30 здоровых лиц. Функциональную активность T-лимфоцитов определяли с помощью реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) под влиянием ФГА *in vitro* [3] и теста спонтанного розеткообразования — процентное и абсолютное содержание Е-РОК [7] с последующей фиксацией мазка глютаральдегидом в конечной концентрации 0,06%. Многими исследователями тест спонтанного розеткообразования рассматривается как показатель не только количественной, но и функциональной характеристики T-клеток [5, 10, 14]. Функцию B-лимфоцитов оценивали косвенно по содержанию иммуноглобулинов А, G, М в сыворотке крови [15] и IgE [17]. Наряду с этим изучали периферическую гемограмму (абсолютное количество эозинофилов, лимфоцитов, моноцитов) на фоне глюкокортикоидного лечения. Полученные данные обработаны статистически по общепринятым методам [2].

Результаты исследований

Данные, характеризующие функциональную активность лимфоцитов у больных I группы, представлены в табл. 1, из которой видно, что у больных астмой на фоне длительной кортикостероидной терапии функция T-клеток в среднем заметно снижена. Содержание IgA и М не изменено, уровень IgG повышен. Между функцией T-лимфоцитов и содержанием IgE выявлена умеренная обратная связь (корреляционное отношение для IgE по проценту Е-РОК, абсолютному количеству Е-РОК и РБТЛ — соответственно 0,466, 0,713, 0,413). При периодическом определении абсолютного количества эозинофилов, лимфоцитов,

моноцитов на фоне длительной кортикостероидной терапии обнаружены нерезкие колебания в пределах нормальных величин.

Результаты обследования больных II группы, находящихся на альтернирующей терапии, приведены в табл. 2, свидетельствующей о том, что функциональное состояние иммунитета через 4 ч после приема стероидов характеризуется снижением бластогенеза ФГА-стимулированных лимфоцитов и процентного содержания *E*-РОК, значительным уменьшением абсолютного количества *E*-РОК, падением уровня *IgG* в сыворотке крови. Через 24 и 48 ч после применения определенной дозы гормонов отмечалось значительное возрастание абсолютного количества *E*-РОК наряду с тенденцией к повышению РБТЛ. Концентрация *IgG*, в этот период повышалась, *IgA*, *M* и *E* — существенно не изменялась.

Таблица 1

Функциональная активность лимфоцитов больных бронхиальной астмой, длительно получающих глюкокортикоиды по ежедневной схеме

Группы обследованных	Показатели функциональной активности лимфоцитов						
	<i>E</i> -РОК, в %	<i>E</i> -РОК, абсолютное количество	РБТЛ, в %	<i>IgA</i> , мг/мл	<i>IgG</i> , мг/мл	<i>IgM</i> , мг/мл	<i>IgE</i> , ЕД/мл
Здоровые лица, $n=30$	$59,4 \pm 1,3$	1479 ± 139	$72,0 \pm 2,3$	$3,1 \pm 0,2$	$14,7 \pm 0,8$	$2,2 \pm 0,3$	77 ± 19
Больные бронхиальной астмой, $n=49$	$34,7 \pm 1,3$	656 ± 103	$57,4 \pm 1,2$	$3,7 \pm 0,4$	$23,8 \pm 1,3$	$2,1 \pm 0,3$	278 ± 95
<i>p</i>	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01	>0,1	>0,05

Таблица 2

Показатели функциональной активности лимфоцитов у больных бронхиальной астмой, принимающих глюкокортикоиды по альтернирующей схеме

Изучаемые показатели	Изменения после приема однократной дозы глюкокортикоидов				
	Через 4 ч	Через 24 ч	<i>p</i>	Через 48 ч	<i>p</i>
<i>E</i> -РОК, в %	$31,6 \pm 4,5$	$41,6 \pm 3,3$	<0,05	$39,9 \pm 4,5$	>0,05
<i>E</i> -РОК, абсолютное количество	423 ± 29	1210 ± 114	<0,05	902 ± 112	<0,05
РБТЛ, в %	$53,6 \pm 4,3$	$60,0 \pm 5,2$	>0,05	$61,7 \pm 3,4$	>0,05
Уровень им-А, в мг/мл	$3,2 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,4$	>0,05	$3,7 \pm 0,7$	>0,05
муноглобу-Г, в мг/мл	$8,9 \pm 0,8$	$14,9 \pm 2,0$	<0,05	$21,2 \pm 3,0$	<0,05
линов М, в мг/мл	$1,9 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	>0,05	$1,7 \pm 0,2$	>0,05
Е, в ЕД/мл	$36,5 \pm 14$	$53,3 \pm 15$	>0,05	$39,8 \pm 10$	>0,05

Колебания иммунологических показателей у больных III группы на фоне внутривенного введения гидрокортизона иллюстрирует рис. 1, из которого видно, что на второй неделе лечения гидрокортизоном процент *E*-РОК снижается ($p < 0,05$) с последующей тенденцией к увеличению на четвертой неделе; после отмены препарата (через 1—2 нед) процент *E*-РОК превышает исходный уровень ($p < 0,05$) и не отличается от нормальных величин. Хотя изменения абсолютного количества розеткообразующих клеток и повторяют колебания процентного содержания *E*-РОК, они не являются существенными ($p > 0,05$), РБТЛ и уровень *IgA*, *G*, *M* в этих условиях не изменяется. При изучении периферической гемограммы у 25 больных, получающих гидрокорти-

зон, отмечено, что на первой неделе лечения наблюдается отчетливый эозинопенический эффект, сменяющийся на второй неделе увеличением абсолютного количества эозинофилов до исходных показателей, которые сохраняются и после отмены лечения. Колебания абсолютного содержания лимфоцитов менее выражены и носят по сравнению с изменениями эозинофилии разнонаправленный характер.

При анализе данных, характеризующих больных IV группы (рис. 2), можно отметить, что в начале лечения наблюдается сниже-

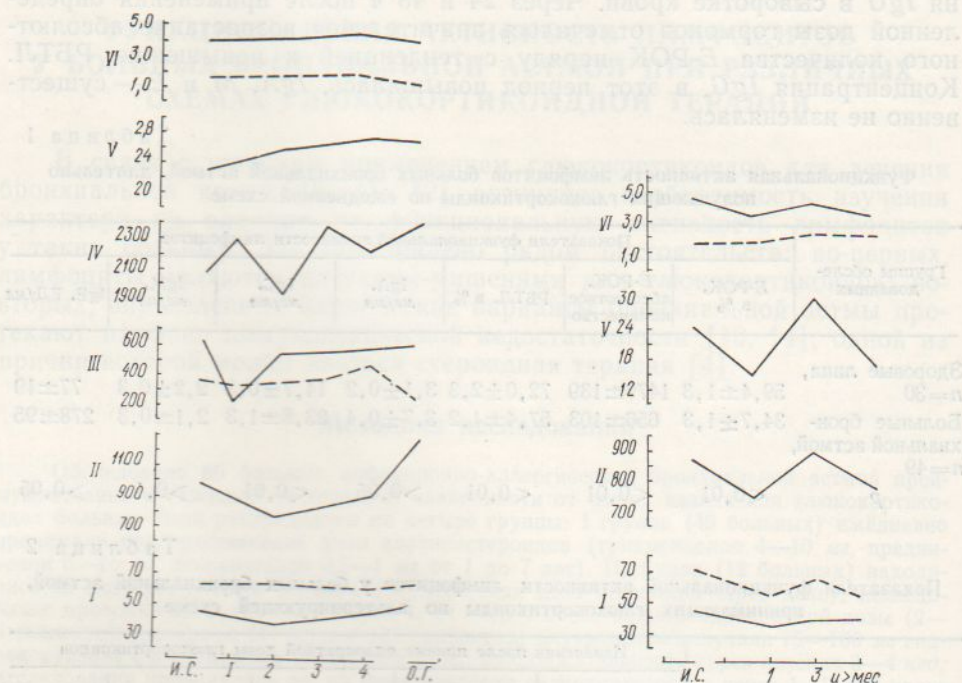


Рис. 1. Изменения иммунологических показателей у больных бронхиальной астмой в период лечения гидрокортизоном.

I — E-РОК, в % (сплошная линия); II — абсолютное количество E-РОК; III — абсолютное количество эозинофилов (сплошная линия); IV — абсолютное количество лимфоцитов (пунктирная линия); V — уровень Ig G, в мг/мл; VI — уровень Ig A, в мг/мл (сплошная линия), Ig M, в мг/мл (пунктирная линия). По горизонтали: И. С. — исходное состояние; цифры — время наблюдения в неделях; О. Г. — отмена гидрокортизона.

Рис. 2. Изменения функциональной активности лимфоцитов у больных бронхиальной астмой при пероральном применении глюкокортикоидов.

По горизонтали — время наблюдения в месяцах. Остальные обозначения см. рис. 1.

ние уровня IgG, процентного содержания E-РОК и blastogenesis ФГА-стимулированных лимфоцитов. Затем следует фаза некоторого увеличения указанных показателей с последующим снижением при продолжении лечения свыше трех месяцев. Концентрация IgA и M не изменяется.

Обсуждение результатов исследований

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных бронхиальной астмой, длительно получавших глюкокортикоиды, функциональная активность T-лимфоцитов снижена, хотя у ряда обследованных выявлены нормальные показатели процентного и абсолютного содержания E-РОК и РБТЛ. В уровне иммуноглобулинов различных

классов на этом фоне наибольшие изменения отмечены для *IgG* и *E*. Нами обнаружен различный уровень *IgE* — как значительно повышенный, так нормальный и сниженный. Между функцией *T*-системы и *IgE* установлена умеренная обратная связь. В плане обсуждения этого факта необходимо отметить, что в настоящее время предполагается вторичная стимуляция *IgE*-системы при повреждении клеточного иммунитета [13]. Следует подчеркнуть, что наиболее высокий уровень *IgE* выявлен у больных инфекционной астмой на фоне атопии. Следовательно, у этих больных при применении глюкокортикоидов может сохраняться способность к гиперпродукции *IgE*, что следует учитывать при назначении стероидов таким больным.

Принципиально важной особенностью влияния глюкокортикоидов на иммунокомпетентные клетки является транзиторный характер оказываемых ими максимальных угнетающих эффектов [8, 9, 18]. Это имеет самое непосредственное отношение к альтернирующей стероидной терапии. По нашим данным, при назначении стероидов через день создаются определенные предпосылки для восстановления функции лимфоцитов в свободные от лечения дни, что является одним из преимуществ этой схемы лечения.

Повышение уровня *IgG* при альтернирующем назначении глюкокортикоидов можно объяснить следующим. По литературным данным [16], в пределах нескольких часов после введения глюкокортикоидов отмечено увеличение количества *B*-клеток на 88% у здоровых лиц и на 29% у астматиков. Далее, как показано в наших исследованиях, через 24 и 48 ч после приема кортикостероидов повышается активность *T*-лимфоцитов. Возможно, отмеченные факты имеют отношение к увеличению концентрации *IgG* в указанные сроки исследования.

При первичном назначении пероральных стероидов вслед за снижением показателей, характеризующих функцию лимфоцитов, наступает фаза их повышения, сменяющаяся при дальнейшем лечении повторным падением активности лимфоцитов. На фоне внутривенного введения гидрокортизона эта тенденция выражена в меньшей степени и касается абсолютной эозинофилии и процентного содержания *E*-РОК. Фаза повышения функциональной активности лимфоцитов в данном случае, возможно, связана с включением компенсаторных механизмов. В литературе имеются данные, подтверждающие это предположение. Так, показано [1], что в эксперименте при длительном введении небольших доз глюкокортикоидов за стадией снижения еще в период введения гормонов следует стадия восстановления числа лимфоцитов и эозинофилов. Как показали проведенные исследования, характер изменений изучаемых показателей у отдельных больных каждой группы был неоднозначным. Так, при детальном анализе выявлена различная функциональная способность лимфоцитов больных — от нормальных показателей до значительно сниженных. Это дает основание предположить, что у больных бронхиальной астмой имеется индивидуальная чувствительность лимфоцитов к экзогенным глюкокортикоидам.

Выводы

1. У больных тяжелой инфекционно-аллергической бронхиальной астмой, длительно получающих глюкокортикоиды, функция *T*-клеток снижена.

2. Между функцией *T*-лимфоцитов и содержанием *IgE* выявлена умеренная обратная связь; уровень *IgG* повышен, *IgA* и *M* не отличается от нормальных значений.

3. При альтернирующей схеме лечения через 24 и 48 ч после приема определенной дозы глюкокортикоидов функция лимфоцитов проявляет тенденцию к восстановлению.

4. При первичном назначении глюкокортикоидов за стадией снижения следует фаза некоторого усиления функциональной активности лимфоцитов; при продолжении лечения наступает повторное снижение.

Литература

1. Зак К. П. Роль гормонов коры надпочечников в регуляции морфологического состава крови.— Автореф. дис. ... докт мед. наук.— К., 1971.—34 с.
2. Каминский Л. С. Обработка клинических и лабораторных данных.— Л., 1959.—195 с.
3. Копелян И. И., Григорьева М. Т. Разработка микромодификации культивирования клеток крови человека.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1972, 74, № 8, с. 119—122.
4. Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика.— М., 1976.—335 с.
5. Трапезников Н. Н. и др. Оценка иммунологической реактивности больных меланомой с помощью теста розеткообразования.— Докл. АН СССР, 1975, 222, № 2, с. 468—471.
6. Юренев П. Н., Семенович Н. И., Чучалин А. Г. Бронхиальная астма.— М., 1976.—162 с.
7. Bach J. F. Evaluation of T-cells and thymic serum factors in man using the rosette technique.— Transplantation rev., 1973, 16, p. 196—217.
8. Fauci A. S., Dale D. C. The effect of in vitro hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes.— J. Clin. Invest., 1974, 53, p. 240—246.
9. Fauci A. S., Dale D. C. Alternate-day prednisone therapy and human lymphocyte subpopulations.— J. Clin. Invest., 1975, 55, N 1, p. 2—32.
10. Fernandez L. A., Rajaraman R., Mas Sween J. M. E-rosette formation by human T-lymphocytes: A spontaneous cell mediated cytotoxic phenomenon.— Immunological communications., 1976, N 5, p. 591—602.
11. Grater W. C. Corticosteroids in allergy: a 25-year review.— Repr. from Texas Medicine, 1977, 73, N 4, p. 3—59.
12. Gregg I. The difficult asthmatic.— Drugs, 1977, N 13, p. 35—45.
13. Grove D. I. e. a. Humoral and cellular immunity in asthma.— J. Allergy and Clin. Immunol., 1975, 55, N 3, p. 152—163.
14. Khan A. e. a. Asthma and T-cell immunodeficiency: improvement with transfer factor and immunopeptide.— Ann. Allergy, 1976, 37, N 4, p. 267—275.
15. Mancini G., Carbonare A. O., Hareman J. F. Immunological quantitation of antigens by single radial diffusion.— Immunochem., 1965, 2, N 2, p. 35—240.
16. Parker Ch. W., Hyber M. G., Baumann M. L. Alteration in cyclic AMP metabolism in human bronchial asthma. III. Leucocyte and lymphocyte responses to steroids.— J. Clin. Invest., 1973, 52, p. 1342—1348.
17. Wide L., Porath I. Radioimmunoassay of proteins with the use of sephadexcoupled antibodies.— Biochem. Biophys. acta, 1966, 130, p. 257—263.
18. Wilson I. D., Pang G. T. M., Banguley D. M. A differential effect of prednisone on human B- and T-lymphocytes.— J. Int. Res. Commun., 1974, 2, N 11, p. 1690—1693.

Отдел аллергологии
Института проблем онкологии АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
15.VI 1978 г.

L. P. Bobkova, L. N. Negrey

FUNCTIONAL ACTIVITY OF LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AT DIFFERENT SCHEMES OF GLUCOCORTICOID THERAPY

Summary

Studies in functional activity of T- and B-lymphocytes in patient with bronchial asthma of infectious-allergic genesis at different schemes of glucocorticoid application showed that a long use of glucocorticoids results in a decrease of T-cell function. A moderate inverse relation is detected between the functional ability of T-lymphocytes and the content of immunoglobulin E. The level of IgG is increased, that of IgA and IgM does not differ from the normal values. When glucocorticoids are used in a definite dose every second day, a tendency to the lymphocytes function recovery is marked 24 and 48 h after taking steroids. The functional activity of lymphocytes at the primary application of glucocorticoids manifests a decrease followed by a certain intensification with subsequent repeated inhibition.