

О.В. Смирнова

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Disorders of the immune status of the patients with chronic obstructive pulmonary disease

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

работы было изучение иммунного статуса пациентов с частыми обострениями ХОБЛ.

: Исследование выполнено по протоколу открытого когортного проспективного исследования на базе пульмонологического и аллергологического отделений УЗ «Витебская областная клиническая больница». Обследовано 100 пациентов: 53 больных ХОБЛ, 47 пациентов с БА+ХОБЛ и 18 здоровых лиц. В ходе исследования изучали иммунный статус пациентов, включающий: фенотипирование лейкоцитов и лимфоцитов крови по кластерам дифференцировки (CD3, CD4, CD8, CD13, CD14, CD22, CD25, HLA-DR, CD34, CD38, CD69, CD71), уровни иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA, IgE), интерферона- α и интерферона- γ , цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, TNF- α , TGF- β ₁).

У обследованных пациентов с ХОБЛ, включая БА+ХОБЛ в период обострения выявлены признаки иммунодефицита, а именно: снижение количества естественных киллеров CD16+ у пациентов как с ХОБЛ, так и БА+ХОБЛ; снижение экспрессии на лимфоцитах CD71+ в обеих группах, с более сильной депрессией в группе ХОБЛ ($p=0,045$); снижение экспрессии CD95+ относительно референсных значений в обеих группах; снижение количества CD8+ клеток в группе БА+ХОБЛ ($p = 0,001$). Обнаружено повышение количества Т лимфоцитов (CD3) у пациентов с ХОБЛ относительно контрольной группы, тогда как у пациентов с БА+ХОБЛ наблюдали повышенное количество В лимфоцитов (CD22). В группе пациентов со значительной депрессией CD16+ лимфоцитов (<70%) наблюдали выраженное снижение активационных маркеров CD25+, CD69+ (пациенты с ХОБЛ), CD71+, CD95+ (в обеих группах), повышение экспрессии HLA-DR+ (группа БА+ХОБЛ), увеличение количества CD4+ Т хелперов. Обнаружено значительное повышение уровней IL-1 β и TGF β в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ, в том числе с БА+ХОБЛ. Выявлено снижение концентрации IgG₁ и повышение IgA у пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой БА+ХОБЛ. Общий IgE в сыворотке

Summary

The aim of study was to investigate the immune status of patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and Methods: We performed open cohort prospective study in the pulmonology and allergy department of the Vitebsk Regional Hospital. We examined 100 patients: 53 patients with COPD, 47 patients with COPD and asthma (BA+COPD), 18 healthy the person. The study examined the immune status of patients: phenotype blood leukocyte and lymphocyte cells (CD3, CD4, CD8, CD13, CD14, CD22, CD25, HLA-DR, CD34, CD38, CD69, CD71), the levels of immunoglobulins (IgG, IgM, IgA, IgE), interferon- α and interferon- γ , cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, TNF- α , TGF- β ₁).

Results. The patients with COPD, including BA+COPD during exacerbation had signs of immunodeficiency: the reduction in the number of natural killer cells CD16+ in patients with COPD and BA+COPD; decrease of expression CD71+ lymphocytes in both groups, with a strong depression in the COPD group ($p = 0.045$); decreased expression of CD95+ relative to the reference values in both groups; reducing the number of CD8+ cells in the BA+COPD group ($p = 0.001$).

The T lymphocytes (CD3) in patients with COPD were increased with respect to the reference values, whereas B lymphocytes (CD22) were increased in the patients with BA+COPD. In the group of patients with significant depression CD16 + lymphocytes (<70%) we observed a marked reduction of the activation markers CD25 +, CD69 + (COPD patients), CD71 +, CD95 + (in both groups), increased expression of HLA-DR + (group BA+COPD), increasing the number CD4 + T helper cells. The serum levels of IL-1 β and TGF IA were significant increased in patients with COPD, including BA+COPD. The IgG1 serum level was decreased and IgA level was increased in patients with COPD compared with a group of BA+COPD. Total IgE in serum in the group of BA+COPD exceed the values of control group more than doubled.

ке крови в группе БА+ХОБЛ превышал значения контрольной группы более чем в два раза.

. Полученные данные указывают на наличие иммунодефицитной болезни у пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями

Ключевые слова

Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, иммунодефицит.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой во всем мире [1]. Это связано с высокой распространенностью патологии, неуклонно прогрессирующим течением, инвалидизацией и высокой смертностью. В настоящее время полностью не раскрыты иммунологические механизмы развития патологического процесса в легких, а значит, нет эффективных методов профилактики, лечения и реабилитации пациентов с ХОБЛ [2, 3, 4, 5].

ХОБЛ – гетерогенное заболевание. Один из клинических фенотипов ХОБЛ, выделяемых в настоящее время, является ХОБЛ с частыми обострениями (2 или более обострения в год, или 1 и более обострений, приведших к госпитализации). Особое внимание к таким пациентам связано с тем, что с каждым обострением существенно и необратимо снижаются функциональные показатели легких. Обострения ассоциируют с увеличением риска госпитализаций и смерти [1]. Обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний. Частота обострений напрямую влияет на качество и продолжительность жизни больных. Тяжелые обострения ХОБЛ является основной причиной смерти больных.

По определению GOLD 2014: «Обострение ХОБЛ - это острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии» [1].

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются бактериальные (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*) и вирусные (риновирусы) респираторные инфекции, а также атмосферные токсиканты и поллютанты [6]. Легкие являются основным местом проникновения возбудителей в организм и в связи с этим

Conclusion. These data indicate the presence of immunodeficiency in patients with COPD with frequent exacerbations.

Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, immunodeficiency.

необходимы быстрые и эффективные врожденные ответы для предотвращения распространения патогенов и развития инфекции. Кроме того, иммунный ответ в легких должен регулируется таким образом, чтобы не только произошло очищение от патогенов, но и предотвращалось хроническое воспаление.

С нашей точки зрения *недостаточность системы иммунитета* у больного с ХОБЛ, индуцированная токсикантами, приводит к развитию персистирующего воспаления в бронхах, колонизации микроорганизмами, а следовательно и обострениям [7].

Целью нашей работы было изучение иммунного статуса пациентов с частыми обострениями ХОБЛ.

Дизайн исследования: Исследование выполнено по протоколу открытого когортного проспективного исследования на базе пульмонологического и аллергологического отделений УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2009-2013 г.г.

В исследование включали пациентов с ХОБЛ или ХОБЛ в сочетании с БА в возрасте 18-65 лет с частыми обострениями (более 4 раз в течение последних 12 месяцев) и/или затяжными течениями обострений (более 12 дней каждое) после получения информированного согласия.

В ходе исследования изучали:

- относительное содержание лейкоцитов, лимфоцитов и их популяций (CD3, CD4, CD8, CD13, CD14, CD22, CD25, HLA-DR, CD38, CD69, CD71, CD34) в периферической крови;
- уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови (IgG, IgM, IgA, IgE);
- показатели уровня фагоцитоза (фагоцитарные индекс и число);
- уровни цитокинов в сыворотке крови (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, TNF- α , TGF- β ₁), интерферона- и интерферона- .

Показатели иммунного статуса пациентов сравнивали с результатами обследования здоровых лиц (18 человек).

Статистическая обработка и представление данных

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistic for Windows 6.0». К количественным признакам, имеющим нормальное распределение (критерий Шапиро-Уилка), применяли параметрические методы (однофакторный дисперсионный анализ с последующими попарными сравнениями по критерию Ньюмена-Кейлса), данные представили в виде средних величин \pm стандартное отклонение ($M \pm s$). К количественным признакам, не соответствующим законам нормального распределения, применили непараметрические методы (критерий Манна-Уитни), значение показателей приводим в виде - медиана и величины интерквартильного размаха ($Me(25\%;75\%)$).- Различия считали достоверными при вероятности $p < 0,05$ и мощности метода () 20%.

Для оценки симптомов ХОБЛ использовали вопросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council (mMRC) questionnaire) и тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)).

Функцию внешнего дыхания исследовали на спирографе «МАС» (Беларусь) с оценкой объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) и индекса $ОФВ_1/ФЖЕЛ$.

Кровь для исследования забирали в период обострения заболевания в 1-2 сутки поступления в стационар.

Иммунологические исследования проводили с помощью проточного цитометра Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc. США). Для фенотипирования клеток крови на проточном цитометре использовали моноклональные антитела производства «Invitrogen Corporation».

Цитокины и иммуноглобулины в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием фотометра универсального «Витязь Ф300» (Беларусь) и наборов ИФА производства ООО Цитокин (Россия), Вектор-Бест (Россия).

: В период проведения исследования было проведено первичное обследование 320 пациентов - добровольцев с клиническим диагнозом ХОБЛ или ХОБЛ в сочетании с БА.

Из них по критериям включения сформирована экспериментальная группа 100 человек (с ХОБЛ 53 пациента и БА+ХОБЛ 47 пациентов).

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Группы были однородны по возрасту, полу, продолжительности заболевания, количеству обострений, курению, одышке по шкале mMRC и оценочному тесту САТ.

Различались группы по индексу массы тела. Группа ХОБЛ имела более низкий индекс $23,6 \pm 4,5$ кг/м², а группа БА+ХОБЛ характеризовалась избыточной массой тела у пациентов - $29,3 \pm 5,5$ кг/м².

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Параметр	ХОБЛ n=53	БА+ХОБЛ n=47	Контрольная группа n=18	P хобл - ба+хобл
Возраст, лет	51(38;56)	47(39;54)	45(32;55)	0,920
Пол, мужской/женский	18/35	12/35	7/11	0,279
Продолжительность заболевания, лет	8(3;14)	10(4;17)	0	0,174
Курение, пачка-лет (пачка-день x стаж курения в годах)	21(3;36)	16(6;36)	15(4;32)	0,959
Количество обострений в течение последних 12 мес.	3(2;4)	3(2;4)	0	0,604
Индекс массы тела, кг/м ²	23,6\pm4,5	29,3\pm5,5	25 \pm 4,5	0,030
Одышка по шкале mMRC, балл	2(2;3)*	2(2;3)*	1(0;1)	0,596
Оценочный тест САТ, балл	26(23;28)*	26(23;28)*	10(3;15)	0,691
ОФВ ₁ , % от должной величины	64(54;76)*	73(58;82)*	101(89;110)	0,039
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	62(54;75)*	71(58;86)*	89(75;95)	0,020

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе контроля

Уровень функции внешнего дыхания был так же ниже в группе ХОБЛ (ОФВ₁ 64(54;76)%; ОФВ₁/ФЖЕЛ 62(54;75)), чем в группе БА+ХОБЛ (ОФВ₁ 73(58;82)%; ОФВ₁/ФЖЕЛ 72(58;86)).

Анализ состава субпопуляций лимфоцитов крови пациентов

Были обнаружены отличия от нормы в составе субпопуляций лимфоцитов при ХОБЛ и БА+ХОБЛ. В то же время имелись существенные различия между этими группами.

При определении количества лимфоцитов разных субпопуляций обнаружены следующие различия (таб. 2):

- повышенное количество Т лимфоцитов (CD3) у пациентов с ХОБЛ (80,6 (73,6; 86,1)%) относительно их значений в группе БА+ХОБЛ - 68,3(45,9;77,3)% (p=0,004);
- увеличение количества CD8+ клеток в группе ХОБЛ (31(23,9;36,2)%) относительно значений в группе БА+ХОБЛ - 21,6(12,5;24,3)% (p между группами = 0,001), снижение их уровня в группе БА+ХОБЛ по сравнению с контрольной группой;

- снижение уровня естественных киллеров (ЕК) (CD16+CD56+) в группах ХОБЛ и БА+ХОБЛ;
- повышенное количество В лимфоцитов (CD22) у пациентов с БА+ХОБЛ по сравнению с группой ХОБЛ 9,8(2,7;22,2)% (p=0,033).

Количество CD16⁺56⁺ клеток естественных киллеров в обеих группах было пониженным 7,8(4,2;12,2)% в группе ХОБЛ и 8,7(6,3;13,2)% в группе БА+ХОБЛ против контрольной группы.

Изменение показателей активационных маркеров лимфоцитов CD25+, HLA-DR+, CD69+, CD38+ между группами пациентов ХОБЛ и БА+ХОБЛ обнаружено не было (таб. 3).

Выявлено снижение экспрессии на лимфоцитах CD71+ рецептора для трансферрина в обеих группах более сильно выраженное в группе ХОБЛ (p=0,045). Следует отметить, что этот рецептор важен в метаболизме микроэлементов железа, дефицит которого угнетает иммунитет. Обнаружено снижение экспрессии CD95⁺ в обеих группах - мембранного рецептора для Fas лигандов - центрального физиологического регулятора апоптоза. Известно [3], что эпителиальные и другие клетки при ХОБЛ подвергаются усиленному апоптозу.

Таблица 2. Сравнительные показатели фенотипа лимфоцитов крови у пациентов с ХОБЛ и БА+ХОБЛ

Показатель (%*)	ХОБЛ n=53	БА+ХОБЛ n=47	Контрольная группа n=18	P _{хобл - ба+хобл}
CD3+	80,6(73,6;86,1)**	68,3(45,9;77,3)**	70,4(60,1;80,9)	0,004
CD4+	45(31,5;50)	42,4(31,9;50,6)	38,3(28,6;42,9)	0,0734
CD8+	31,1(23,9;36,2)	21,6(12,5;24,3)**	29,0(25,4;35,7)	0,001
CD16+56+	7,8(4,2;12,2)**	8,7(6,3;13,2)**	12,1(10,1;17,6)	0,679
CD22+	9,8(2,7;22,2)	18,5(10,1;24,7)	12,7(6,7;15,3)	0,033

Примечание: * - % здесь и далее процентное содержание соответствующей популяции лимфоцитов по отношению к гейтированным лимфоцитам; ** - p<0,05 по сравнению с показателями в группе контроля

Показатель (%)	ХОБЛ n=53	БА+ХОБЛ n=47	Контрольная группа n=18	P _{хобл - ба+хобл}
CD25+	2,2(0,3;5,8)	4,6(0,7;6,6)	3,1(0,5;4)	0,222
HLA-DR+	15,5(7,5;24,5)	17,5(7,5;26,5)	16,1(8,0;22,1)	0,516
CD69+	9,8(2,0;20,3)	9,1(2,6;12,4)	10,7(4,2;15,1)	0,560
CD38+	19,3(11,6;26,6)	19,5(6,9;25,9)	18,2(5,0;33,2)	0,595
CD71+			2,5(1,1;3,5)	
CD95+			3,6(2,2;4,5)	0,480

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с показателями в группе контроля

Статистически значимых изменений и различий в группах по уровню лимфоцитов, экспрессирующих аминопептидазу N CD13+ и липополисахаридный рецептор CD14+ не обнаружено (таб.4).

Абсолютное количество CD34+ циркулирующих гемопоэтических стволовых клеток статистически не различалось - в группе БА+ХОБЛ 0(0;26,0) кл/мл против 0,09(0;20,0) кл/мл в группе ХОБЛ. В то же время обращает на себя внимание значительно больший размах значений в группе БА+ХОБЛ - до 314 кл/мл CD34+ клеток. У 7 больных БА+ХОБЛ обнаружено более 50 CD34+ циркулирующих гемопоэтических клеток в мл.

Таким образом, выявлены признаки иммунодефицита как в группе ХОБЛ, так и в группе БА+ХОБЛ.

Учитывая снижение уровня естественных киллеров CD16+56+ (ЕК) у пациентов как с ХОБЛ, так и БА+ХОБЛ нами среди них выделена подгруппа (n=25) с наиболее низким количеством CD16+56+ клеток <70% от значений в контрольной группе и у этих пациентов проанализирован фенотип лимфоцитов экспрессирующих CD маркеры (таб.5).

Обращает внимание большой процент пациентов с низким уровнем CD16+CD56+ в группе БА+ХОБЛ - 19 больных (46% в группе БА+ХОБЛ) и всего 6 пациентов с изолированной ХОБЛ (19% в группе ХОБЛ) (р между группами=0,071). Возможно, это связано с иммунодепрессией на фоне применения I2 адренергических агонистов и кортикостероидов, в том числе и системных у больных с БА+ХОБЛ. Исследования показывают, что адренергическая стимуляция, воздействие кортикостероидов (лекарства, стресс) приводят к снижению активности ЕК [8, 9, 10].

Выделение больных с низким уровнем ЕК обусловлено значительной ролью естественных киллеров, как клеток врожденного иммунитета и первой линии защиты против инфекции при ХОБЛ и БА [11]. В течение 1-2 часов после инфицирования натуральные киллеры мигрируют в

легочную ткань [12]. ЕК способны влиять на регуляцию хронического воспаления и хронизацию инфекций, в том числе и при хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей [13].

Важно отметить, что ЕК являются источником значительной и ранней продукции цитокинов, особенно IFN- γ . Они также могут производить цитокины такие же как Т-хелперы 2 типа (Th2) - IL-5 и IL-13, и напротив - регуляторный противовоспалительный IL-10.

При БА натуральные киллеры могут как способствовать аллергическому воспалению в бронхах за счет продукции IL-5 и IL-13, так и снижать при экспрессии IFN- γ и IL-10. В эксперименте на мышах сочетание экзогенных ИЛ-2 и ИЛ-18 предотвращает гиперреактивность и воспаление бронхов за счет ИЛ-12-опосредованной индукции выделения IFN- γ натуральными киллерами [14].

Функция ЕК может различаться в зависимости от локализации клеток: так недавно описаны варианты натуральных киллеров в миндалинах и кишечнике, секретирующие IL-22 [15,16].

Натуральные киллеры оказывают противомышечный эффект прямой - при фиброзе печени ЕК убивают коллаген-продуцирующие клетки и опосредованный за счет продукции IFN- γ [11].

То, что 25% пациентов из исследуемой когорты имеют низкие уровни CD16+56+ клеток, представляется важным в развитии благоприятных условий для возникновения инфекций, хронического воспаления, а возможно и фиброза при ХОБЛ.

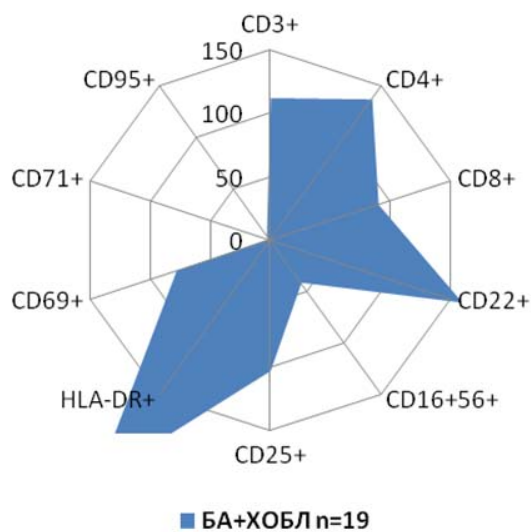
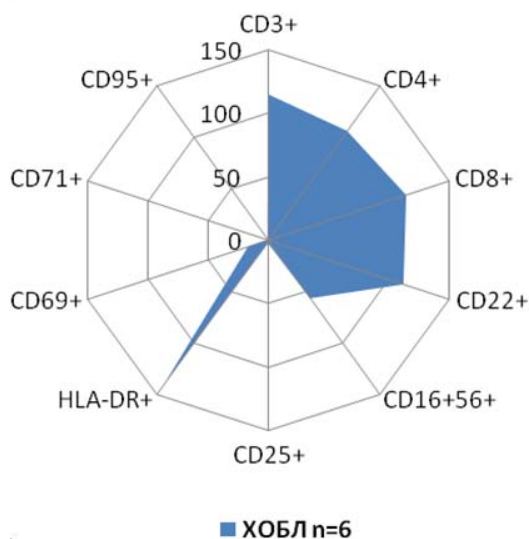
В этой группе наблюдали увеличение количества Т лимфоцитов CD3+ в ХОБЛ группе. Наблюдалось также выраженное снижение активационных маркеров CD25+, CD69+ (пациенты с ХОБЛ), CD71+, CD95+(в обеих группах). Повышение экспрессии HLA-DR+ в группе БА+ХОБЛ.

Схематично иммунологические фенотипы иммунного статуса пациентов с низким количеством CD16+CD56+ лимфоцитов представлены на рисунке 1, из которого видны принципиальные между ХОБЛ и БА+ХОБЛ.

Показатель (%)	ХОБЛ n=53	БА+ХОБЛ n=47	Контрольная группа n=18	P _{хобл - ба+хобл}
CD13+	0,8(0,2;2,3)	0,7(0;1,7)	0,7(0,2;9,8)	0,704
CD14+	2,9(1,4;5,4)	3,0(1,5;4,5)	2,7(1,9;5,9)	0,769

Показатель		ХОБЛ n=6	БА+ХОБЛ n=19	Контрольная группа n=18	P хобл - ба+хобл
CD3+	%	80,6(68,8;91,4)*	78,4(66,3;83,9)	70,4(60,1;80,9)	0,484
	кл/мл	2051±886	1891±545	1675±455	0,135
CD4+	%	37,3(30,4;61,7)	48,0(39,7;55,1)	38,3(28,6;42,9)	0,484
	кл/мл	1125±584	1221±370	1120±570	0,608
CD8+	%	31,1(20,4;34,8)	24,3(22,9;28,6)	29,0(25,4;35,7)	0,339
	кл/мл	778±394	541±208	668±215	0,063
CD16+56+	%			12,1(10,1;17,6)	0,181
	кл/мл			321±95	0,325
CD22+	%	7,9(4,2;9,1)	11,2(6,5;19,7)	12,7(6,7;15,3)	0,203
	кл/мл	135(124;191)	224(138;399)	215(141;290)	0,356
CD25+	%			3,1(0,5;4)	
	кл/мл			69(14;121)	
HLA-DR+	%	20,8(12,3;22,5)		16,1(8,0;22,1)	0,098
	кл/мл	348(365;466)		295(270;487)	0,702
CD69+	%		9,4(1,9;15,0)	10,7(4,2;15,1)	0,523
	кл/мл		142(13;396)	165(23;380)	0,203
CD38+	%	14,0(7,3;31,1)	19,0(9,4;23,3)	18,2(5,0;33,2)	0,746
	кл/мл	211(0;465)	303(213;476)	299(167;530)	0,269
CD71+	%			2,5(1,1;3,5)	0,317
	кл/мл			53(21;62)	0,484
CD95+	%			3,6(2,2;4,5)	0,445
	кл/мл			88(32;101)	0,226
CD13+	%	1,1(0,2;2,2)	0,75(0,2;1,7)	0,7(0,2;9,8)	0,920
	кл/мл	20(4;65)	15(3;38)	15(2;63)	0,929
CD14+	%	1,4(1,3;1,7)	3,2(1,6;4,8)	2,7(1,9;5,9)	0,179
	кл/мл	35(17;50)	44(34;118)	42(27;125)	0,214

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с показателями в группе контроля



Цитокиновый профиль, фагоцитоз и уровни иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ и БА+ХОБЛ

Уровни цитокинов в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ и БА+ХОБЛ не отличались по группам сравнения и не превышали значений контрольной группы, кроме IL-1 и TGF (таб.6).

Провоспалительный цитокин IL-1 превышал значения контрольной группы (43,7 (18,4; 56,9) пг/мл) как у пациентов с ХОБЛ 116,4 (82; 175,4) пг/мл, так и БА+ХОБЛ - 94,7(55,0;146,4) пг/мл.

Экспрессия провоспалительного цитокина IL-1 повышается в дыхательных путях больных бронхиальной астмой. IL-1 активирует множество воспалительных генов, участвующих в патогенезе астмы. Введение антагониста IL-1 рецептора (IL-1Ra) уменьшает гиперреактивность бронхов у мышей. Но, человеческий рекомбинантный IL-1Ra (anakinra) не эффективен в лечении бронхиальной астмы [17].

ХОБЛ в настоящее время рассматривается как системное воспалительное заболевание [18]. IL-1 активизирует макрофаги у пациентов с ХОБЛ, которые секретируют провоспалительные циткины, хемокины и MMP9 (металлопротеиназу 9) [19], в настоящее время исследуется эффективность антител, которые блокируют IL-1 у пациентов с ХОБЛ.

Содержание TGF в сыворотке крови превышало значения контрольной группы (99,8 (52,3; 167,7) пг/мл) в три раза – ХОБЛ 339,0 (170,4; 403,4) пг/мл, БА+ХОБЛ 373,7 (228,8; 523,7) пг/мл.

Цитокины плеiotропного семейства TGF могут играть разные роли в бронхиальной астме и ХОБЛ. С одной стороны, TGF – это мультифункциональный ростовой фактор, который индуцирует пролиферацию фибробластов и клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей. С другой – TGF имеет иммунорегуляторные эффекты. Установлено, что TGF воздействует на T регуляторные клетки Tregs, которые через FOXP3 супрессируют T хелперы как первого Th1 так и второго Th2 типа [20, 21, 22, 23].

Уровень фагоцитоза по показателям фагоцитарный индекс и фагоцитарное число был достаточен и не различался по группам (таб.7)

Содержание IgG в сыворотке крови пациентов по группам не различалась (таб.8). Но по уровню основного субкласса IgG – IgG₁ группы отличались. У пациентов с ХОБЛ концентрация IgG₁ была ниже 6,1(7,0;7,4) мг/мл, чем у пациентов с БА+ХОБЛ 8,6(7,7;9,7) мг/мл (p=0,009). По субклассу IgG₂ выявлено превышение значений контрольной группы как в группе ХОБЛ 6,7(2,4;7,6) мг/мл, так БА+ХОБЛ 7,5(5,6;8,7) мг/мл (p<0,005).

Показатель (пг/мл)	ХОБЛ n=53	БА+ХОБЛ n=47	Контрольная группа n=18	P _{хобл - ба+хобл}
Лимфокины и T-регуляторные цитокины				
IL-2	0,1(0;4,4)	1,7(0;3,9)	0(0;4,0)	0,614
IL-4	0,0(0;0,5)	0(0;0,5)	0(0;0)	1,0
IL-12	0(0;0,6)	0(0;0)	0(0;0)	0,594
Семейство цитокинов второго типа				
IFN	12,2(5,1;29,1)	7,2(3,2;17,0)	9,7(0;14,9)	0,272
IFN	0(0;18,8)	0(0;12,6)	0(0;15,7)	0,817
Провоспалительные цитокины				
TNF	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	0,942
IL-1			43,7(18,4;56,9)	0,297
IL-6	2,8(2,0;3,6)	2,4(0,6;4,1)	2,6(0;6,1)	0,582
Ростовые факторы				
TGF			99,8(52,3;167,7)	0,253

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с показателями в группе контроля

Показатель	ХОБЛ n=53	БА+ХОБЛ n=47	Контрольная группа n=18	P _{хобл - ба+хобл}
Фагоцитарный индекс,%	87,5(80;91)	85(81;92)	84(80;90)	0,857
Фагоцитарное число, ед	10,1(9,5;11,5)	10,9(8,8;12,0)	10,5(8,9;11,3)	0,568

Показатель (мг/мл)	ХОБЛ n=53	БА+ХОБЛ n=47	Контрольная группа n=18	P _{хобл - ба+хобл}
IgG	16,4(10,6;20,6)	14,7(11,0;17,7)	14(9,1;16,9)	0,299
IgG ₁			6,9(4,9;11,4)	
IgG ₂	6,7(2,4;7,6)*	7,5(5,6;8,7)*	5,9(1,5;6,0)	0,184
IgG ₃	1,2(0,8;1,5)	1,0(1,0;1,5)	1,0(0,5;1,9)	0,386
IgG ₄	1,0(0,6;1,1)	1,0(1,0;1,2)	1,0(0,2;1,4)	0,065
IgA			2,5(1,9-4,5)	
IgM	1,7(1,0;2,1)	1,7(1,2;2,0)	1,8(0,6;2,5)	0,894
IgE МЕ/мл			55(23;65)	
ИК ед	55(36;61)	76(57;104)	59(38;76)	0,087

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с показателями в группе контроля

Уровень IgA был выше в группе ХОБЛ, чем в группе БА+ХОБЛ (p=0,002), но не превышал значений в контрольной группе.

IgM был в норме во всех группах.

IgE был выше в группе БА+ХОБЛ 250 (154; 549) МЕ/мл, значительно превышая величины группы ХОБЛ более чем в два раза (p между группами=0,012), что указывает на аллергическую природу процесса у этих пациентов.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ и БА+ХОБЛ обнаружены различные нарушения иммунного статуса, т.е. признаки иммунодефицита. С учетом того, что эти нарушения сопровождаются обострениями инфекций, которые являются клиническими проявлениями иммунодефицитной болезни, можно считать, что у данных пациентов наблюдается «общая переменная иммунодефицитная болезнь» [7]. Так как она проявляется под влиянием токсинов, то является вторичной, но с генетической предрасположенностью.

1. Показатели иммунного статуса у пациентов с ХОБЛ и БА+ХОБЛ существенно отличались, что указывает на различие иммунологических фенотипов этих заболеваний.

2. У обследованных пациентов с ХОБЛ и БА +ХОБЛ, в период обострения выявлены признаки иммунодефицита, а именно:

- снижение количества естественных киллеров CD16+CD56+;
 - снижение экспрессии на лимфоцитах CD71+ рецептора для трансферрина, более сильно выраженное в группе ХОБЛ (p=0,045);
 - снижение экспрессии CD95+ - Fas рецептора;
 - снижение количества CD8+ клеток в группе БА+ХОБЛ (p = 0,001).
 - обнаружено повышение количества В лимфоцитов (CD22) у пациентов с БА+ХОБЛ по сравнению с группой ХОБЛ.
3. В группе пациентов со значительной депрессией CD16+CD56+ лимфоцитов (<70%) наблюдали выраженное снижение активационных маркеров CD25+, CD69+ (пациенты с ХОБЛ), CD71+, CD95+(в обеих группах), повышение экспрессии HLA-DR+ (группа БА+ХОБЛ), увеличение количества Т хелперов CD4+ в этой же группе.
4. Обнаружено значительное повышение уровней IL-1 и TGF в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ, в том числе с БА+ХОБЛ.
5. Выявлено снижение уровня IgG₁ и повышение IgA у пациентов с ХОБЛ по сравнению с

группой БА+ХОБЛ, а также повышение IgG₂ в группах ХОБЛ и БА+ХОБЛ.

6. Уровень общего IgE в сыворотке крови в группе БА+ХОБЛ превышал уровень у больных ХОБЛ и контрольной группы более чем в два раза.

7. У пациентов с ХОБЛ и БА+ХОБЛ имеются различные лабораторные признаки иммунодефицита, что с учетом обострений, обусловленных инфекцией, можно считать, что у них наблюдается «общая переменная иммунодефицитная болезнь».

Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD), 2014. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf.
2. Смирнова О.В., Новиков Д.К., Янченко В.В. Клинико-иммунологическая эффективность лейаргунала при хронической бронхо-легочной патологии. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2013; № 4: 81-90.
3. Cosio M.G., Saetta M., Agusti A. Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N. Engl. J. Med. 2009; June 360; 23: 2445-54.
4. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J. 2003; 22: 672-688.
5. Кадушкин А.Г., Шман Т.В., Белевцев М.В. и др. Популяционная перестройка Т-лимфоцитов, содержащих хемокиновые рецепторы, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2013; №2: 41-45.
6. Симонян Л.Г. Роль вирусов в развитии бронхолегочных заболеваний. Пульмонология 2013; №2: 105-108.
7. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология: руководство. М.: Медлит., 2009, 464 с.
8. Shakhar G, Blumenfeld B. Glucocorticoid involvement in suppression of NK activity following surgery in rats. J Neuroimmunol. 2003; 138(1-2):83-91.
9. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. In vivo beta-adrenergic stimulation suppresses natural killer activity and compromises resistance to tumor metastasis in rats. Journal of Immunology. 1998b; 160(7):3251-3258.
10. Meron G., Tishler Y., Shaashua L., Rosenne E. PGE2 suppresses NK activity in vivo directly and through adrenal hormones: Effects that cannot be reflected by ex-vivo assessment of NK cytotoxicity / Brain Behav Immun. 2013 February ; 28: 128-138.
11. Culley F.J. Natural killer cells in infection and inflammation of the lung. Immunology. Oct 2009; 128(2): 151-163.
12. Schuster M, Tschernig T, Krug N, Pabst R. Lymphocytes migrate from the blood into the bronchoalveolar lavage and lung parenchyma in the asthma model of the brown Norway rat. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 558-566.
13. Andoniou CE, Coudert JD, Degli-Esposti MA. Killers and beyond: NK-cell-mediated control of immune responses. Eur J Immunol. 2008; 38: 2938-2942.
14. Matsubara S, Takeda K, Kodama T, et al. IL-2 and IL-18 attenuation of airway hyperresponsiveness requires STAT4, IFN-gamma, and natural killer cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2007; 36: 324-232.
15. Colonna M. Interleukin-22-producing natural killer cells and lymphoid tissue inducer-like cells in mucosal immunity. Immunity. 2009; 31: 15-23.
16. Vivier E, Spits H, Cupedo T. Interleukin-22-producing innate immune cells: new players in mucosal immunity and tissue repair? Nat Rev Immunol. 2009; 9: 229-234.
17. Rosenwasser L.J. Biologic activities of IL-1 and its role in human disease. J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 102: 344-350.
18. Перцева Т.А., Санина Н.А. Выраженность системных воспалительных реакций у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2013; №1: 38-41.
19. Barnes P. J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J. Clin. Invest. 2008; Vol. 118, №11: 3546-3556.
20. Wan Y.Y., Flavell R.A. Regulatory T cells, transforming growth factor-beta, and immune suppression. Proc. Am. Thorac. Soc. 2007; 4: 271-276.
21. Balzar S. et al. Increased TGF-beta2 in severe asthma with eosinophilia. J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 115: 110-117.
22. de Boer W.I. et al. Transforming growth factor beta1 and recruitment of macrophages and mast cells in airways in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1951-1957.
23. Takizawa H. et al. Increased expression of transforming growth factor-beta1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 1476-1483.

Сведения об авторе:

Смирнова О.В., к.м.н., доцент
 210602 Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27,
 Витебский государственный медицинский университет,
 кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК
 Тел.: (80212) 575-380
 E-mail: all-vgmu@mail.ru.

Поступила 12.05.2014 г.