

Д.К. Новиков, О.В. Смирнова

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

Immunodeficiency and autoimmunity phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из самых распространенных видов патологии [1, 2]. В консенсусах «Глобальная инициатива по обструктивной болезни легких, GOLD, 2006-2014 гг», это понятие определяет ту легочную патологию, которая ранее обозначалась как хронический обструктивный бронхит и эмфизема легких.

Согласно определению GOLD, одобренного Российским Респираторным обществом (РРО),

– заболевание, которое можно *предотвратить и лечить*, характеризующееся нарушением вентиляционной функции по обструктивному типу, частично обратимому, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов [1, 2].

К сожалению, это определение расплывчатое и не содержит объективных критериев данного

Summary

заболевания. Рассмотрим его терминологические составляющие. В принципе любое заболевание можно предотвратить, если известны его причины, механизм и главное – имеются средства предотвращения.

- Как предотвратить ХОБЛ неизвестно. Даже если исключить курение.
- Лечить нужно и можно любую болезнь, но вот вылечить больного ХОБЛ вряд ли возможно.
- Обструкция, тем более обратимая, обычно встречается при бронхиальной астме (БА), поэтому эта часть определения усложняет дифференциальную диагностику данных заболеваний.
- Повышенный, хронический воспалительный ответ легких? Это что - аллергия? Однако при ХОБЛ преобладает «нейтрофильное» воспаление.
- Какое действие патогенных частиц или газов наблюдается при ХОБЛ? Токсическое, аллергическое, метаболическое?

Таким образом, в приведенном определении ХОБЛ отсутствуют какие-либо реальные, конкретные признаки заболевания, характерные для него. Поэтому мы попытаемся оценить эти признаки и дать определение ХОБЛ.

По консенсусу GOLD [1] ХОБЛ объединяет хронический бронхит и эмфизему легких. Причем хронический бронхит характеризуется клинически как наличие кашля с продукцией мокроты на протяжении, по крайней мере, 3-х месяцев в течение последующих 2-х лет. Эти рамки времени вряд ли являются достаточно объективными, так как ХОБЛ может возникнуть и раньше.

Эмфизема определяется морфологически как наличие постоянного расширения дыхательных путей дистальнее терминальных бронхиол, ассоциированное с деструкцией стенок альвеол, не связанное с фиброзом.

Считается, что у больных ХОБЛ чаще всего присутствуют оба состояния и их достаточно сложно клинически разграничить.

В понятие ХОБЛ не включают бронхиальную астму и другие заболевания, ассоциированные с плохо обратимой бронхиальной обструкцией (муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь, облитерирующий бронхиолит).

Распространенность ХОБЛ варьирует. У людей старше 40 лет она составляет $10 \pm 4,8\%$. Но ее распространенность увеличивается с возрастом: в возрастной группе от 50 до 69 лет заболеванием страдают 10,1% мужчин в городе и 22,6% - в сельской местности. Практически у каждого второго мужчины в возрасте старше 70 лет, проживающего в сельской местности, была диагностирована ХОБЛ. По-видимому, это обусловлено неблагоприятными воздействиями агентов-индукторов, эффект которых зависит от продолжительности контакта с ними (табачный дым, газы автомобилей и др.) [1, 2, 3].

- Возраст, пол: у лиц старше 40 лет ХОБЛ встречается чаще, а также у мужчин, чем у женщин.
- Необходимая, достаточная длительность воздействия токсикантов >40 лет.
- Генетическая предрасположенность к ХОБЛ обусловлена различными генами [4]: геном $\alpha 1$ антитрипсина – ингибитора сериновых протеиназ; генами, кодирующими металло-

протеиназу 12 и др., альфа-никотин-ацетилхолиновый рецептор, белок семейства Hedgehog, цитокины (ИЛ-1 β , TNF α , ИЛ-4, ИЛ-6, трансформирующий фактор роста - β (TRF β) и др.), оксидантный стресс (GSTM1, GSTM1 и др.).

- Гиперреактивность бронхов даже без бронхиальной астмы повышает риск развития ХОБЛ, а при астме он выше в 12 раз.
- Наличие хронического бронхита у курящих людей.
- Загрязнение воздуха выхлопными газами автотранспорта в городах связано со снижением функции легких.
- Профессиональные вредности являются причиной 10-20% всех случаев развития ХОБЛ.

Агентами-индукторами ХОБЛ являются различные токсиканты: дымы, в том числе сигаретный, газы двигателей внутреннего сгорания, профессиональные вредности и др. Они активно действуют на эпителий, клетки врожденного иммунитета, активируют их, связываясь с образующими рецепторами – TLR, NOD и другими [6, 7]. В дыме сигарет содержится более 2000 ксенобиотиков и 10^{14} свободных радикалов, которые повреждают клетки эпителия [14]. Продукты поврежденного эпителия могут связываться с TLR2 и TLR4 рецепторами и активировать через них нуклеарный фактор NF-kB, индуцирующий продукцию медиаторов воспаления в клетках, нейтрофилах и макрофагах.

Развитие патологического процесса при ХОБЛ включает:

- Воспаление с признаками неспецифической и антигенспецифической гиперактивности.
- Ремоделирование дистальных отделов дыхательных путей, что ведет к необратимости бронхиальной обструкции.
- Отек слизистой оболочки и гиперсекрецию слизи.
- Потерю эластичности легочной ткани.
- Гиперинфляцию (воздушные ловушки) вследствие эмфиземы легких.

Механизмы развития ХОБЛ:

- Токсико-воспалительные эффекты токсикантов на эпителий бронхов и альвеол генетически чувствительных людей.
- Иммуномодулирующие эффекты действия токсикантов.
- Индукция провоспалительных цитокинов.
- Апоптоз клеток токсикантами и медиатора воспаления.
- Метаболическое действие, оксидантный стресс.

- Индукция местного иммунодефицита.
- Аутоиммунные реакции на легочные структуры из-за местной дисфункции системы иммунитета.

Эпителиальные клетки служат клетками-мишенями для ингаляционных токсикантов [8]. В норме они секретируют дефенсины, катионные пептиды с антимикробным эффектом и являются частью врожденной системы иммунитета, выделяют ИЛ-6, ИЛ-8, антиоксиданты, ингибиторы лейкопротеиназ, участвуют в транспортировке цепей и образовании секреторного IgA (sIgA), так как синтезируют его секреторный компонент.

Под влиянием сигаретного дыма и других токсикантов, которые связываются образующими рецепторами (Toll, NOD и др.) эпителиальных клеток, они активируются и выделяют TNF- α , IL- β , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), IL-8, а также TGF- β , который вызывает локальный фиброз [8, 9].

При ХОБЛ наблюдается плоскоклеточная метаплазия эпителия из-за увеличения экспрессии рецепторов фактора роста. С другой стороны, блокада рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) вызывает апоптоз клеток и эмфизему [1, 9].

Макрофаги тоже активируются токсикантами, связавшимися с их рецепторами, и выделяют воспалительный белок-1 (MCP-1), интерферон- γ (INF γ), металлопротеиназы и катепсины; TGF- β и фактор роста соединительной ткани (CTGF), активные формы кислорода и оксид азота (NO), образующие пероксинитрит [9, 10, 11]. При ХОБЛ в 25 раз увеличено количество макрофагов по сравнению с курильщиками без ХОБЛ, что коррелирует с ее тяжестью.

Кортикостероиды неэффективны в подавлении макрофагального воспаления.

Альвеолярные макрофаги имеют Fc α -рецепторы и связывают ими sIgA опсонизирующий бактерии. Дефицит sIgA поэтому снижает фагоцитные функции макрофагов.

Нейтрофилы часто опосредуют особый «нейтрофильный» фенотип ХОБЛ. Увеличение количества нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов и падение ОФВ1 коррелируют [9, 12, 13].

Курение стимулирует опосредованное GM-CSF и G-CSF освобождение нейтрофилов из костного мозга. Хемотаксис нейтрофилов к оча-

гам поражения стимулируют ИЛ-8 и лейкотриен В4 [9, 12].

Нейтрофилы секретируют сериновые протеазы, эластазы, катепсин G и протеиназу, матриксные металлопротеиназы, миелопероксидазу, активные формы кислорода, супероксид анион, перекись (респираторный взрыв), разрушающие альвеолы и стимулирующие продукцию слизи [9, 12, 13]. Нами получены данные [6], что нейтрофилы, как и другие лейкоциты, связывая иммуноглобулины – антитела класса IgG своими Fc γ -рецепторами, посредством их могут специфично взаимодействовать с антигенами и дегранулировать, выделяя ферменты и цитокины.

Естественные киллеры (ЕК) – центральные клетки врожденного иммунитета. Именно они уничтожают клетки, отличающиеся от собственных по молекулам HLA I класса, которые появляются при патологии, в частности, при вирусных инфекциях. Уровень ЕК (CD16+ CD56+) при ХОБЛ снижается, особенно под действием курения [9, 14], что указывает на возникающий дефицит врожденного, в первую очередь, противовирусного иммунитета. ЕК выделяют INF γ , а также ИЛ-5 и ИЛ-13 аналогично Th2 типа. Наряду с цитотоксическими рецепторами NKp46 и NKp44, они имеют CD16 – Fc γ RIII, низкоаффинный рецептор для IgG, через который могут опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность на инфекционные и аутологичные антигены. Выделяя цитокины, ЕК активируют адаптивный иммунитет.

Эндотелий сосудов активируется токсикантами и комплементом. Эндотелиоциты секретируют цитокины и факторы роста (VEGF), подвергаются апоптозу.

Цитокины (ИЛ-1, TNF α и др.) вызывают сокращение эндотелиоцитов с обнажением субэндотелиального матрикса, который запускает альтернативный путь активации комплемента с накоплением в субэндотелиальном слое С3-конвертаз и других компонентов комплемента.

Комплемент после активации при ХОБЛ оказывает патогенный эффект на легочные структуры. Токсиканты могут активировать комплемент альтернативным путем. С другой стороны, иммунные комплексы, образующиеся в процессе иммунного ответа на инфекционные антигены и аутоантигены, активируют его классическим путем. Анафилотоксины (С3а, С4а, С5а) и мембраноатакующий комплекс действуют на клетки: нейтрофилы, макрофаги, эпителий и, особенно, эндотелий, в результате чего увеличивается сосудистая проницаемость и усиливается миграция лейкоцитов.

Компоненты комплемента усиливают экспрессию молекул адгезии ICAM-1, E-селектина, P-селектина на лейкоцитах и эндотелии. Факторы активированного комплемента стимулируют выделение цитокинов из нейтрофилов и макрофагов (TNF α , ИЛ-1 и хемокинов), чем усиливают воспаление.

Дендритные клетки играют центральную роль в запуске адаптивного иммунного ответа, выделяют цитокины и активируют макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты. Их количество при ХОБЛ увеличено [9, 20]. Они созревают, когда токсиканты связываются с их TLR рецепторами. Зрелые дендритные клетки экспрессируют молекулы HLA-II класса, связывают пептидные антигены и индуцируют созревание Т-лимфоцитов в антигенспецифические Th1 типа, которые участвуют в аутоиммунных реакциях.

Т-лимфоциты – активные участники ХОБЛ. Количество их увеличено в легочной паренхиме, дыхательных путях и коррелирует с тяжестью ХОБЛ [9].

CD8⁺ Т-клеток инфильтруют ткани легких и их больше, чем CD4⁺ [14, 15]. Они вызывают цитолиз и апоптоз альвеолярных эпителиальных и эндотелиальных клеток, выделяя перфорины и гранзимы [16, 17]. Количество $\gamma\delta$ Т-клеток увеличено у курильщиков без ХОБЛ, но снижено при ХОБЛ. Одновременно при ХОБЛ уменьшено число Treg-CD4⁺CD25⁺FOXP3 [20], что указывает на нарушение иммунорегуляции.

В крови больных увеличено количество лимфоцитов с фенотипом HLA-DR⁺ и снижено количество клеток CD25⁺ [18, 19].

В-лимфоциты активируются Th2 и антигенами и образуют антитела на инфекционные антигены, а также против аутоантигенов. Иммунные комплексы этих антител с антигенами активируют комплемент, который откладывается субэндотелиально и субэпителиально и стимулирует воспаление.

Эозинофилы не являются клетками, характерными для ХОБЛ. Увеличение их количества может указывать на исходную или сопутствующую астму и прогнозирует хороший ответ на кортикостероиды.

Воспаление при ХОБЛ – комплексный иммунопатологический процесс, включающий реакции врожденного и приобретенного иммунитета, определяющие его хроническое течение.

Оно отличается от «обычного» воспалительного процесса, с позиций которого обычно рассматривается в консенсусах и публикациях. Это воспаление можно определить как реакцию гиперчувствительности в генетически предрасположенном организме неспецифическую на начальном этапе (реакция врожденного иммунитета), но с включением антигенспецифических механизмов адаптивного иммунитета на последующих этапах [6].

Воспаление при ХОБЛ зависит от реакции гиперчувствительности у генетически предрасположенных лиц на воздействие токсикантов, вызывающих повреждение клеток эпителия и активацию клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Это типичная иммунозависимая реакция с рядом характерных особенностей.

Роль *системы врожденного иммунитета* в развитии ХОБЛ недооценивается. Между тем ее гуморальные факторы (СРБ, МСБ, белки сурфактанта, системы комплемента, дефензины и рецепторы эпителия) являются первой линией защиты от токсикантов. Последние взаимодействуют с гуморальными компонентами и рецепторами клеток этой системы – дендритными клетками, макрофагами, нейтрофилами и естественно, в первую очередь, – с клетками эпителия бронхов. Известно, что газы дизельных двигателей ингибируют подвижность ресничек эпителия и образование эпителиальными клетками его секреторного компонента. В итоге возникает дефицит секреторного IgA – основного защитного фактора слизистой оболочки бронхов [6].

Клетки врожденного иммунитета – эпителиальные, макрофаги, нейтрофилы, ЕК, активируясь индукторами-токсикантами через образующие TLR и NOD рецепторы, могут выделять цитокины и ферменты и запускать воспалительные реакции с повреждением тканей легких (рис. 1). Неспецифические аутовоспалительные реакции клеток врожденного иммунитета индуцируют адаптивный иммунный ответ с вовлечением Т- и В-лимфоцитов. В итоге образуются аутоантитела к эластину и появляются CD8⁺Т-киллеры, повреждающие клетки эпителия [20, 21, 22, 23].

На начальных этапах ХОБЛ наиболее характерен «нейтрофильный» субтип клеточно-опосредованной реакции в легких, зависимый от Th17, который может быть неспецифическим. Эти реакции детерминированы генами, определяющими инфильтрацию нейтрофилами структур легких при иммунодефицитном фе-

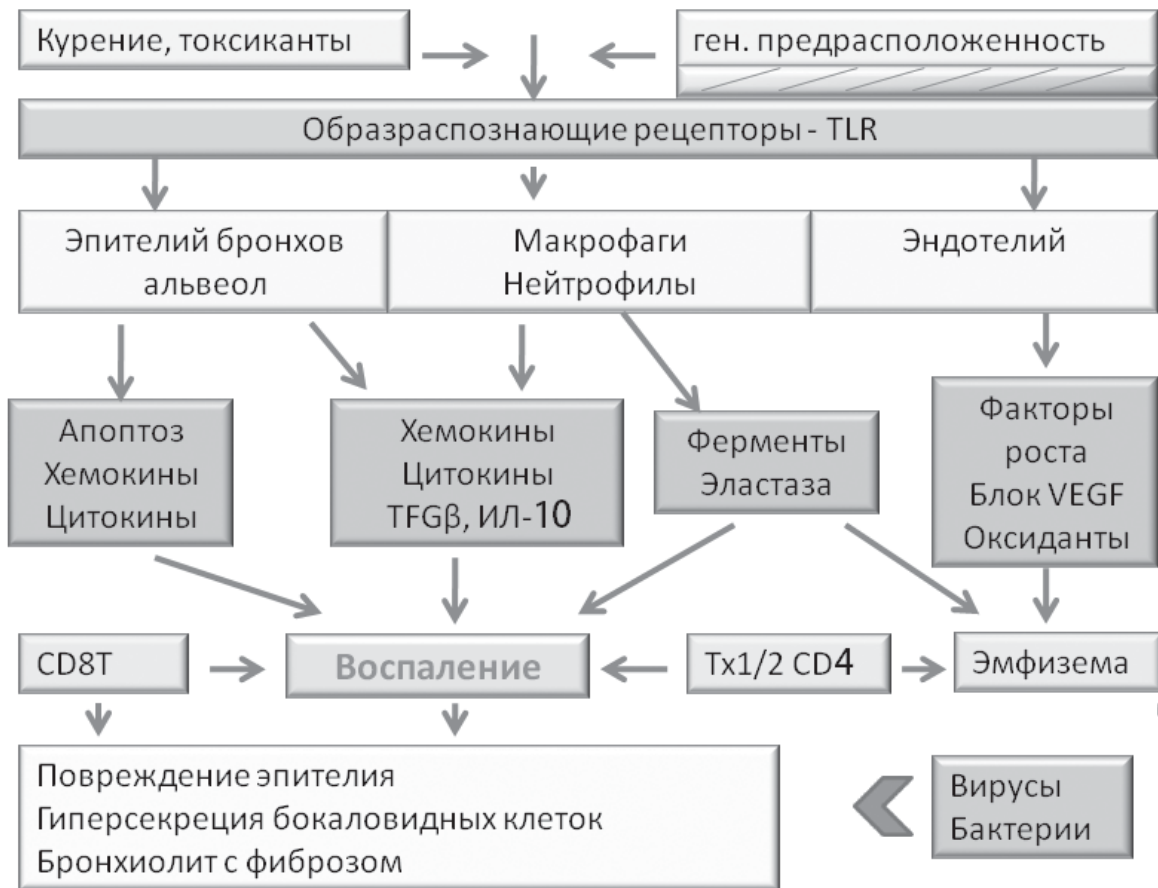


Рис. 1. Механизмы действия токсикантов

нотипе ХОБЛ. Это могут быть гены цитокинов ИЛ-1 β , TNF α , ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-8, хемокинов и другие, которые в итоге определяют эту неспецифическую нейтрофил-опосредованную гиперчувствительность. Тх17 являются ключевыми клетками нейтрофильного воспаления [25], которое часто связано с риновирусной инфекцией. Дендритные клетки и макрофаги под влиянием токсикантов и антигенов секретируют ИЛ-23, ИЛ-1 β , TGF- β , которые стимулируют созревание Т₀ клеток в Th17, которые выделяют ИЛ-17 и ИЛ-22, вызывающие активацию клеток эпителия. Последние секретируют ИЛ-6 и ИЛ-8 и хемокины, стимулирующие миграцию нейтрофилов из сосудов в ткани. ИЛ-17, который могут выделять также ЕК и Т CD8⁺-клетки, активирует на эндотелии экспрессию молекул адгезии для нейтрофилов и секрецию ИЛ-6, ИЛ-8 и GM-CSF, а также ИЛ-22, в целом активирующие фибробласты и продукцию коллагена. Кроме того, ИЛ-17 участвует в развитии аутоиммунных реакций, тем более, что клетки больных образуют

больше этого цитокина, чем здоровых. Хотя начальный нейтрофильный тип воспаления является неспецифическим, после индукции адаптивного иммунного ответа инфекционными антигенами и аутоантигенами, нейтрофилы, связав IgG-антитела своими Fc γ рецепторами, могут специфично участвовать во взаимодействиях с антигенами, в том числе аутологичными, повреждая их своими ферментами.

Особенностью «повышенного» воспаления при ХОБЛ являются разные типы реакций гиперчувствительности на токсиканты-индукторы, которые вызывают дисфункцию системы иммунитета (СИ).

Механизмы гиперчувствительности и повреждения тканей при ХОБЛ включают разные типы реакций, однако для нее не характерны IgE-зависимые реакции. Антителозависимые реакции II типа могут встречаться при ХОБЛ в нескольких вариантах. Цитотоксический вариант с IgG и IgM-антителами против аутоантигенов легочной ткани при участии компонен-

та может повреждать различные структуры легочной ткани [21]. С другой стороны, IgG-антитела и особенно секреторные IgA против микроорганизмов, могут нейтрализовать их при участии того же комплемента, а их недостаточность, вызванная разными причинами, ведет к синдрому иммунодефицита, сопровождаемому инфекциями [6].

При ХОБЛ чаще встречаются все четыре субтипа реакций гиперчувствительности Т-клеток, а также В-клеточный ответ с наличием аутоантител против легочных аутоантигенов и инфекционных агентов. Поэтому ответ сложен и многокомпонентен. Адаптивный иммунный ответ развивается после активации врожденной системы иммунитета токсикантами с привлечением дендритных клеток, активирующих Тх1 или Тх2.

Антигенспецифические Тх1, выделяющие IFN γ , TNF α и ИЛ-2 индуцируют гранулематозное, инфильтративное воспаление, которое развивается на последующих этапах ХОБЛ при участии аутологичных и инфекционных антигенов.

Аллергические реакции IV типа субтипа «эозинофильной» замедленной гиперчувствительности характерны для аллергической бронхиальной астмы, что отличает ее от ХОБЛ. ИЛ-4 и ИЛ-13, секретируемые Тх2, стимулируют экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и VLA-4 и накопление эозинофилов. ИЛ-5 активирует эозинофилы и при участии хемокинов (CCL11-эотаксин-1, CCL24-эотаксин-2, CCL26-эотаксин-3 и CCL5 (RANTES)), образуемых эндотелием и эпителиальными клетками, усиливает миграцию эозинофилов в ткани.

Продукция GM-CSF, ИЛ-3, ИЛ-5 усиливает стабильность эозинофильной инфильтрации в тканях. Эозинофилы дегранулируют и выделяют цитокины – главный основной белок – МВР, эозинофильный катионный белок (ЕСР), пероксидазу (ЕРО), эозинофильный нейротоксин (EDN), цитокины (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-13, ИЛ-16, TNF α), лейкотриены, а также ростовые факторы. Все эти вещества индуцируют *хроническое воспаление*, повреждение тканей и фиброз. Этот процесс обычно наблюдается при поздней фазе IgE-зависимых реакций. Однако ХОБЛ сопровождается такими реакциями при инфекционных и аутоиммунных ее обострениях и процесс приобретает хроническое течение с фиброзом.

Субтип цитотоксического замедленного клеточного иммунного ответа опосредуется CD8⁺ Т-киллерами, элиминирующими клетки мишени, имеющие молекулы HLA-1 класса, из-

мененные эндогенными пептидами, которые деградируют в протеосомах. Комплекс HLA-молекула-эндопептид транспортируется на поверхность клетки через аппарат Гольджи и представляется CD8⁺Т клеткам. Т-клеточный рецептор CD8⁺ распознает эпитоп антигена в комплексе с молекулами HLA-1 класса и формирует иммунологический синапс. Активированный CD8⁺киллер выделяет перфорин / гранзим содержащие гранулы, которые вызывают апоптоз клетки-мишени. Цитотоксичность CD8⁺-киллеров может опосредоваться и через систему Fas-рецептор CD95 на мишени / Fas-лиганд CD25 на CD8⁺-киллере. Это взаимодействие может вызывать воспаление, т.к. выделяются цитокины IFN γ и TNF α и др. Количество CD8⁺ клеток увеличено в тканях при ХОБЛ [16, 17], что может быть связано с вирусными инфекциями.

Смешанный тип реакций гиперчувствительности часто встречается при ХОБЛ. Это сочетание разных субтипов клеточной гиперчувствительности CD8⁺Т-киллерной, а также цитотоксических реакций при участии IgG антител, как с образованием иммунных комплексов, так и цитотоксических, связанных с нейтрофилами и обеспечивающими их антителозависимую цитотоксичность. Эти IgG направлены против эпителия, эластина и других структур легкого и участвуют в аутоиммунных реакциях [20, 21].

При вирусных и бактериальных инфекциях могут индуцироваться все типы специфических гуморальных и клеточно-опосредованных реакций, которые усиливают воспаление, возникшее под влиянием токсикантов. Именно инфекции, развивающиеся на фоне возникшего местного иммунодефицита, служат одной из главных причин прогрессирования ХОБЛ.

Признаки хронического воспаления усиливаются с повышением степени тяжести заболевания и сохраняются даже после прекращения курения из-за аутоиммунных процессов и персистирующей инфекции.

Сравнение воспаления при ХОБЛ и БА возможно лишь с учетом их конкретных форм и вариантов. При разных формах астмы – атопической, аллергической (неатопической) и неспецифической воспаление существенно различается, также как и при разных фенотипах (вариантах) ХОБЛ. Поэтому возникает сомнение, когда в консенсусе испанских пульмонологов [27] без участия аллергологов, рассматривается

синдром ХОБЛ + БА с такими признаками и диагностическими критериями как: положительный тест на бронходилататоры >15%, эозинофилия мокроты, БА и атопия в анамнезе, высокий уровень общего IgE, становится очевидным, что это БА среднетяжелого или тяжелого течения без всякой ХОБЛ. Остается добавить специфическую диагностику – кожные пробы с аллергенами и специфический IgE, чтобы установить диагноз атопической БА. О критериях ХОБЛ в этом консенсусе не говорится. Но спирометрических данных за ХОБЛ – нет, т.к. обструкция – обратимая. Возможно при этом синдроме наблюдались ингаляции поллютантов, в т.ч. курение, но они могут служить и индукторами БА.

Несмотря на то, что для ХОБЛ и БА характерно хроническое воспаление респираторного тракта, в развитии этих двух заболеваний участвуют разные воспалительные клетки и медиаторы, что, в свою очередь, обуславливает различия в патологических эффектах, симптомах и ответе на терапию.

В отличие от атопической-аллергической бронхиальной астмы при ХОБЛ наблюдается обструктивный бронхит с фиброзом и обструкцией мелких бронхов и эмфиземой; инфильтрация макрофагами и нейтрофилами, CD8⁺T клетками; воспалительные изменения в проксимальных дыхательных путях, периферических дыхательных путях, паренхиме легких и легочных сосудах. При БА наблюдается аллергическое воспаление дыхательных путей, без участия паренхимы с эозинофильной инфильтрацией, а при атопической форме – IgE-антитела и другие признаки атопии.

У некоторых пациентов с тяжелой БА имеются признаки ХОБЛ и возможен смешанный характер воспаления иногда с повышением уровня эозинофилов. Такое сочетание выделяется в отдельный синдром [26, 27]. Однако такое выделение должно быть строго обосновано с учетом аллергологических, а не только клинических пульмонологических критериев. Тем более, что тяжелая БА может сопровождаться обструкцией, клинически похожей на ХОБЛ.

В развитии ХОБЛ большое значение придается дисбалансу антипротеазной-протеазной систем в легких и оксидантному стрессу [1, 2]. Дисбаланс антипротеазной-протеазной систем возникает из-за угнетения антипротеиназ, в первую очередь, α -антитрипсина и увеличения продукции клетками протеиназ. Он сопровож-

дается окислительным стрессом, который зависит от активных форм кислорода, которые образуются лейкоцитами, особенно нейтрофилами в избытке и приводят к фиброзу и эмфиземе [28, 29]. Супероксиданион ($O_2^{\cdot-}$) превращается в перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные радикалы $(OH)O_2^{\cdot-}$. При респираторном взрыве нейтрофилов, образованные ими активные формы кислорода играют важную роль в окислительном стрессе.

Активные формы кислорода, в частности H_2O_2 , активируют нуклеарный фактор NF- κ B, который включает несколько генов цитокинов, усиливающих воспалительную реакцию.

Нарушения газообмена при ХОБЛ приводят к гипоксемии и гиперкапнии.

Снижение ОФВ1 обусловлено в первую очередь воспалением и сужением периферических дыхательных путей, а снижение диффузионной способности легких является результатом разрушения паренхимы при эмфиземе.

Уменьшение легочного кровотока обуславливают дальнейшее прогрессирование нарушения вентиляционно / перфузионного отношения (VA/Q).

Симптомы *гиперсекреции слизи* обнаруживаются не у всех пациентов с ХОБЛ. Она обусловлена метаплазией эпителия слизистой оболочки с увеличением количества бокаловидных клеток и размеров подслизистых желез в ответ на раздражающее действие вредных агентов. Гиперсекрецию слизи стимулируют медиаторы и протеиназы; многие из них действуют путем активации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Обструкция периферических дыхательных путей препятствует выходу воздуха из легких в фазу выдоха (так называемые «воздушные ловушки»), и в результате развивается гиперинфляция. Эмфизема в большей степени связана с нарушениями газообмена, чем со снижением ОФВ1, она также способствует образованию «воздушных ловушек» на выдохе. Гиперинфляция приводит к снижению объема вдоха, особенно при физической нагрузке, в результате появляются одышка и ограничение переносимости физической нагрузки.

Бронхолитики, действующие на периферические бронхи, снижают выраженность «воздушных ловушек», тем самым уменьшая легочные объемы, улучшая симптомы и переносимость физической нагрузки.

Сужение мелких бронхов у пациентов с ХОБЛ происходит за счет увеличения толщины

малых дыхательных путей с повышенным образованием лимфоидных фолликулов и развитием коллагена в наружной стенке дыхательных путей.

При ХОБЛ велика роль специфических факторов роста: уровень TGF- β , повышен в периферических дыхательных путях. Он индуцирует фиброз путем стимуляции фактора роста соединительной ткани (CTGF) [9, 30].

Легочная гипертензия развивается уже на поздних стадиях ХОБЛ вследствие обусловленного гипоксией спазма мелких артерий легких, который приводит к гиперплазии интимы и гипертрофии/гиперплазии гладкомышечного слоя. В сосудах отмечается воспалительная реакция и дисфункция эндотелия.

В дебюте заболевания имеется воздействие факторов риска (курение – как активное, так и пассивное, экзогенные поллютанты, биоорганическое топливо и т.п.).

ХОБЛ развивается у генетически предрасположенных лиц под влиянием факторов окружающей среды. Так, например, при одинаковом стаже курения, ХОБЛ может возникнуть только при генетической предрасположенности к заболеванию и достаточном количестве прожитых лет. Болезнь развивается обычно медленно и долгое время протекает без выраженных клинических проявлений, но имеются признаки пред-ХОБЛ.

Однако первые клинические признаки: кашель, часто с мокротой и/или одышка по утрам, а в холодный сезон – частые простуды являются запоздалыми и уже указывают на ее наличие.

В консенсусе RPO [2] выделяют два типа обострений ХОБЛ:

I тип – нарастание воспалительного синдрома, повышение температуры тела, увеличение количества, вязкости и «гнояности» мокроты, рост острофазовых показателей крови (лейкоцитоз, повышение СОЭ, $\alpha 2$ – глобулинов, С-реактивного протеина), т.е. проявления инфекционного синдрома;

II тип - нарастание одышки, усиление внелёгочных проявлений ХОБЛ (слабость, усталость, головная боль), может появиться одышка – астма.

с усилением респираторных симптомов у пациентов с ХОБЛ часто провоцируются бактериальной или вирусной инфекцией (или их сочетанием). Возникшее воспаление в связи с подавлением местного иммунитета, способствует накоплению различных (стреп-

тококки, хламидии, микоплазмы) и нетипичных микроорганизмов. В нижних дыхательных путях находят скопления *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [31].

Причиной обострений могут служить различные вирусы: аденовирусы, респираторно-синтициальный, вирусы гриппа, риновирусы.

Аденовирусная инфекция усиливает воспалительную реакцию к сигаретному дыму в дыхательных путях.

Риновирусы являются частой причиной острых респираторных инфекций и обострений ХОБЛ в зимние месяцы.

Ухудшаются показатели функции внешнего дыхания и газов крови: снижаются скоростные показатели (ОФВ₁ и др.), может возникнуть гипоксемия и даже гиперкапния.

Согласно консенсусам [1, 2] принято разделение больных на *эмфизематозный* («розовый пыхельщик») и *бронхитический* («синий отечник») фенотипы и *overlap-фенотип* (сочетание ХОБЛ и БА). Несмотря на то, что необходимо тщательно дифференцировать больных ХОБЛ и БА и значительное различие хронического воспаления при этих заболеваниях, у некоторых пациентов ХОБЛ и астма могут присутствовать одновременно.

Испанский консенсус [5] подчеркивает клиническую гетерогенность ХОБЛ и выделяет ее фенотипы: вне обострения, смешанный ХОБЛ-астма, обострение с эмфиземой и обострение с хроническим бронхитом:

- «Обострение» оценивается как два или более обострения в год с промежутком не менее 4 недель, требующие системных глюкокортикоидов (ГКС)
 - «ХОБЛ-астма» = признаки астмы, осложненной хронической обструкцией
 - «Эмфизематозный» фенотип - с признаками эмфиземы и непереносимости физических нагрузок (одышка)
 - «Бронхитический» фенотип - преобладает бронхит с респираторными инфекциями
- Последние три – взаимоисключающие, а первый может сочетаться с ними.

Диагностические признаки по консенсусу GOLD [1, 2], позволяющие заподозрить ХОБЛ:

- *Следует заподозрить ХОБЛ и провести спирометрию, если у индивидуума в возрасте старше 40 лет присутствует какой-либо из нижеперечисленных признаков.*
- *Одышка:* прогрессирующая (ухудшается со временем). усиливается при физической нагрузке, персистирующая.

- *Хронический кашель*: может появляться эпизодически и может быть непродуктивным.
- *Хроническое отхождение мокроты* может указывать на ХОБЛ.
- *Воздействие факторов риска в анамнезе*: курение табака, дым от кухни и отопления; профессиональные пылевые загрязнители и химикаты.
- Семейный анамнез ХОБЛ.
- Исключение других болезней.

К сожалению, основные из этих признаков появляются при сформировавшейся ХОБЛ. Такие из них как одышка, хронический кашель и хроническое отхождение мокроты указывают на прогрессирующую ХОБЛ. Они не позволяют диагностировать ее на ранних этапах. Отсутствует понятие «пред-ХОБЛ», позволяющее проводить ее профилактику.

Этой «пред-ХОБЛ», по нашему мнению, могут служить ее пограничные признаки, недостаточные для ее диагноза и частично соответствующие ее легкой степени, с учетом положительного анамнеза.

Признаки пред-ХОБЛ:

- Положительный анамнез о воздействии ингаляционных токсикантов.
- Обострения не 3 мес/год, а меньше, и не 2 года подряд, а через год.
- Снижение от нормы $ОФВ_1$, после бронходилататора $<20\%$.
- Соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ >70\%$ от должного.
- Признаки рецидивирующего / хронического бронхита.

К этому следует добавить, что воздействие дыма от топлива автомобилей в странах СНГ недооценивается, так как в отличие от западных стран, используются преимущественно старые автомобили, в выхлопных газах которых велико содержание вредных веществ. Причем концентрация их выше на пешеходных переходах и улицах. Ориентировочная оценка показывает, что за 15 лет жизни человек вдыхает количество веществ дыма двигателей примерно такое, как экспериментальные животные в ингаляционных камерах за 3 мес, когда у них возникает бронхит.

Детально клиническая диагностика ХОБЛ отражена в консенсусах [1, 2] и рекомендациях [32].

Клинически имеются сухие свистящие хрипы коробочный перкуторный звук из-за наличия гиперинфляции.

Важны результаты инструментальных исследований: значения $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$ - обязательный признак ХОБЛ.

Спирометрия является предпочтительным начальным исследованием для оценки наличия и тяжести обструкции дыхательных путей. Обструктивный тип вентиляционных нарушений характеризуется снижением соотношения показателей $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$

Тест на обратимость обструкции (бронходилатационный тест) включает короткодействующие бронходилататоры в максимальной разовой дозе: сальбутамол – 400 мкг; ипратропия бромид – 160 мкг. Тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации достигает или превышает 12%, а абсолютный прирост составляет 200 мл и более.

При ХОБЛ нередко встречается нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и увеличение СОЭ, повышение СРБ как при обострении, так и в ремиссии.

При *цитологическом исследовании мокроты* важен ее состав, вид, наличие нейтрофилов, эозинофилов, кристаллов, особенности слизи.

Бактериологическое исследование мокроты позволяет определить состав микрофлоры, наличие грибов.

Имеет значение наличие бактериальной флоры в мокроте в диагностическом титре $>10^6/мл$; а также грибов $>10^2/мл$.

В консенсусах [1, 2] выделены клинические фенотипы ХОБЛ:

- Бронхитический («синий отечник»)
- Эмфизематозный («розовый пыхтельщик»)
- Смешанный фенотип (сочетание ХОБЛ и БА)

Мы характеризуем «бронхитический» фенотип как *иммунодефицитный фенотип* ХОБЛ, который клинически проявляется обострением вирусных и бактериальных инфекций (табл. 1).

Обоснование наличия иммунодефицитного фенотипа при ХОБЛ

При ХОБЛ выявлены следующие дефекты иммунитета:

- Дефект мукоцилиарного клиренса мокроты.
- Повреждение эпителия токсикантами, приводящее к дефициту $slgA$ и дефенсинов.
- Недостаточность, снижение уровня ЕК.
- Нарушение фагоцитоза, активация макрофагов и нейтрофилов.
- Активация $CD8$, $CD4$ и Т/В-лимфоцитов с выделением цитокинов и медиаторов.
- Дефект $CD4^+CD25^+Fox3R$ регуляторных клеток.

Таблица 1. Клинические и иммунологические фенотипы ХОБЛ

Мишени токсикантов	«Бронхитический»-иммунодефицитный фенотип	Эмфизематозный-аутоиммунный фенотип
Эпителий	Повреждение, дефицит sIgA, дефенсинов	Апоптоз: цитокины, аутоантигены
Макрофаги	Нарушение фагоцитоза, активация, цитокины	Цитокины, активация, антигенпрезентация
Нейтрофилы	«Респираторный взрыв», выделение цитокинов и ферментов	Повреждения структур ферментами, антителозависимая цитотоксичность
Эндотелий	Апоптоз, цитокины	Апоптоз, цитокины, медиаторы, аутоантигены
Комплемент	Активация, цитотоксичность, медиаторы	Активация, цитотоксичность
Естественные киллеры	Снижение противовирусной активности	Цитотоксичность, цитокины
T-лимфоциты	Дефект Treg, изменение фенотипа, цитокины;	Цитотоксичность CD8 ⁺
B-лимфоциты	Дефицит субклассов IgG, цитокины	CD4 ⁺ -аутоспецифичные IgG-аутоантитела

- Изменение фенотипа лимфоцитов: HLA-DR⁺↑↑; CD25⁺↓; CD71⁺↓; CD95⁺↓.
- Недостаточность иммуноглобулинов, в частности IgG3↓.
- Дисбаланс цитокинов ИНФγ↓, ИЛ-2↓; TGFβ↑; ИЛ-1β↑.
- Усиление секреции провоспалительных цитокинов – ИЛ-4, 6, 17, 23 и др.
- Повышение уровня фибротических цитокинов (TFRβ, ИЛ-10 и др.).
- Наличие вирусов, бактерий и грибов в мокроте.
- Обострение вирусных и бактериальных инфекций.

Все эти признаки недостаточности иммунитета указывают на наличие при ХОБЛ *общей вариабельной иммунодефицитной болезни*.

Это согласуется с данным ранее определением и признаками ИДБ [6].

Иммунодефицитная болезнь (ИДБ) – врожденный, генетический или приобретенный структурный и/или функциональный дефицит какого-то звена в системе иммунитета, клинически проявляющийся рецидивами инфекций, вызываемых микроорганизмами (бактериями и вирусами).

Признаки иммунодефицитной болезни:

- Наличие острого или хронического инфекционного процесса любой локализации, в том числе в легких.

- Выявление вирусов, условно-патогенных бактерий и/или грибов в очаге поражения.
- Наличие причин (иммуносупрессивных факторов), вызвавших вторичную ИДБ.
- Лабораторные признаки иммунодефицита. Факторами, индуцирующими ИДБ при ХОБЛ, являются ингаляционные токсиканты, действующие в генетически предрасположенном организме и вызывающие прежде всего подавление мукозальной системы иммунитета бронхов: противовирусных дефенсинов эпителия, секреторного IgA, фагоцитной системы макрофагов и нейтрофилов, активности ЕК, а также бронхоассоциированной лимфоидной ткани. Повреждение и апоптоз вызывает выделение цитокинов и медиаторов воспаления. Иммунодефициты при ХОБЛ могут быть врожденными в любой структуре системы иммунитета, но реализуются под влиянием ингаляционных токсикантов, т.е. фактически являются вторичными.

Эмфизематозный фенотип ХОБЛ имеет в основе аутоиммунный процесс, индуцированный ингаляцией токсикантов, которые повреждают легочные структуры, что ведет к образованию аутоантигенов. *Аутоиммунный фенотип* ХОБЛ зависит от возникающей дисрегуляции местного иммунитета и нарушения периферической толерантности к структурам легких в связи с действием ингаляционных токсикан-

тов [20]. На это указывает совокупность имеющихся фактов:

- Инфильтрация легочной ткани цитотоксическими CD8⁺ Т-клетками [14, 15, 17].
- Легкие курящих с ХОБЛ имеют меньше CD4⁺CD25⁺FoxP3 регуляторных Т-клеток, предотвращающих иммунную реакцию; такой ответ определяется генетически [19].
- Наличие IgG антител против эластина, легочного эпителия и эндотелия, опосредующих антитело-зависимую клеточную цитотоксичность; образование иммунных комплексов и отложения комплемента субэпителиально и субэндотелиально [20, 21].
- Антитела против эндотелия человека индуцируют его апоптоз и вызывают эмфизему у мышей [14, 24].
- CD4⁺ Т-лимфоциты больных ХОБЛ, стимулированные эластином, выделяют интерферон- γ и ИЛ-10, ответ зависит от степени эмфиземы [14, 22].

Смешанный иммунологический фенотип включает сочетание иммунодефицитного и аутоиммунного фенотипов, что возможно встречается чаще.

На основании клинико-лабораторного анализа данных мы даем следующее

–

Согласно консенсусу GOLD [1, 2] и рекомендациям в России [32] лечение ХОБЛ существенно не отличаются. Они включают нефармакологические воздействия и бронхолитическую терапию:

I. Нефармакологическое воздействие при ХОБЛ: отказ от курения; физическая активность; вакцинация против гриппа и против пневмококковой инфекции.

II. Бронхолитические препараты длительного действия:

- Тиотропия бромид (24-часа действия)
- Формотерол и салметерол
- Индакатерол
- Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС)

- Ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа – рофлумиласт
- Теофиллин
- N-ацетилцистеин

Схемы: 2-3 препарата + по показаниям: макролиды или фторхинолоны + муколитики

Из приведенного перечня препаратов видно, что лечение не является патогенетическим, так как направлено не столько на причины и механизмы синдрома ХОБЛ, сколько на попытки бронходилатации, ликвидации бронхоспазма, который выражен при астме, но не при ХОБЛ. Поэтому оно не может быть достаточно эффективным.

Сомнительно применение, неясны роль и место ГКС при ХОБЛ:

- Воспаление при ХОБЛ, особенно макрофагальное, не подавляется даже высокими дозами ингаляционных или пероральных кортикостероидов, а выживание нейтрофилов продлевается стероидами.
- 10% пациентов с ХОБЛ показывают некоторое улучшение – эти пациенты имеют сопутствующую астму.
- Положительный эффект системных кортикостероидов в лечении острых обострений хронических обструктивных заболеваний легких против хронической ХОБЛ может быть связан с различиями в воспалительной реакции (повышение эозинофилов или отек дыхательных путей).

Для лечения больных с иммунодефицитным фенотипом ХОБЛ, т.е. ее инфекционных обострений можно использовать протокол, предложенный нами для вторичных ИДБ [6]:

I. Этап иммунокорректирующей терапии (острый период)

1. Вирусиндуцированные Т-клеточные ИД: противовирусные препараты; интерфероны (α , γ , лейкоинтерферон); тимические гормоны и иммуномодуляторы
2. В-клеточные, ассоциированные с бактериальными инфекциями ИД: антибактериальные препараты; иммуноглобулины (антитела) при остром тяжелом течении внутривенно; иммуностимуляторы В-клеточного действия
3. Фагоцитарные: антибактериальные (противогрибковые препараты); иммуностимуляторы широкого спектра, цитокины-активаторы, ГМФ; интерфероны; витамины (С и др.), микроэлементы

II. Этап противорецидивной иммунореабилитации (при ремиссии)

1. Адаптогены (женьшень, элеутерококк и др.)
2. Санаторно-курортное лечение

3. Физиотерапия (КВЧ, ультразвук и др.)
4. Вакцины антибактериальные (рибомунил, пневмококковые и др.) и противовирусные (гриппа, аденовирусов и др.).

Мы апробировали иммуномодуляторы при ХОБЛ [33, 34]. Так, лейаргунал и иммугенин увеличивали длительность ремиссии и сокращали число обострений при ХОБЛ. Они нормализовали фенотип лимфоцитов и цитокиновый статус у пациентов.

Новые направления лечения ХОБЛ должны включать иммунокорректирующую терапию с учетом ее иммунопатогенеза. Возможно применение следующих методов и средств:

1. Факторы роста, восстанавливающие регенерацию эпителия.
2. Ингибция нейтрофильного и макрофагального воспаления путем ингаляций и инъекций пептидов – ингибиторов протеаз, воспаления, хемотаксиса нейтрофилов. Хемотаксический пептид для нейтрофилов N-ацетилпролин-глицин-пролин (PGP), который возникает при деградации легочного матрикса и коллагена, блокируется L-аргинин-треонин-аргинином [35]. Потенциально пептид L-аргинин-треонин-аргинин может использоваться для подавления нейтрофильного воспаления и развития эмфиземы.
3. Переливание небольших доз свежей донорской крови с целью коррекции иммунорегуляции.
4. Внутривенные или внутримышечные иммуноглобулины.
5. Аутосеротерапия, аутоплазматерапия, которые обладают иммуномодулирующими эффектами [6].

6. Комбинации противовоспалительных цитокинов, угнетающих гиперреактивное воспаление дыхательных путей, например, ИЛ-2 и ИЛ-18 [36], активирующими ЕК.

Таким образом, выделены два иммунологических фенотипа ХОБЛ: *иммунодефицитный* и *аутоиммунный*. Первый ассоциируется с клиническим бронхитическим фенотипом, второй – с эмфизематозным.

У лиц с генетически повышенной чувствительностью к экологическим, бытовым, профессиональным ингаляционным токсикантам возникает хроническое гиперреактивное иммунозависимое воспаление, ведущее к развитию ХОБЛ. Характер этого воспаления зависит от индукции токсикантами дисфункции местной бронхоассоциированной системы иммунитета с участием эпителия бронхов и альвеол, Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, фибробластов и других клеток легкого, продуцирующих провоспалительные цитокины и ферменты, приводящие к усиленному протеолизу, оксидантному стрессу и развитию ремодуляции и фиброзу бронхов и эмфиземы. В итоге формируется дисфункция системы иммунитета, которая служит основой возникновения иммунодефицитного («бронхитического») и/или аутоиммунного («эмфизематозного») фенотипов ХОБЛ.

Следовательно, ХОБЛ – иммунологически опосредованная болезнь, которая после возникновения приобретает прогрессирующее самоподдерживающееся течение.

Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD), 2014. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012, 80 с. http://kingmed.info/metodicheskie-rekomendatsii/Pulmonologiya/recommendation_475/Globalnaya_strategiya_diagnostiki_lecheniya_i_profilaktiki_hronicheskoy_obstruktivnoy_bolezni_legkih_GOLD_2011.
3. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999, 512 с.
4. Bosse Y. Updates on the COPD gene list. Int. Journal of COPD 2012; 7: 607-631.
5. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of stable COPD. Arch. Bronconeumol. 2012; 48(7): 247-257.
6. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М., Мед. лит., 2009, 464 с.
7. Титова Н.Д. Паттернраспознающие рецепторы и аллергия. Российский аллергологический журнал 2011; №1: 32-39.
8. Mio T., Romberger D.J., Thompson A.B. et al. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. Am J. Respir Crit Care Med 1997; 155: 1770-1776.
9. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003; 22: 672-688.

10. Russell R.E., Culpitt S.V., DeMatos C. et al. Release and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 602-609.
11. Shapiro S.D. The macrophage in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S29-S32.
12. Noguera A., Batle S., Miralles C. et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001, v. 56, p. 432-437.
13. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Цитокины и воспаление. 2007, № 4, с. 3-8.
14. Cosio M.G., Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009; 360; 23: 2445-2454.
15. Saetta M., Baraldo S., Corbino L. et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 711-717.
16. Shresta S., Pham C.T., Thomas D.A. et al. How do cytotoxic lymphocytes kill their targets? *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 581-587.
17. Chrysafakis G., Tzanakis N., Kyriakoy D. et al. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 71-76.
18. Смирнова О.В. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2014; №2: 43-51.
19. Barcelo B., Pons J., Ferrer J.M. et al. Phenotypic characterization of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking. *Eur Respir J* 2008; 31: 555-562.
20. Lee S.H., Goswami S., Grudo A. et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; 13: 567-569.
21. Feghali-Bostwick C.A., Gadgil A.S., Otterbein L.E. et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 156-163.
22. Cosio M.G. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 3-5.
23. Agusti A., Macnee W., Donaldson K. et al. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax* 2003; 58: 832-834.
24. Majo J., Ghezzi H., Cosio M.G. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* 2001; 17: 946-953.
25. Wilson R.H., Whitehead G.S., Nakano H. et al. Allergic sensitization through the airway primes Th 17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Care. Med.* 2009, v. 180, p. 720-730.
26. Asthma COPD and Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). 2014. GINA reports are available at <http://www.ginasthma.org>. GOLD reports are available at <http://www.goldcopd.org>.
27. Soler-Cataluna J.J., Cosio B., Izquierdo J.I. et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD – Asthma in COPD. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48(9): 331-337.
28. Macnee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50-60.
29. Macnee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 195-207.
30. Halwani R., Al-Muchsen S., Al-Jahdali H., Hamid Q. Role of Transforming growth factor-I in airway remodeling in asthma. *Am. J. Respir. Cell Biol.* 2011, v. 44, p. 127-133.
31. Sethi S., Murphy T.F. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:336-363.
32. Чучалин А.Г., Айсанов С.Н., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2014, 41 с. http://www.rmj.ru/articles_9309.htm.
33. 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.
34. Янченко В.В., Аляхнович Н.С., Смирнова О.В., Величинская О.Г., Новиков Д.К. Оценка клинико-иммунологической эффективности иммугена при хронической обструктивной болезни легких. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2014; №1: 15-20.
35. van Houwelingen A.H. et al. Induction of lung emphysema is prevented by L-arginine-threonine-arginine. *Faseb J.* 2008, 22(9): 3403-3408.
36. Matsubara S., Takeda K., Kodama T. et al. IL-2 and IL-18 attenuation of airway hyperresponsiveness requires STAT4, IFN- γ , and natural killer cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2007; Vol. 36: 324-332.

Сведения об авторах:

Новиков Дмитрий Кузьмич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ», 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, E-mail: all-vgtmu@mail.ru
Смирнова Оксана Влаимировна, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ», 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, E-mail: all-vgtmu@mail.ru

Поступила 21.05.2014 г.