

А.Е. Шуганов*, Ф.Н. Палеев, Н.А. Распопина, Ж.М. Салмаси, Е.Г. Шуганов

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова.
ГБУЗ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова».

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.

Резюме

Проводилось сравнительное исследование поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующие антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95 и мембранные иммуноглобулины mIgM и mIgG у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и атопической бронхиальной астмой в стадии обострения. Показаны, существенные различия в изменениях поверхностного фенотипа лимфоцитов при изученных заболеваниях. Кроме этого при ХОБЛ, выявлено существенное повышение содержания цитотоксических лимфоцитов (CD 4+, CD8+ до 34 %, CD16 + NK- клетки более чем на 33 % от нормы) в крови независимо от стадии заболевания. Высказано предположение, что высокий цитотоксический потенциал иммунной системы является причиной развития большего повреждения легочной ткани, вызывая развитие пневмосклероза, эмфиземы легких и системных повреждений при ХОБЛ. У больных с БА в период ремиссии активность цитотоксических клеток снижается, и наблюдалось преобладание процессов активационного апоптоза лимфоцитов (CD95) над их готовностью к дифференцировке и приобретению позднего дифференцировочного антигена (HLA-DR). Полученные разнонаправленные изменения в иммунном ответе у пациентов с БА и ХОБЛ позволяют лучше понять особенности хронического воспаления при этих нозологических формах.

Ключевые слова: Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, иммунное воспаление легочной ткани и бронхов, цитотоксические лимфоциты.

Abstract

Background: To improve differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA), identification of new biological markers is needed.

Aim: To differentiate between COPD and BA using modern immunological methods.

Results: Conducted a comparative study of surface markers of peripheral blood lymphocytes in peripheral blood lymphocytes, expresarse antigens CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95 and membrane immunoglobulins mIgM and mIgG in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and atopic asthma in the acute stage. Shows significant differences in the changes of surface phenotype of lymphocytes in the studied diseases. In addition, in COPD, there is a considerable increase in the content of cytotoxic lymphocytes (CD 4+, CD8+ and 34 %, CD16 + NK cells by more than 33 % of normal) in the blood is not dependent on stage of the disease. It is suggested that the high cytotoxic potential of the immune system is the cause of more damage to the lung tissue, causing the development of pulmonary fibrosis, emphysema and systemic damage in COPD. In patients with ABA during remission of the activity of cytotoxic cells is reduced, and observed the predominance of the processes of activation of apoptosis of lymphocytes (CD95) on their willingness to differentiation and acquisition of late differentiation antigen (HLA-DR). Received various changes in the immune response in patients with ABA and COPD allow a better understanding of the features of chronic inflammation in these diseases.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, immune inflammation of lung tissue and bronchi, cytotoxic lymphocytes

БА — атопическая бронхиальная астма, БА — бронхиальная астма, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких,

Актуальность проблемы

Обструктивные заболевания органов дыхания, такие как бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) развиваются в результате хронического воспаления дыхательных путей с участием различных клеточных элементов, включа-

ющие тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты, а также многочисленных медиаторов воспаления [4]. Тип воспаления и вырабатываемые медиаторы воспаления при этих заболеваниях различны, что определяет паттерн структурных изменений в бронхах и легочной ткани, исход и эффективность медикаментозной терапии. Однако, особенно в период обо-

* Контакты. E-mail: raspopina_nataly@mail.ru. Телефон: +7 (909) 988 34 55

стрения, клиническая картина и данные инструментального обследования при бронхиальной астме и ХОБЛ имеют схожие черты, что создает существенные трудности в дифференциальной диагностике. В настоящее время идет интенсивный поиск новых более информативных и специфических биологических маркеров в том числе и иммунологических показателей, так как, это может дать мощный стимул для развития новых лекарственных препаратов, диагностических, лечебных мероприятий по улучшению здоровья пациентов [2,3,4].

Цель исследования

С помощью современных иммунологических методов обследования выявить особенности иммунного воспаления у больных с атопической бронхиальной астмой (АБА) и ХОБЛ, позволяющих проведение дифференциальной диагностики между этими заболеваниями.

Материалы и методы исследования

Обследовано 110 пациентов, из них 1-ая группа представлена 37 больными ХОБЛ (средний возраст $56,4 \pm 2,8$ лет), 2-ая группа — 49 пациентами с АБА (средний возраст $38 \pm 2,0$ лет), 3-ю контрольную группу составили 24 практически здоровых людей (средний возраст $50 \pm 2,5$ лет).

Методы исследования

Функциональные параметры легких измерялись методом компьютерной спирометрии путем анализа кривой «поток-объем», на спироанализаторе «Custo Vit» (Австрия) у всех обследуемых больных. Для изучения иммунологического статуса, использовался

метод непрямой иммунофлюоресценции для определения содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигенов CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95 и мембранных иммуноглобулинов mIgM и mIgG (5,6,8).

Статистическую обработку полученных результатов для оценки достоверности регистрируемых изменений проводили при большой выборке с помощью критериев Стьюдента, при малой выборке с ненормальным распределением, а также при сравнении попарно связанных вариантов — с применением непараметрического критерия Уилкоксона — Манна — Уитни. Расчеты проводились на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica.

Результаты

В соответствии с целью настоящего исследования у больных оценивали представительство в периферической крови трех основных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и НК-клеток.

Так в результате исследований оказалось, что обострение АБА характеризуется достоверным снижением общего числа Т-лимфоцитов (CD3⁺) в периферической крови. Это снижение происходит как за счет уменьшения хелперно-индукторных лимфоцитов (CD4⁺), так и в результате снижения количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺). Отражением этих изменений является достоверное повышение соотношения CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс) с $1,42 \pm 0,04$ у доноров до $1,65 \pm 0,005$ у больных БА ($p < 0,001$). У больных ХОБЛ, напротив, наблюдалось существенное увеличение содержания в крови всех групп лимфоцитов и особенно цитотоксических, независимо от стадии заболевания ($p < 0,001$).

Таблица 1. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных атопической бронхиальной астмой в зависимости от стадии заболевания (в %)

Популяции лимфоцитов	Маркеры лимфоцитов	Здоровые Доноры n=24	Больные АБА n=49	
			в стадии обострения n=27	в стадии ремиссии n=22
Т-лимфоциты	CD3	$65,20 \pm 0,66$	$56,64 \pm 1,72^{***}$	$50,52 \pm 1,02^{***}$
	CD4	$36,48 \pm 0,95$	$33,42 \pm 0,73^{**}$	$32,96 \pm 0,53^*$
	CD8	$25,90 \pm 0,50$	$20,69 \pm 0,73^{***}$	$18,81 \pm 0,27^{***}$
НК-клетки	CD16	$13,22 \pm 0,43$	$9,73 \pm 0,33^{***}$	$12,41 \pm 0,74$
	CD56	$4,47 \pm 0,09$	$15,58 \pm 1,14^{***}$	$9,57 \pm 0,55^{***}$
В-лимфоциты	CD20	$10,15 \pm 0,16$	$17,44 \pm 0,64^{***}$	$12,40 \pm 0,52$
	CD72	$10,10 \pm 0,39$	$15,67 \pm 0,56^{***}$	$10,18 \pm 0,35$
	mIgM	$5,13 \pm 0,18$	$14,22 \pm 0,32^{***}$	$8,89 \pm 0,26^{**}$
	mIgG	$6,54 \pm 0,48$	$14,17 \pm 0,31^{***}$	$8,94 \pm 0,22^*$

Примечание: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ (по сравнению с донорами)

Таблица 2. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания (в %)

Популяции лимфоцитов	Маркеры лимфоцитов	Здоровые доноры n=24	Больные ХОБЛ n=37	
			в стадии обострения n=22	в стадии ремиссии n=15
Т-лимфоциты	CD3	65,20±0,66	61,65±2,95	52,28±2,26**
	CD4	36,48±0,95	32,60±0,71*	37,86±2,61
	CD8	25,90±0,50	36,23±2,54***	32,92±1,96**
НК-клетки	CD16	13,22±0,43	25,24±3,16***	22,41±1,07***
	CD56	4,47±0,09	22,18±2,13***	17,94±1,99***
В-лимфоциты	CD20	10,15±0,16	26,35±1,92***	11,56±0,61
	CD72	10,10±0,39	18,56±2,34**	10,34±1,40
	mIgM	5,13±0,18	29,14±2,18***	13,13±0,99**
	mIgG	6,54±0,48	21,65±1,15***	12,88±1,60**

Примечание: *-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001 (по сравнению с донорами)

При изучении содержания естественных натуральных киллеров в крови больных АБА было выявлено увеличение количества активированных НК-клеток (CD56⁺-лимфоциты). У больных ХОБЛ наблюдалось выраженное повышение содержания в крови обеих субпопуляций лимфоцитов (p<0,0001).

Исследование содержания В-лимфоцитов в периферической крови больных в стадии обострения, как при АБА, так и при ХОБЛ демонстрирует увеличение всех дифференцированных форм В-лимфоцитов (табл. 1, 2).

Общее содержание В-лимфоцитов (CD20⁺) увеличивается у больных АБА в стадии обострения более чем в 1,5 раза. Количество премированных антигеном В-лимфоцитов (CD72⁺) также повышено и превышает уровень здоровых доноров в 1,5 раза. У больных ХОБЛ повышение содержания этих форм лимфоцитов было еще выше (табл. 1, 2).

В то же время содержание маркеров CD20⁺ и CD72⁺ В-лимфоцитов в крови больных АБА и ХОБЛ в стадии ремиссии практически не отличалось от показателей здоровых людей.

Анализ содержания в периферической крови зрелых В-клеток, несущих поверхностные иммуноглобулины М и G, показал их существенное увеличение, независимо от стадии заболевания в обеих группах больных.

Из представленных результатов следует, что у обследованных больных в стадии обострения имеет место существенное повышение количества В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки, что позволяет говорить об активации В-клеточного звена иммунной системы в целом.

При анализе содержания в крови больных лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены, было показано, что и у больных ХОБЛ, и у больных

АБА наблюдается достоверное повышение содержания в крови CD25⁺ и CD71⁺-лимфоцитов независимо от стадии заболевания. В то же время содержание HLA-DR⁺-лимфоцитов в крови существенно увеличивалось только в стадии обострения. Характерно, что у пациентов ХОБЛ в стадии обострения содержание активированных форм лимфоцитов было существенно выше, чем с АБА.

При АБА независимо от стадии заболевания наблюдается достоверный прирост количества активированных В-лимфоцитов (CD23⁺) по сравнению со здоровыми донорами. При ХОБЛ существенное повышение содержания в крови CD23⁺-лимфоцитов наблюдалось только в стадии обострения заболевания.

У пациентов 1-й и 2-ой групп наблюдалось значимое увеличение в крови содержания лимфоцитов, экспрессирующих рецептор адгезии CD54 (ICAM-1). Это увеличение не зависело от стадии заболевания. В среднем, уровень CD54⁺-лимфоцитов в крови больных АБА был почти в 2 раза выше, чем у больных ХОБЛ.

Количество лимфоцитов, экспрессирующих Fas-антиген, в крови у больных АБА в стадии обострения имеет тенденцию к понижению по сравнению с данными, полученными у доноров. В то же время при АБА в стадии обострения содержание в сыворотке крови CD95⁺-лимфоцитов существенно возрастало. У больных же ХОБЛ, независимо от стадии заболевания, содержание в крови лимфоцитов, экспрессирующих Fas-антиген резко возрастало.

Содержание в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих Fas-лиганд CD178 исследовали только в группах больных с обострением заболевания. Оказалось, что у больных АБА содержание в крови CD178⁺-лимфоцитов было существенно выше, чем у здоровых людей, в то время как у больных ХОБЛ этот показатель был ниже, чем у здоровых доноров в 2 раза.

Для оценки изменений в иммунной системе приоритетное значение имеет не абсолютное количество лимфоцитов, экспрессирующих конкретные маркеры лимфоцитов, а изменения их функциональной активности, сопряженное с соотношением маркеров в популяции. В связи с этим было предложено оценивать соотношения CD25/CD95 и HLA-DR/CD95 [8]. Показано, что при обострении БА соотношение CD25/CD95 увеличено в 2,5 раза по сравнению с соответствующими параметрами здоровых доноров. Соотношение HLA-DR/CD95 в период обострения астмы по сравнению со здоровыми донорами также увеличено, что отражает превышение готовности клеток к приобретению позднего дифференцировочного антигена HLA-DR над готовностью клеток вступать на путь активационного апоптоза

При ремиссии АБА в отличие от периода обострения этого заболевания, иной характер активационных соотношений CD25/CD95 и HLA-DR/CD95. Соотношение CD25/CD95 понижается, что свидетельствует о снижении остроты процесса, а с другой стороны, отражает преобладание повышенной готовности лимфоцитов к индукции Fas-опосредованного апоптоза (CD95) над готовностью лимфоцитов к пролиферации (CD25) (табл.2) При ремиссии АБА нарушение баланса CD95⁺-лимфоцитов и HLA-DR⁺-лимфоцитов проявляется в виде достоверного снижения показателя HLA-DR/CD95 до 1,75±0,01% по сравнению с 3,04±0,33% у здоровых доноров.

У больных ХОБЛ, независимо от стадии заболевания, не наблюдается изменения соотношения CD25/CD95, а соотношение HLA-DR/CD95 было ниже, чем у здоровых людей. Это, по-видимому, связано с высоким содержанием в крови больных ХОБЛ CD95⁺-лимфоцитов, характерным для активации иммунной системы [4,6,8].

Для более полного представления об изменениях активационных антигенов у больных АБА и ХОБЛ полученные результаты представлены в таблице 3.

Сравнительный анализ результатов изучения активационных маркеров лимфоцитов при БА и ХОБЛ позволил выявить, что обострение при обоих заболеваниях приводит к существенному повышению содержания в крови содержания лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены CD23, CD25, CD71 и HLA-DR (табл. 3).

Содержание в крови больных АБА CD23⁺-лимфоцитов, экспрессирующих низкоаффинный рецептор к IgE, оставалось повышенным независимо от стадии заболевания, тогда как у больных ХОБЛ в стадии ремиссии этот показатель практически не отличался от показателя здоровых (табл. 3).

Количество в крови CD54⁺ повышалось независимо от стадии заболевания в обеих группах исследования, однако у больных АБА этот показатель было выше почти в 2 раза (табл. 3). Возможно, более высоко-

Таблица 3. Характеристика активационных маркеров лимфоцитов периферической крови больных atopической бронхиальной астмой и больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания (%)

Маркер активации	Здоровые доноры n=24	Больные АБА n=69		Больные ХОБЛ n=37	
		обострение n=37	ремиссия n=32	обострение n=22	ремиссия n=15
CD23	5,29±0,30	13,26±0,36 ρ<0,001	9,76±0,39 ρ<0,05	17,85±2,53 ρ<0,001	6,38±0,63
CD25	6,04±0,24	15,70±0,37 ρ<0,001	11,83±0,26 ρ<0,01	22,81±2,54 ρ<0,001	12,34±1,35 ρ<0,01
CD71	6,32±0,21	13,11±0,77 ρ<0,001	11,3±0,34 ρ<0,01	22,91±2,26 ρ<0,001	12,38±2,19 ρ<0,01
HLA-DR	11,83±0,30	23,85±0,65 ρ<0,001	12,92±0,29	29,18±0,72 ρ<0,001	11,67±2,15
CD54	5,55±0,33	27,92±1,55 ρ<0,001	26,29±0,69 ρ<0,001	15,91±2,79 ρ<0,001	15,56±2,31 ρ<0,001
CD95	4,42±0,20	3,74±0,68	7,74±0,32 ρ<0,01	15,04±1,06 ρ<0,001	13,64±1,84 ρ<0,01
CD178	9,22±1,04	13,85±1,09 ρ<0,01	---	4,82±2,34 ρ<0,05	---
CD25/CD95	1,43±0,06	3,17±0,45 ρ<0,01	1,20±0,08 ρ<0,05	1,05±0,13	1,00±0,19
HLA-DR/CD95	3,04±0,33	5,23±0,64 ρ<0,01	1,75±0,01 ρ<0,01	1,95±0,14 ρ<0,01	1,14±0,49 ρ<0,01

кое содержание в крови больных АБА лимфоцитов, экспрессирующих молекулу адгезии ICAM-1 связано с особенностями цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой [4,8].

Обсуждение результатов

Иммунный ответ — это физиологическая реакция иммунной системы, направленная на поддержание генетического постоянства организма, то есть гомеостаза, в основе которого лежат пролиферация и дифференцировочные процессы в лимфоцитах [6,9].

Анализ изменений основных популяций лимфоцитов, проведенных в нашем исследовании, позволил выявить, что при АБА как в стадии ремиссии так и при обострении этого заболевания наблюдается снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺) за счет субпопуляций как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов причем содержание последних снижается в большей степени (табл. 1). Напротив, у больных ХОБЛ наблюдается независимое от стадии заболевания существенное увеличение содержания в крови цитотоксических Т-лимфоцитов. Существенное увеличение CD8⁺ возникшее во время обострения сохраняется (хотя и в меньшей степени) и в период клинической ремиссии болезни. Эти данные свидетельствуют о чрезмерной стимуляции Т-клеточного звена иммунной системы при ХОБЛ, что клинически отражает в персистирующем течении болезни [8,9,10,11].

Повышение уровня NK-клеток в период обострения при обструктивных заболеваниях, для которых характерен высокий уровень цитокинов, таких как ИЛ-1 и TNF- α , не вызывает удивления, так как известно, что для контакта с мишенями и их цитотоксическому действию им не нужна антигенспецифическая стимуляция, необходимы вышеобозначенные цитокины, усиливающие пролиферацию NK-клеток [9,11,12]. Как показало наше исследование, у больных ХОБЛ уровень CD56, CD16 резко возрастает при обострении, на 31% CD16, и более чем в 5 раз CD56. Участие этих клеток при обострении АБА значительно скромнее: в 2,5 раз возрос CD56, а уровень CD16 — снизился. Возможно, это связано с тем, что больные с АБА до обострения принимали ИГКС. Однако это требует дополнительного уточнения.

Анализ изменений В-клеточного звена иммунной системы у больных АБА и ХОБЛ показал их односторонненность (табл. 1,2). В стадии ремиссии АБА и ХОБЛ, в отличие от стадии обострения, не наблюдаются достоверных изменений в содержании в периферической крови общего количества В-лимфоцитов (CD20⁺), а также лимфоцитов, экспрессирующих CD72-антигены (табл. 1). В тоже время, в период

обострения отмечалась выраженная активность и увеличение всех исследуемых видов клеток, при этом количество этих клеток при обострении ХОБЛ было значительно более выраженное, чем в других обследуемых нами группах. Например, количество зрелых В-лимфоцитов, начавших синтез антител и экспрессирующих иммуноглобулины на клеточной мембране (mIgM⁺-лимфоциты) увеличивалось при АБА почти в 3 раза, при ХОБЛ же в 6 раз.

Существенное повышение содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные иммуноглобулины позволяет, в свою очередь, утверждать, что у больных АБА и ХОБЛ В-клеточная активация является отражением постоянно поддерживаемого процесса антигенной стимуляции хронического воспаления [8,10,11,13].

Возможно, резкое повышение содержания в периферической крови цитотоксических лимфоцитов при ХОБЛ играет ведущую роль в повреждении легочной ткани и быстром развитии эмфиземы и пневмосклероза у больных ХОБЛ и целого ряда системных проявлений болезни [9, 10,16]. Не исключено, что выявленные нами изменения у больных ХОБЛ связаны с повышением содержания в периферической крови NK-Т-клеток [10,13].

Поскольку проведенный нами количественный анализ иммунологических показателей не отражает полностью механизмов вовлечения иммунной системы в патологический процесс, нами было проведено изучение изменений экспрессии активационных маркеров лимфоцитов, характеризующих функциональное состояние различных звеньев иммунной системы.

Как известно, широкое практическое применение в иммунодиагностике получили маркеры ранней (CD25⁺, CD71⁺) и поздней (HLA-DR, CD95⁺) активации. Для оценки запуска активации лимфоцитов использовали маркер ранней активации — CD25⁺-рецептор для ИЛ-2, обеспечивающий быстрое размножение и последующую дифференцировку наивных Т-клеток до зрелых форм [14,15]. Пролиферативную активность лимфоцитов оценивали по экспрессии рецептора для трансферрина — CD71⁺, опосредующего включение ионов железа в клетки и регулирующего их рост и активацию. Для изучения активации В-клеток выявляли экспрессию антигена CD23⁺ — низкоаффинного рецептора для IgE. Увеличение экспрессии HLA-DR-антигена свидетельствует о включении поздней стадии активации лимфоцитов. Этот маркер несут как В-лимфоциты, так и активированные Т-клетки. CD54⁺ — адгезивный лиганд для лимфоцитов также рассматривается как показатель активации иммунокомпетентных клеток. Величина экспрессии CD95⁺-лимфоцитов отражает готовность лимфоцитов вступить в апоптоз — вклю-

чить механизм программированной клеточной гибели по Fas-зависимому механизму [14,15,16].

Особый интерес представляла оценка низкоаффинного рецептора для IgE — маркер атопии CD23⁺ при ХОБЛ [4,5,9]. Оказалось, что при ХОБЛ в стадию обострения заболевания обнаруживается существенное повышение содержания в крови CD23⁺-лимфоцитов, во время ремиссии их содержание приближалось к уровню в контрольной группе. При подборе пациентов в группу больных ХОБЛ мы не включали больных с наличием атопии. Следовательно, полученные результаты не позволяют считать повышение содержания в крови CD23⁺-лимфоцитов патогномичным только для атопических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, а скорее являются показатели высокой активности воспаления.

В стадию ремиссии у больных АБА и ХОБЛ сохранялось повышенное содержание лимфоцитов, несущих на поверхности ранние активационные антигены CD25⁺ и CD71⁺. Эти изменения можно объяснить тем, что клиническая ремиссия при изученных заболеваниях не сопровождается полной иммунологической ремиссией, и иммунопатологические процессы не нормализуются, при этом более активный уровень этих процессов сохраняется в сыворотке крови больных ХОБЛ (учитывая количество маркеров воспаления CD56⁺ и CD16⁺, по сравнению с уровнем этих клеток при АБА).

Интересные результаты были получены при оценке содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы индукции Fas-зависимого апоптоза CD95⁺ и лиганда к этому рецептору CD178⁺. В исследовании наблюдалось существенное увеличение в крови содержания лимфоцитов, экспрессирующих рецептор адгезии CD54⁺ (ICAM-1), что, по-видимому, отражает повышенную готовность лимфоцитов крови к миграции в ткань и их взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками.

У больных обеих групп при оценке маркеров адгезии выявлено высокое содержание лимфоцитов несущих маркер CD54⁺. В среднем, уровень CD54⁺-лимфоцитов в крови здоровых был почти в 2 раза ниже, чем у больных ХОБЛ и в 5 раз чем у больных с АБА. Столь высокое содержание маркера адгезии говорит о высокой клеточной активности к миграции в очаг повреждения и о наличии самого воспаления, выраженность которого практически не снижается во время уменьшения клинических проявлений болезни. Возможно, более высокое содержание в крови больных АБА лимфоцитов, экспрессирующих молекулу адгезии ICAM-1 связано с особенностями цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой [8,14].

Исследование процессов затухания иммунной реакции мы проводили с помощью маркера поздней

активации CD95⁺ в период обострения и ремиссии и CD178⁺ только при обострении. CD95⁺ экспрессируется на поверхности активизированных Т- и В-лимфоцитов и, при взаимодействии с комплементарным рецептором FasL (CD178⁺), запускает процесс программированной гибели клеток [14,15,17].

При оценке полученных результатов необходимо учитывать, что развитие Fas-индуцированного апоптоза происходит только после взаимодействия Fas-антигена с Fas-лигандом [8,16,17]. Поэтому, несмотря на более высокое содержание CD95⁺-лимфоцитов в крови больных ХОБЛ, по сравнению с обследованными больными бронхиальной астмой, можно предположить, что для ХОБЛ характерен более низкий уровень апоптоза лимфоцитов, чем при астме из-за низкого содержания лимфоцитов экспрессирующих Fas-антиген.

Данные, полученные в исследовании, отражают более высокую активность клеток к вступлению на путь пролиферации и дифференцировки по отношению к готовности к вступлению на путь активационного апоптоза у больных с АБА и совершенно другая картина при ХОБЛ. Но, как известно, только при взаимодействии Fas и FasL-лиганда возможен полноценный апоптоз. В противном случае, он не завершается или существенно замедляется, и иммунное воспаление продолжается, что мы и имеем при исследуемых хронических obstructивных заболеваниях.

Для оценки показателей, позволяющих судить о соотношении процессов пролиферации и готовности к активационному апоптозу, предложены соотношения CD25/CD95 и HLA-DR/CD95. Эти соотношения отражают направление перестройки иммунной системы [11,13,15,17]. В случае с больными АБА мы наблюдаем преобладание процессов активационного апоптоза лимфоцитов (CD95) над их готовностью к их дифференцировке и приобретению позднего дифференцировочного антигена (HLA-DR). По-видимому, для периода ремиссии характерно формирование иммунологической анергии.

Из сопоставления степени повышения CD25/CD95 по сравнению с HLA-DR/CD95 следует, что в ходе обострения АБА процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов преобладают над процессами активационного апоптоза. У больных ХОБЛ не нарушено соотношение CD25/CD95, однако показатель соотношения HLA-DR/CD95 оказался ниже, чем у здоровых людей. По-видимому, это связано с высоким содержанием в крови больных ХОБЛ CD95⁺-лимфоцитов, характерным для активации иммунной системы

Таким образом, можно сделать следующие выводы: изменения в иммунной системе, развивающиеся при ХОБЛ, имеют ряд существенных отличий от измене-

ний, характерных для больных бронхиальной астмой, в первую очередь за счет существенного повышения содержания цитотоксических лимфоцитов в крови. Возможно, именно высокий цитотоксический потенциал иммунной системы и является причиной развития большего повреждения легочной ткани, вызывая развитие пневмосклероза, эмфиземы легких и системных повреждений при ХОБЛ. Несмотря на то, что и для АБА характерно выраженное иммунное воспаление с участие всех групп цитотоксических клеток, в период ремиссии активность их снижается, и мы наблюдаем преобладание процессов активационного апоптоза лимфоцитов (CD95) над их готовностью к дифференцировке и приобретению позднего дифференцировочного антигена (HLA-DR).

Полученные разнонаправленные изменения в иммунном ответе у пациентов с АБА и ХОБЛ позволяют лучше понять особенности хронического воспаления при этих нозологических формах, но для использования этих результатов в качестве дифференциальных критериев или маркеров болезни требуются более масштабные исследования, которые, несомненно, будут полезны и позволят лучше понимать природу воспаления и реакции организма при этих заболеваниях.

A

Список литературы

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2011 report is available on www.goldcopd.com
- Biomarkers and surrogate endpoints: clinical research and applications. Amsterdam: Elsevier Scientific; 2000. 1–7. Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 69: 89–95.
- Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н. Значение биомаркеров при хронической обструктивной болезни легких Пульмонология № 3, 2013, стр. 105–110
- Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н и др. Особенности развития иммунного ответа в процессе развития воспаления при атопии. «Клиническая патофизиология» 2002 г. № 1. с.5–10.
- Abramson M.J., Perret J.L., Dharmage S.C., McDonald V.M., McDonald C.F. Distinguishing adult-onset asthma from COPD: a review and a new approach. // Int. J. Chron. Obstr. Pulmon. Dis.-2014, N9 P.945–962
- Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина 2-е издание. — 2002 — 536 С.
- Распопина Н.А., Шуганов А.Е., Палеев Ф.Н., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н Роль цитотоксических лимфоцитов в воспалении у больных ХОБЛ в стадии обострения и ремиссии. Медицинский альянс. № 1, 2014, 12–16 стр.
- Tsoumakidou M., Tzanakis N., Kiriakou D., Chrysofakis G., Siafakas N.M. Inflammatory cell profiles and T-lymphocyte subsets in chronic obstructive pulmonary disease and severe persistent asthma. // Clin. Exp. Allergy. 2004; 34 (2):234–240
- Culley F.J. Natural killer cells in infection and inflammation of the lung. // Immunology, 2009, 128 (2):151–163
- Rijavec M., Volarevic S., Osolnik K., Korosec P. Natural killer T cell in pulmonary disorders. // Respir. Med., 2011, 105 Suppl 1 S20–5
- Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Макаров А.И. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита. Иммунология-1997.-№ 3. с.4–8
- Robertson M.J., Cameron C. et al. Costimulation of human natural killer cell proliferation: role of accessory cytokines and cell dependent signals. Nat. Immun. 1996–1997; 15(5):213–26
- Bisset L.R., Lung T.L., Kaelin M., Labwig E., Dubs R.W. Reference values for peripheral blood lymphocyte phenotypes applicable to the healthy about population in Switzerland. // Euro J Haematol. — 2004 — V.72, N3, Mar, P.203–212.
- Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н Сравнительная характеристика маркеров Fas-зависимого апоптоза у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ. Российский иммунологический журнал, 2013, т. 7, № 2–3, С. 207
- Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В., Иммунологические проблемы апоптоза М.: Эдиториал УРСС, 2002.
- Harnett M., Ringley K. The role of G-proteins versus protein tyrosine kinesis in the regulation of lymphocyte activation. // Immunol. Today-1992.-V.13 N12.-P.482–486
- Stalder T., Hans S., Erb P. Fas antigen is the major target molecule for CD4+ T-cells-mediated cytotoxicity. // J. Immunol.-1994.-V.152, #3.-P.1127–1133.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Уважаемые коллеги!

Журнал «Архив внутренней медицины» и информационно-образовательный портал для врачей «Эврика» запустили новый сервис для врачей, который объединяет на своих страницах возможности ведущих общественных объединений врачей, кафедр и высокотехнологичную IT программу для обеспечения возможности дистанционного повышения квалификации врачами — образовательный портал.

Образовательный портал — это инновационный профессиональный сервис, ориентированный в первую очередь на врачей первичного звена: терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, врачей смежных специальностей.

Основная цель проекта — предоставить врачам удобный, простой, доступный и качественный способ получать знания, создать единое информационное пространство между врачами, ведущими специалистами и ведущими профессиональными врачебными сообществами.

Обратите внимание, что для доступа к материалам необходима регистрация (бесплатно).

Ждем Вас на нашем образовательном портале по адресу [HYPERLINK «http://medarhive.evrika.ru/»](http://medarhive.evrika.ru/) <http://medarhive.evrika.ru>

Также на портал можно будет перейти по ссылке с официального сайта журнала [HYPERLINK «http://www.medarhive.ru/»](http://www.medarhive.ru/) www.medarhive.ru