

# Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы

Е.Г.Лобанова<sup>1</sup>, Е.П.Калинина<sup>1</sup>, В.В.Кнышова<sup>1</sup>, М.В.Антонюк<sup>1</sup>, Б.И.Гельцер<sup>2</sup>, Ю.К.Денисенко<sup>1</sup>, Т.А.Гвозденко<sup>1</sup>

1 – Владивостокский филиал ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения: 690105, Владивосток, ул. Русская, 73г;

2 – ФГБОУ "Владивостокский государственный университет экономики и сервиса": 690014, Владивосток, ул. Гоголя, 41

## Резюме

Изучено состояние клеточного гуморального иммунитета, уровень эйкозаноидов (ТХВ2 ЛТВ4), про- и противовоспалительных цитокинов (интерферон (IFN)- $\gamma$ , фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкин (IL)-4) у больных с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Выявлены высокий уровень эйкозаноидов, увеличение секреции провоспалительных (TNF- $\alpha$  и IL-4) и снижение продукции противовоспалительного (IFN- $\gamma$ ) цитокинов на фоне дисбаланса клеточного иммунитета с преобладанием В-клеточного звена. Увеличение секреции эйкозаноидов, синтеза оппозиционного IL-4 и снижение продукции цитокинов Th1-типа, сопряженные с увеличением иммуноглобулина Е, указывают на механизмы переключения на Th2-тип иммунного ответа. Выявленные особенности способствуют хронизации воспалительного процесса и развитию бронхиальной обструкции по 1-му и 2-му типам иммунного ответа с привлечением реактивов, цитокинов, эйкозаноидов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, иммунный ответ.

## Regulation of immune response in patients with COPD + asthma phenotype

Е.Г.Лобанова<sup>1</sup>, Е.П.Калинина<sup>1</sup>, В.В.Кнышова<sup>1</sup>, М.В.Антонюк<sup>1</sup>, Б.И.Гельцер<sup>1</sup>, Ю.К.Денисенко<sup>1</sup>, Т.А.Гвозденко<sup>1</sup>

1 – Vladivostok branch of Federal Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation: 73G, Russkaya ul.; Vladivostok, 690105, Russia;

2 – Federal Institution "Vladivostok State University of Economics and Service": 41, Gogolya ul., Vladivostok, 690014, Russia

## Summary

*The aim* of this study was investigation of cellular and humoral immunity and of systemic inflammation in patients with COPD + asthma phenotype. *Methods.* The study involved 115 patients (60 males) including 44 patients with stable COPD stage I–II, 39 patients with mild controlled or partially controlled asthma and 12 patients with COPD + asthma phenotype. Twenty healthy nonsmokers were included as controls. *Results.* Immune disorders in patients with COPD + asthma phenotype included increased numbers of T-helpers, cytotoxic T-lymphocytes and B-lymphocytes and increased IgE level. Increased serum concentrations of TNF- $\alpha$  and IL-4 and decreased IFN- $\gamma$  concentration were also found in these patients. *Conclusion.* Th2-type of the immune response was observed in patients with COPD + asthma phenotype; these findings could underlie persistent inflammation.

**Key words:** bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, immune response.

Коморбидное течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) является одной из важных проблем в пульмонологической практике, однако многие патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты проблемы остаются нерешенными. В основе ХОБЛ и БА лежит хронический воспалительный процесс в бронхиальном дереве, нарушающий целостность эпителиального пласта и обуславливающий запуск бронхоконстрикторных реакций. Однако природа воспаления и механизмы обструкции ХОБЛ и БА заметно различаются. Развитие воспаления при разнообразии клинической симптоматики данных заболеваний во многом определяется состоянием иммунной системы [1, 2]. Известно, что при БА воспаление эозинофильного характера и контролируется CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами [3, 4]. Нарушения функции внешнего дыхания – эпизодические и реверсируемые. При

ХОБЛ в воспаление вовлекаются нейтрофилы, макрофаги и CD8<sup>+</sup>-лимфоциты. Важная особенность ХОБЛ – это прогрессирующая легочная обструкция на фоне ремоделирования дыхательных путей [4, 5]. Несмотря на различия в механизмах развития БА и ХОБЛ, эти заболевания имеют некоторые общие черты в клинических проявлениях, подходах к профилактике и лечению [6].

Осмысливая механизмы присоединения ХОБЛ и БА, нельзя игнорировать факт, что при сочетании 2 заболеваний возможна суммация патогенетических процессов с явлениями взаимного отягощения. В настоящее время делаются только первые попытки изучения этой проблемы. Нерешенным остается и вопрос о клинико-лабораторных особенностях сравниваемых заболеваний в патогенетическом и прикладном – дифференциально-диагностическом аспектах. Все это создает известные трудности

в практической работе даже для хорошо информированного специалиста.

Целью исследования явилось изучение состояния клеточного, гуморального иммунитета, медиаторов воспаления при ХОБЛ, БА и их сочетании, установление особенностей регуляции иммунного ответа у больных с коморбидным течением ХОБЛ и БА.

## Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациенты ( $n = 115$ : 60 мужчин и 55 женщин): с ХОБЛ I и II спирометрического класса стабильного течения ( $n = 44$ ); с БА легкой степени контролируемого и частично контролируемого течения ( $n = 39$ ); с коморбидным течением ХОБЛ I и II спирометрического класса и БА легкой степени контролируемого и частично контролируемого течения ( $n = 12$ ). Контрольную группу составили некурящие и никогда не курившие здоровые добровольцы ( $n = 20$ : 6 мужчин и 14 женщин) без отягощенного аллергического анамнеза. Обследование пациентов проводилось после подписания информированного согласия и в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2008).

Заболевания диагностировались на основании данных анамнеза, объективного осмотра, пикфлоуметрии, спирометрии с выполнением бронхолитического теста с помощью спирографа (*Fukuda*, Япония) и лабораторного исследования. ХОБЛ диагностировалась согласно Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2011): диагностика, лечение и профилактика ХОБЛ, диагноз БА выставлялся на основании Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, 2011) [7, 8]. Для оценки вариабельности бронхообструкции проводился стандартный бронходилатационный тест: увеличение значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на 15 % свидетельствовало об обратимости бронхообструкции. Для оценки симптомов основного заболевания проводилось анкетирование с помощью валидизированных опросников: для оценки выраженности одышки — модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета *Modified British Medical Research Council* (mMRC); для оценки уровня контроля над БА — тест *Asthma Control Questionnaire* (ACQ-5); для оценки влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациента и статус его здоровья — тест *COPD Assessment Test* (CAT). Критерии включения в исследование — отсутствие симптомов обострения ХОБЛ и БА в течение последних 2 мес. Критериями исключения являлись наличие профессиональных заболеваний бронхолегочной системы, сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) и их осложнений, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, острых патологических состояний и обострений хронических болезней.

Активность воспалительного процесса оценивалась по состоянию клеточного (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>,

CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, HLA-DR) и гуморального (общего иммуноглобулина (Ig) E) звена иммунитета. Параметры клеточного иммунитета определялись методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора BD *Multitest 6-color* TBNK (*Becton Dickinson*, США). Уровень общего IgE в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом с использованием набора фирмы "ХемаМедика" (Россия). Цитокиновый профиль оценивался по уровню про- и противовоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкина (IL)-4, интерферона (IFN)- $\gamma$ , определяемых методом проточной цитометрии с помощью тест-системы фирмы *Genzyme diagnostics*, Cambridge, MA, *Duoset system* (США) на цитометре *Facsanto II* (BD *Biosciences*, США). Секретция оксипинов определялась по уровню их стабильных метаболитов — тромбоксана В2 (ТХВ2) и лейкотриена В4 (ЛТВ4). Для выделения эйкозаноидов в сыворотки крови использовались мини-колонок (*Minicolumns for Sample Preparation*, USA), количественный уровень определялся иммуноферментным методом (тест-системы *Amersham Biosciences UK*, *Biotrak EIA system*, Великобритания). Измерение проводилось в плоскодонных 96-луночных планшетах на спектрофотометре *Biotek Power Wave* (США). Полученные данные обрабатывались с использованием прикладной программы *Statistica*, версия 6,1 (серия 1203С для *Windows*). Результаты статистической обработки представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Статистическая значимость различий между группами оценивалась с помощью критерия Манна–Уитни.

## Результаты и обсуждение

Среди пациентов с ХОБЛ ( $n = 44$ ) 32 (72,7 %) — мужчины. Клиническая характеристика участников исследования представлена в табл. 1. Согласно критериям GOLD (2011) [1], у 27 (61,4 %) больных установлена ХОБЛ I спирометрического класса, у 17 (38,6 %) — II. Дыхательная недостаточность I и II степени установлена у 25 (56,8 %) и 8 (18,2 %) больных соответственно. Среди пациентов с ХОБЛ 28 (63,6 %) курящих. Индекс курения (ИК) у больных ХОБЛ I спирометрического класса составил 24,4 пачко-лет, II спирометрического класса — 28,6 пачко-лет.

Среди пациентов с БА ( $n = 39$ ) 23 (59 %) — женщины. При верификации диагноза у 15 (38,5 %) пациентов установлена интермиттирующая БА, у 24 (61,5 %) — персистирующая БА легкой степени с контролируемым и частично контролируемым течением. Курение отмечено у 13 (33,3 %) участников исследования (ИК — 0,35 пачко-лет). Наличие сенсibilизации к бытовым, пищевым, пыльцевым аллергенам установлено у 32 (82 %) пациентов, наследственная отягощенность — у 9 (23,1 %). Коморбидное течение ХОБЛ и БА отмечено у 6 (50 %) мужчин и 6 (50 %) женщин. У всех пациентов этой группы установлены ХОБЛ II спирометрического класса и персистирующая БА легкой степени с частично контроли-

Таблица 1  
Клинико-функциональная характеристика пациентов, включенных в исследование  
Table 1  
Clinical and functional characteristics of participants

| Показатель  | Спирометрический класс ХОБЛ |               | БА           | ХОБЛ<br>в сочетании с БА | Контрольная<br>группа |
|---|-----------------------------|---------------|--------------|--------------------------|-----------------------|
|   | I                           | II            |              |                          |                       |
| Возраст, годы   | 58,40 ± 2,34                | 62,7 ± 1,5    | 42,60 ± 2,38 | 64,30 ± 1,53             | 32,80 ± 8,32          |
| Пол, муж. / жен.  | 19 / 8                      | 13 / 4        | 16 / 23      | 6 / 6                    | 6 / 14                |
| Статус курения, курильщики / бывшие курильщики                          | 9 / 3                       | 14 / 2        | 13 / 24      | 2 / 10                   | 0 / 0                 |
| ИК, пачко-лет   | 24,40 ± 6,78                | 28,60 ± 7,87  | 0,35 ± 0,2   | 16,30 ± 5,73             | 0                     |
| Индекс массы тела, кг / м <sup>2</sup>                                  | 20,80 ± 1,88                | 21,70 ± 1,48  | 28,9 ± 3,24  | 26,90 ± 2,06             | 26,10 ± 2,21          |
| Пиковая скорость выдоха, %  | 97,02 ± 3,43                | 103,45 ± 2,79 | 96,76 ± 8,72 | 82,50 ± 6,75             | 110,77 ± 6,11         |
| ОФВ <sub>1</sub> , % долж.  | 96,68 ± 3,98                | 87,60 ± 2,88  | 95,56 ± 7,62 | 81,72 ± 6,98             | 105,10 ± 3,05         |
| ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %  | 60,22 ± 2,18                | 56,70 ± 2,47  | 74,53 ± 5,33 | 63,50 ± 4,48             | 81,56 ± 3,05          |
| Прирост ОФВ <sub>1</sub> после ингаляции бронхолитическим препаратом, % | 9,80 ± 2,34                 | 6,70 ± 2,67   | 16,20 ± 3,46 | 12,80 ± 2,76             | 0                     |
| Одышка по шкале mMRC, баллы   | 1,00 ± 0,68                 | 6,80 ± 0,88   | –            | 0,50 ± 0,06              | 0                     |
| Влияние ХОБЛ на здоровье пациента по CAT, баллы                         | 4,40 ± 0,98                 | 8,40 ± 1,06   | –            | 10,30 ± 2,14             | 0                     |
| Уровень контроля над БА по тесту ACQ-5, баллы                           | –                           | –             | 0,63 ± 0,02  | 0,83 ± 0,06              | 0                     |

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

руемым течением. Курильщиками были 2 (16,7 %) пациента (ИК – 16,3 пачко-лет). Наличие сенсibilизации к аллергенам прослеживалось у 8 (66,7 %), наследственная отягощенность – у 7 (58,3 %) больных.

Установлено, что в стадии ремиссии заболевания органов дыхания по сравнению с группой контроля сохраняются выраженные изменения в состоянии клеточного иммунитета. По результатам сравнительного анализа субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) показано, что относительное количество клеток у больных ХОБЛ достоверно выше по сравнению с контрольной группой и группой больных БА и сочетанной ХОБЛ с БА ( $p_{1-2} = 0,000001$ ;  $p_{2-3} = 0,000010$ ;  $p_{2-4} = 0,001279$  соответственно), а также значимое увеличение абсолютного количества CD3<sup>+</sup>-клеток ( $p_{1-2} = 0,000002$ ;  $p_{2-3} = 0,00001$ ;  $p_{2-4} = 0,000127$  соответственно) (табл. 2). Повышение общей популяции Т-лимфоцитов при ХОБЛ происходит за счет увеличения пула CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Выявлено достоверное повышение абсолютного количества CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой, больными БА и сочетанной ХОБЛ с БА ( $p_{2-3} = 0,000001$ ;  $p_{2-3} = 0,00001$ ;  $p_{2-4} = 0,0000132$  соответственно). Содержание лимфоцитов с цитотоксической функцией (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) по абсолютным показателям преобладало у больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля и больными БА ( $p_{1-2} = 0,00044$ ;  $p_{2-3} = 0,00001$  соответственно), что отразилось на повышении иммунорегуляторного индекса (CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup>) до значения 2,4 у. е. ( $p_{2-3} = 0,008355$ ;  $p_{2-3} = 0,00003$ ;  $p_{2-4} = 0,0000132$  соответственно). У пациентов с ХОБЛ содержание В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) имело тенденцию к снижению по сравнению с группой контроля, а также наряду с изменениями в Т-клеточном звене иммунитета были установлены нарушения иммунорегуляторных субстанций – повышение в сыворотке крови уровня про-

воспалительного цитокина TNF- $\alpha$  до 48,51 пг / мл и IFN- $\gamma$  до 78,69 пг / мл ( $p_{1-2} = 0,000004$ ). Отмечено снижение уровня противовоспалительного цитокина IL-4 до 43,95 пг / мл у пациентов с ХОБЛ по сравнению с другими группами ( $p_{1-2} = 0,000034$ ;  $p_{2-3} = 0,000001$ ;  $p_{2-4} = 0,0000132$  соответственно). Наблюдалось повышение уровня ЛТВ4 в сыворотке крови до 18,00 пг / мл ( $p_{1-2} = 0,000282$ ), а TXB2 – до 31,36 пг / мл ( $p_{1-2} = 0,000004$ ) по сравнению с контрольной группой. Таким образом, для больных ХОБЛ характерна активация Т-клеточного звена иммунной системы, угнетение В-клеток, активный эндогенный интерферогенез и высокие уровни эйкозаноидов. Полученные данные свидетельствуют о нарушениях в иммунной системе по Th1-типу иммунного ответа, формирующих персистирующее воспаление.

При анализе иммунологических показателей во всех звеньях иммунной системы больных БА выявлены нарушения различного характера (см. табл. 2).

У всех обследуемых с БА отмечено снижение CD3<sup>+</sup>-клеток как в относительных ( $p_{1-3} = 0,00015$ ;  $p_{2-3} = 0,00001$ ), так и в абсолютных показателях ( $p_{2-3} = 0,00001$ ;  $p_{3-4} = 0,00016$ ) по сравнению с группой пациентов с ХОБЛ и сочетанной патологией ХОБЛ + БА. Полученные результаты свидетельствуют о персистирующем воспалении в организме больных БА даже при отсутствии контакта с причинно-значимым аллергеном. Абсолютные значения пула CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-клеток у пациентов с БА не имели достоверных различий с контрольной группой, но таковые установлены с группами больных ХОБЛ и сочетанной патологией ( $p_{2-3} = 0,00001$ ;  $p_{3-4} = 0,000165$  соответственно). Абсолютные значения цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) у больных БА были снижены и достоверно значимы по сравнению с группами ХОБЛ и сочетанной патологии ХОБЛ + БА ( $p_{2-3} = 0,00001$ ;  $p_{3-4} = 0,000162$  соответственно).

Таблица 2

**Показатели иммунного статуса у пациентов с ХОБЛ, БА и сочетанной патологией ХОБЛ + БА**

Table 2

**Immune parameters in patients with COPD, asthma and COPD + asthma**

| Показатель                                  | Контроль, n = 20<br>(1-я группа) | ХОБЛ, n = 44<br>(2-я группа)                      | БА, n = 39<br>(3-я группа)   | БА + ХОБЛ, n = 12<br>(4-я группа)  |
|---|----------------------------------|---|--|--|
| Лейкоциты, г / л                            | 5,66 (4,75–7,25)                 | 7,90 (7,40–8,30)<br>$p_{1-2} = 0,000005$          | 5,57 (5,40–5,80)<br>$p_{2-3} = 0,00001$                                | 6,24 (5,90–6,40)<br>$p_{2-4} = 0,000123$   |
| Лимфоциты, n (%)                            | 31,09 (27,15–32,55)              | 29,30 (29,00–30,00)                               | 31,92 (30,60–33,10)  | 36,33 (34,40–38,80)<br>$p_{1-4} = 0,000638$<br>$p_{2-4} = 0,000118$<br>$p_{3-4} = 0,012776$      |
|   | 1727,73 (1331,90–2034,50)        | 2313,89 (2227,40–2407,00)<br>$p_{1-2} = 0,000133$ | 1776,05 (1722,60–1820,00)<br>$p_{2-3} = 0,00001$                       | 2269,18 (2029,60–2483,20)<br>$p_{1-4} = 0,005927$<br>$p_{3-4} = 0,00016$                         |
| CD3 <sup>+</sup> , n (%)                    | 70,62 (66,71–72,40)              | 84,62 (80,73–88,83)<br>$p_{1-2} = 0,000001$       | 63,25 (59,18–67,06)<br>$p_{1-3} = 0,00015$<br>$p_{2-3} = 0,00001$      | 70,46 (62,00–79,39)<br>$p_{2-4} = 0,001279$  |
|   | 1217,72 (960,13–1495,18)         | 1956,25 (1836,80–2010,58)                         | 1122,72 (1088,11–1189,37)  | 1584,06 (1539,58–1611,29)<br>$p_{1-4} = 0,000913$<br>$p_{2-4} = 0,00127$<br>$p_{3-4} = 0,000160$ |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , n (%)   | 44,47 (41,42–47,31)              | 60,14 (58,00–61,04)<br>$p_{1-2} = 0,000001$       | 40,78 (39,80–42,00)<br>$p_{2-3} = 0,00001$                             | 40,81 (39,32–41,41)<br>$p_{2-4} = 0,000129$  |
|   | 763,13 (634,98–960,84)           | 1385,75 (1334,81–1432,19)                         | 723,47 (709,80–736,09)   | 926,16 (840,46–993,28)<br>$p_{1-4} = 0,000913$<br>$p_{2-4} = 0,000132$<br>$p_{3-4} = 0,000165$   |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , n (%)   | 24,65 (21,86–26,01)              | 25,22 (24,65–26,60)<br>$p_{1-2} = 0,000001$       | 18,99 (18,58–19,40)<br>$p_{1-3} = 0,000034$<br>$p_{2-3} = 0,00001$     | 27,24 (26,20–27,92)<br>$p_{1-4} = 0,00524$<br>$p_{2-4} = 0,008429$<br>$p_{3-4} = 0,00015$        |
|   | 426,83 (304,92–502,63)           | 582,83 (539,84–621,88)<br>$p_{1-2} = 0,00044$     | 336,99 (327,71–343,53)<br>$p_{2-3} = 0,00001$                          | 617,56 (565,04–673,18)<br>$p_{1-4} = 0,001686$<br>$p_{3-4} = 0,000162$                           |
| CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> , y. e. | 2,01 (1,44–2,40)                 | 2,40 (2,32–2,46)<br>$p_{1-2} = 0,008355$          | 2,15 (2,11–2,17)<br>$p_{2-3} = 0,00003$                                | 1,50 (1,44–1,51)<br>$p_{1-4} = 0,000132$<br>$p_{3-4} = 0,000164$                                 |
| CD19 <sup>+</sup> , n (%)                   | 12,00 (9,22–14,78)               | 10,31 (9,22–11,10)                                | 20,26 (19,36–20,83)<br>$p_{1-3} = 0,00001$<br>$p_{2-3} = 0,000001$     | 19,04 (17,69–20,650)<br>$p_{1-4} = 0,000049$<br>$p_{2-4} = 0,000128$                             |
|   | 203,33 (159,45–258,77)           | 237,87 (212,94–242,70)                            | 359,91 (340,66–385,92)<br>$p_{1-3} = 0,000001$<br>$p_{2-3} = 0,000016$ | 433,25 (376,49–496,64)<br>$p_{1-4} = 0,000028$<br>$p_{2-4} = 0,000131$                           |
| CD19 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , n (%) | 15,09 (10,95–18,27)              | 14,08 (13,03–15,03)                               | 12,07 (11,00–12,68)<br>$p_{2-3} = 0,003241$                            | 19,05 (18,22–20,04)<br>$p_{1-4} = 0,00168$<br>$p_{2-4} = 0,000173$<br>$p_{3-4} = 0,000163$       |
|   | 257,86 (209,69–328,41)           | 328,75 (301,981–349,13)<br>$p_{1-2} = 0,002692$   | 215,12 (189,73–220,99)<br>$p_{2-3} = 0,000037$                         | 432,41 (394,35–472,85)<br>$p_{1-4} = 0,000049$<br>$p_{2-4} = 0,000641$<br>$p_{3-4} = 0,000166$   |
| TNF- $\alpha$ , пг / мл                     | 18,32 (13,49–22,11)              | 48,51 (46,80–50,45)<br>$p_{1-2} = 0,000004$       | 40,29 (36,80–45,61)<br>$p_{1-3} = 0,000001$<br>$p_{2-3} = 0,000154$    | 48,24 (43,78–52,84)<br>$p_{1-4} = 0,000029$<br>$p_{3-4} = 0,009131$                              |
| IFN- $\gamma$ , пг / мл                     | 59,17 (54,61–63,45)              | 78,69 (71,33–86,07)<br>$p_{1-2} = 0,000004$       | 26,99 (24,70–29,38)<br>$p_{1-3} = 0,00001$<br>$p_{2-3} = 0,000001$     | 47,93 (46,13–49,45)<br>$p_{1-4} = 0,000154$<br>$p_{2-4} = 0,000132$<br>$p_{3-4} = 0,000166$      |



|               |                        |                        |  |  |
|---------------|------------------------|------------------------|--|--|
| IL-4, пг / мл | 56,41 (53,34–59,47)    | 43,95 (41,58–47,09)    | 90,42 (84,25–94,25)                          | 81,70 (74,55–87,35)  |
|               |                        | $p_{1-2} = 0,000034$   | $p_{1-3} = 0,00001$<br>$p_{2-3} = 0,000001$  | $p_{1-4} = 0,000029$<br>$p_{2-4} = 0,000132$                         |
| IgE, пг / мл  | 184,75 (160,00–215,00) | 200,04 (159,50–233,20) | 515,92 (437,00–581,00)                       | 569,25 (499,40–619,30)   |
|               |                        |                        | $p_{1-3} = 0,000001$<br>$p_{2-3} = 0,00001$  | $p_{1-4} = 0,000029$<br>$p_{2-4} = 0,000132$                         |
| ЛТВ4, пг / мл | 10,35 (8,00–12,50)     | 18,00 (14,00–18,00)    | 50,53 (37,00–56,00)                          | 86,75 (84,00–89,00)  |
|               |                        | $p_{1-2} = 0,000282$   | $p_{1-3} = 0,000017$<br>$p_{2-3} = 0,001055$ | $p_{1-4} = 0,000029$<br>$p_{2-4} = 0,000132$<br>$p_{3-4} = 0,002085$ |
| ТХВ2, пг / мл | 15,87 (15,00–17,50)    | 31,36 (31,00–32,00)    | 34,77 (34,00–36,00)                          | 22,00 (19,00–24,50)  |
|               |                        | $p_{1-2} = 0,000004$   | $p_{1-3} = 0,000001$<br>$p_{2-3} = 0,000682$ | $p_{1-4} = 0,000090$<br>$p_{2-4} = 0,000132$<br>$p_{3-4} = 0,000509$ |

Иммунорегуляторный индекс ( $CD4^+ / CD8^+$ ) у пациентов с БА не превышал 2,15 у. е. Содержание В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ) у больных БА было повышено по сравнению с группами контроля ( $p_{1-3} = 0,000010$ ) и ХОБЛ ( $p_{2-3} = 0,000001$ ), что свидетельствует об активации гуморального звена иммунной системы, которое поддерживается высокой экспрессией IgE ( $p_{1-3} = 0,000001$ ;  $p_{2-3} = 0,00001$  соответственно) и характеризует наличие аллергического воспаления.

При исследовании цитокинового профиля у больных БА выявлены высокие значения  $TNF-\alpha$  до 40,29 пг / мл ( $p_{1-3} = 0,000001$ ;  $p_{2-3} = 0,000154$ ;  $p_{3-4} = 0,009131$  соответственно) и IL-4 до 90,42 пг / мл ( $p_{1-3} = 0,000010$ ;  $p_{2-3} = 0,000001$  соответственно) и низкий уровень IFN- $\gamma$  до 26,99 пг / мл ( $p_{1-3} = 0,000010$ ;  $p_{2-3} = 0,000001$ ;  $p_{3-4} = 0,000166$  соответственно). Отмечалось повышение значений ЛТВ4 в сыворотке крови до 50,53 пг / мл ( $p_{1-3} = 0,000017$ ;  $p_{2-3} = 0,001055$  соответственно) и ТХВ2 – до 34,77 пг / мл ( $p_{1-3} = 0,000001$ ;  $p_{2-3} = 0,000682$ ;  $p_{3-4} = 0,000509$  соответственно).

У пациентов с БА в стадии клинической ремиссии наблюдалось угнетение Т-клеточного звена иммунитета и продукции IFN- $\gamma$ , повышение вазоактивных медиаторов – эйкозаноидов (ЛТВ4, ТХВ2) и цитокинов ( $TNF-\alpha$ , IL-4), свидетельствующих о сохранении воспалительного процесса за счет активации Th2-типа иммунного ответа.

При обследовании иммунологических показателей у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ + БА выявлен незначительный лимфоцитоз ( $p_{1-4} = 0,000638$ ;  $p_{2-4} = 0,000118$ ;  $p_{3-4} = 0,012776$  соответственно); повышение абсолютных значений Т-хелперов ( $p_{1-4} = 0,000913$ ;  $p_{3-4} = 0,000165$  соответственно) и содержание цитотоксических Т-лимфоцитов как относительное ( $p_{1-4} = 0,005240$ ;  $p_{2-4} = 0,008429$ ;  $p_{3-4} = 0,000150$  соответственно), так и абсолютное ( $p_{1-4} = 0,001686$ ;  $p_{3-4} = 0,000162$  соответственно), а также повышенное содержание относительных ( $p_{1-4} = 0,000049$ ;  $p_{2-4} = 0,000128$  соответственно) и абсолютных ( $p_{1-4} = 0,000028$ ;  $p_{2-4} = 0,000131$  соответственно) значений В-лимфоцитов на фоне высоких значений общего IgE ( $p_{1-4} = 0,000029$ ;  $p_{2-4} = 0,00012$  соответственно). Наряду с изменениями клеточного звена иммунитета у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ + БА были установлены нарушения

цитокинового профиля, о чем свидетельствовало повышенное содержание в сыворотке крови  $TNF-\alpha$  ( $p_{1-4} = 0,000029$ ;  $p_{3-4} = 0,009131$  соответственно), IL-4 ( $p_{1-4} = 0,000029$ ;  $p_{3-4} = 0,009132$  соответственно) и умеренное угнетение продукции IFN- $\gamma$  ( $p_{1-4} = 0,000154$ ;  $p_{2-4} = 0,000132$  соответственно). Содержание ЛТВ4 в сыворотке крови у больных с сочетанной патологией ХОБЛ + БА имело максимальные значения до 86,75 пг / мл ( $p_{1-4} = 0,000029$ ;  $p_{2-4} = 0,000132$ ;  $p_{3-4} = 0,002085$  соответственно), а ТХВ2 было выше, чем в контрольной группе ( $p_{1-4} = 0,000090$ ), но значительно ниже, чем у больных ХОБЛ ( $p_{2-4} = 0,000132$ ) и БА ( $p_{3-4} = 0,000509$ ).

Таким образом, для сочетанной патологии характерна повышенная активность Т- и В-клеточного звена иммунной системы, высокое содержание про- и противовоспалительных цитокинов, а также повышенный уровень ЛТВ4.

## Заключение

По результатам клинко-иммунологического исследования показано, что в основе коморбидного течения ХОБЛ и БА лежит дальнейшее усиление процесса воспаления, присутствующего и в стабильном состоянии. У больных с сочетанной патологией при практически неизменном уровне общей популяции  $CD3^+$  отмечается снижение уровня клеток с Т-хелперной активностью и компенсаторное увеличение содержания цитотоксических Т-лимфоцитов, что приводит к резкому дисбалансу клеточного звена иммунной системы и снижению иммунорегуляторного индекса до 1,5 у. е. Увеличение уровня В-лимфоцитов свидетельствует об активации гуморального звена иммунной системы при аллергическом воспалении. При сравнении показателей  $CD19^+CD56^+$ -клеток выявлены их низкие значения у пациентов с БА и высокие – у больных с сочетанной патологией, что указывает на весомую роль НК-клеток в патогенезе ХОБЛ и при формировании механизмов поддержания хронического воспаления при БА. Высокий уровень содержания эйкозаноидов в сыворотке крови, низкая продукция цитокинов Th1-типа (IFN- $\gamma$ ) и высокий синтез оппозиционного IL-4, сопоставимые с повышенной продукцией IgE, свидетельствуют

об активном включении механизмов переключения на Th2-хелперы.

Таким образом, воспалительные процессы развиваются по 1-му и 2-му типам иммунного ответа с привлечением реактинов, цитокинов, эйкозаноидов и превращаются в основную движущую силу патологического процесса при сочетании ХОБЛ и БА. Возможно, данный факт обусловлен запуском феномена системного повреждения, генерализацией базисных механизмов воспаления и потерей этими механизмами своей протективной роли (локализация факторов повреждения) [5]. Требуется более тщательная диагностическая тактика, а также расширение иммунологических методов обследования в группе пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и БА.

## Литература

1. Калинина Е.П., Лобанова Е.Г. Особенности цитокинового профиля у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинская иммунология*. 2012; 14 (6): 501–506.
2. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме. *Пульмонология*. 2010; 4: 96–102.
3. Антонович Ж.В., Царев В.П., Гончарова Н.В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012; 4: 35–44.
4. Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э. и др. Субпопуляции Т-регуляторных клеток при бронхиальной астме и гетерогенных фенотипах хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 1: 48–54.
5. Калинина Е.П., Лобанова Е.Г. Диагностический критерий прогрессирования хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень СО РАМН*. 2010; 1 (141): 5–8.
6. Barnes P.J. Mechanisms in COPD: Differences from asthma. *Chest*. 2000; 117: 10–14.
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 года). Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: *Российское респираторное общество*; 2012.
6. Barnes P.J. Mechanisms in COPD: Differences from asthma. *Chest*. 2000; 117: 10–14.
7. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2011. Translated from English. Belevskiy A.S., ed. Moscow: *Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo*; 2012 (in Russian).

Received September 03, 2014

UDC [616.24-036.12-06:616.248]-092

## Информация об авторах

Лобанова Елена Григорьевна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 2-788-201; e-mail: isachenko1@yandex.ru  
 Калинина Елена Петровна – д. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 2-788-201; e-mail: kalinina72@yandex.ru  
 Кнышова Вера Васильевна – к. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокского филиала ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 2-788-201; e-mail: veramix@mail.ru  
 Антонюк Марина Владимировна – д. м. н., профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 2-788-201; e-mail: antonyukm@mail.ru  
 Гельцер Борис Израйлевич – д. м. н., профессор, советник ректора и руководитель научно-образовательного клинического центра ФГБОУ "Владивостокский государственный университет экономики и сервиса"; тел.: (423) 240-42-28; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru  
 Денисенко Юлия Константиновна – д. б. н., зав. лабораторией биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 2-788-201; e-mail: karaman@inbox.ru  
 Гвозденко Татьяна Александровна – д. м. н., директор Владивостокского филиала ФГБУ "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 2-788-201; e-mail: vfdnz@mail.ru

## Author information

Lobanova Elena Grigor'evna, PhD, Researcher of Laboratory of Biomedical Investigations, Vladivostok branch of Federal State Budget institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 2-788-201; e-mail: isachenko1@yandex.ru  
 Kalinina Elena Petrovna, MD, Senior Researcher of Rehabilitation Laboratory, Vladivostok branch of Federal State Budget institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 2-788-201; e-mail: kalinina72@yandex.ru  
 Knyshova Vera Vasil'evna, PhD, Senior Researcher of Rehabilitation Laboratory, Vladivostok branch of Federal State Budget institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 2-788-201; e-mail: veramix@mail.ru  
 Antonyuk Marina Vladimirovna, MD, Professor, Head of Rehabilitation Laboratory, Vladivostok branch of Federal State Budget institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 2-788-201; e-mail: antonyukm@mail.ru  
 Gel'tser Boris Izraylevich, MD, Professor, Rector Adviser, Chief of Scientific and Educational Clinical Center, Federal State Budget Educational Institution "Vladivostok State University of Economics and Service"; tel.: (423) 240-42-28; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru  
 Denisenko Yuliya Konstantinovna, MD in Biology, Head of Laboratory of Biomedical Investigations, Vladivostok branch of Federal State Budget institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 2-788-201; e-mail: karaman@inbox.ru  
 Gvozdenko Tat'yana Aleksandrovna, MD, Director of Vladivostok branch of Federal State Budget institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology", Northern Department of Russian Academy of Medical Science; Scientific Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 2-788-201; e-mail: vfdnz@mail.ru