

Н.А.Порахонько, И.М.Лаптева

Патогенетические особенности хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы

ГУ "РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии": 220035, Республика Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 157

N.A.Porakhonko, I.M.Lapteva

Pathogenic features of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, cytokines, inflammation, bronchial obstruction.**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, цитокины, воспаление, бронхиальная обструкция.

Как для бронхиальной астмы (БА), так и для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характерна бронхиальная обструкция, которая является изменчивой и обратимой при БА и, напротив, прогрессирующей, необратимой или же, в редких случаях, частично обратимой после применения бронхолитиков при ХОБЛ. Компонентами обструкции при ХОБЛ являются: хронический мукозит с элементами фиброза в результате длительного воздействия воздушных поллютантов, преимущественно на уровне дистальных бронхов; деструкция альвеолярных перегородок, ведущая к эмфиземе и к спадению бронхиол на выдохе за счет утраты эластической натягивающей силы перегородок; гиперсекреция слизи с обструкцией просвета. Обструкция при БА возникает за счет воспалительного бронхоспазма с отеком слизистой и плазменным экссудатом в просвете. Хроническое воспаление респираторного тракта при данных патологиях опосредуется через избыточную экспрессию разнообразных воспалительных протеинов — цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, воспалительных энзимов и клеточных рецепторов. Течение данных заболеваний характеризуется похожими периодами обострений, когда интенсивность воспаления представляется более выраженной. Клиническая близость данных нозологических форм подтолкнула научную мысль в 1960 г. на развитие так называемой "голландской гипотезы", объединяющей БА и ХОБЛ в одну общую патологию. В то же время ей противостояла "британская гипотеза", которая разделяла эти нозологические формы; академические споры продолжаются и в настоящее время [1–3].

Несмотря на некоторую клиническую схожесть, между БА и ХОБЛ имеются значительные патогенетические различия в самом паттерне воспаления и в терапевтическом эффекте кортикостероидов. Данные заболевания представлены различными клиническими фенотипами.

Так, существуют аллергическая, неаллергическая и смешанная формы БА с разными степенями тяжести. Неаллергическая форма чаще имеет тяже-

лое течение, сопровождающееся ремоделированием бронхиального дерева, и у 5 % таких больных контроль заболевания затруднен [3]. В клиническом аспекте ХОБЛ развивается как хронический бронхит с обструкцией (бронхитический тип) или как эмфизема с альвеолярной деструкцией (эмфизематозный тип).

При БА воспаление локализуется главным образом в средних и крупных бронхах. Однако для тяжелой формы заболевания в связи с генерализацией процесса характерно также поражение мелких бронхов без вовлечения легочной паренхимы. При ХОБЛ воспаление персистирует в основном в мелких бронхах и легочной паренхиме, но не исключено также вовлечение и крупных бронхов. Такое различие в локализации патологического процесса может быть частично обусловлено реакцией на размер ингалируемых раздражающих частиц: аллергенов при БА и частиц табачного дыма при ХОБЛ [3, 4].

При гистопатологическом исследовании бронхиальной биопсии от больных БА обнаруживается инфильтрация бронхов эозинофилами, активированными тучными клетками и Th2-лимфоцитами (Th2 — Т-хелперные клетки II типа). К структурным изменениям при тяжелой форме данной патологии относят субэпителиальный фиброз в виде коллагеновых отложений под эпителием бронхов, который описывается как утолщение базальной мембраны, и увеличение гладкомышечного слоя в результате гиперплазии и гипертрофии мышечных клеток. Жизнеспособные эпителиальные клетки часто легко отслаиваются от базальной мембраны. Также обнаруживается избыточное количество кровеносных сосудов вследствие повышенной секреции фактора роста эндотелия сосудов. Гиперплазия слизистой обусловлена увеличением числа бокаловидных клеток и гипертрофией подслизистых желез [5].

У пациентов с ХОБЛ в бронхиальных биоптатах отмечается инфильтрация Th1-, Tc1-лимфоцитами и нейтрофилами (Th1 — Т-хелперные клетки I типа; Tc1 — цитотоксины I типа) [6]. Фиброз вокруг мел-

ких бронхов является основным фактором необратимого сужения дыхательных путей [7]. Гладкомышечный слой обычно не увеличен. Расположение эпителиальных клеток имеет псевдостратификационный характер в результате хронического воздействия частиц табачного дыма и высвобождения эпителиального фактора роста клеток. Как и при БА, обнаруживается гиперплазия слизистой с выраженной экспрессией муциновых генов [8]. Значительное патоморфологическое различие между ХОБЛ и БА заключается в деструкции альвеолярных перегородок (эмфизема), которая происходит при ХОБЛ в результате протеазной деградации соединительнотканых элементов, в частности эластина, а также апоптоза пневмоцитов I типа и эндотелиальных клеток [9]. К тому же при ХОБЛ отмечается выраженная продукция эластолитических энзимов — нейтрофильной эластазы и матриксной металлопротеазы (MMPs) — и редукция уровня антипротеиназы — α_1 -антитрипсина [10].

Патогенетические особенности воспалительного процесса при этих патологиях объясняются характером иммунологического ответа с участием разнообразных клеток и медиаторов (таблица).

Клеточные элементы

Тучные клетки при БА

После воздействия аллергенов или увеличения осмолярности при гипервентиляции тучные клетки играют ключевую роль в развитии астматического приступа через высвобождение из гранул уже накопленного гистамина и вновь синтезируемых липидных медиаторов — лейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄) и простагландина D₂, которые ответственны за бронхоспазм. Тучные клетки под влиянием фактора стволовых клеток, выделяемого эпителиальными клетками, мигрируют в дыхательные пути и начинают выделять там цитокины — интерлейкины (IL-4, IL-5, IL-13), запускающие аллергическое эозинофильное воспаление [11, 12]. Присутствие тучных

клеток в гладкомышечном слое обуславливает бронхиальную гиперреактивность — признак, отличающий БА от эозинофильного бронхита. Неактивность тучных клеток при ХОБЛ может объяснить отсутствие при данной патологии бронхоспазма [13].

Гранулоциты при бронхиальной обструкции

Астматическое воспаление часто описывается как эозинофильное, а воспаление при ХОБЛ считается нейтрофильным. Характер воспаления зависит от хемотаксических факторов, выделяемых эпителиальными клетками, макрофагами и дендритными клетками: эозинофильного хемофактора (CCL-11 или *eotaxin-1*) и нейтрофильного фактора CXCL1 (GRO- α) и CXCL8 [14].

Макрофаги

Количество макрофагов в легких повышается как при БА, так и при ХОБЛ, но при последней — в большей степени. Легочные макрофаги происходят из циркулирующих моноцитов, которые мигрируют в легкие в ответ на хемокины эпителиальных клеток: CCL2 (или MCP1) и CXCL1. Макрофаги управляют воспалительным процессом через секрецию хемокинов для нейтрофилов CXCL1, моноцитов и Т-лимфоцитов, а также секрецию протеаз MMP9 [15].

Лимфоциты

При БА в дыхательных путях увеличивается количество лимфоцитов CD4⁺ или Th2, в то время как в норме в дыхательных путях преобладают Th1-лимфоциты [16]. Лимфоциты типа Т-2 через секрецию IL-4 и IL-13 управляют синтезом иммуноглобулинов Е (IgE) В-лимфоцитами, через IL-5 влияют на эозинофильную дифференциацию в костном мозге и через IL-9 — на дифференциацию тучных клеток [17]. Регуляция секреции воспалительных медиаторов, цитокинов и хемокинов происходит посредством фактора нуклеарной транскрипции- κ B, который активируется в эпителиальных клетках и макрофагах дыхательных путей [4, 18]. Цитоплазматический фактор

Таблица
Различия воспалительного процесса при ХОБЛ и БА

Компоненты	ХОБЛ	БА	Тяжелая БА
Клетки	Нейтрофилы ++ Макрофаги +++ Т-лимфоциты: CD8 ⁺ (Tc1)	Эозинофилы ++ Макрофаги + Т-лимфоциты: CD4 ⁺ (Th2)	Нейтрофилы + Макрофаги Т-лимфоциты: CD8 ⁺ (Tc1); CD4 ⁺ (Th2)
Цитокиновые медиаторы и NO	IL-8, IL-6, TNF- α , IL-1 β , NO +	Эотаксин, IL-4, IL-5, IL-13, NO +++	IL-8, IL-5, IL-13, NO ++
Окислительный стресс	+++	+	+++
Место поражения	Периферические бронхи (бронхиолы < 2 мм в диаметре), легочная паренхима (респираторные бронхиолы и альвеолы), легочные сосуды	Проксимальные дыхательные пути (трахея, бронхи > 2 мм в диаметре)	Проксимальные и периферические бронхи
Последствия	Сквамозная метаплазия, мукозная метаплазия, фиброз мелких бронхов, паренхимальная деструкция, легочное сосудистое ремоделирование	Ранимый эпителий, мукозная метаплазия, утолщение базальной мембраны, бронхоспазм	
Терапевтический эффект	Незначительный ответ на бронходилататоры, слабый — на стероиды	Выраженный — на бронходилататоры, хороший — на стероиды	Слабый — на бронходилататоры, редуцированный — на стероиды

Примечание: IL — интерлейкин, TNF- α — фактор некроза опухоли- α .

транскрипции — GATA3 способствует дифференциации Т-лимфоцитов в Th2 [19, 20]. После соединения Т-клеточного рецептора с рецептором CD28 антиген-презентирующих клеток происходит фосфорилизация GATA3 и его активация через р38 митоген-активированную протеин-киназу. Активированный GATA3 перемещается из цитоплазмы в ядро, где инициирует генную транскрипцию. Экспрессия GATA3 в T-cells регулируется передатчиком и активатором транскрипции — фактором STAT6 через рецептор для IL-4, связанный с JAK тирозин-киназой (Янус-киназой). JAK — тирозин-киназы фосфорилируют STAT-факторы (*signal transducers and activators of transcription*). STAT-белки — это семейство факторов транскрипции эукариотов, которые участвуют в передаче сигнала от большого числа цитокинов и факторов роста. Каждый цитокин активирует характерный для него набор STAT и, следовательно, индуцирует характерный именно для него набор генов [21].

Роль другого подтипа Т-клеток — *invariant natural killer T* (iNKT) — при БА изучена недостаточно [16]. Для дифференциации Th1 ключевым фактором транскрипции является T-bet. При БА экспрессия T-bet в дыхательных путях снижена [22].

При ХОБЛ в дыхательных путях и в легких накапливаются Th1-лимфоциты под влиянием CXCL9, CXCL10, CXCL12 [23–25]. Однако к доминирующему типу клеток при ХОБЛ относятся CD8+ Т-лимфоциты подтипа Tc1, которые секретируют интерферон- γ и CXCR3. Tc1-клетки высвобождают гранзим В, перфорины и могут индуцировать апоптоз пневмоцитов I типа [26]. При тяжелой БА с необратимой обструкцией в дыхательных путях также присутствуют Т-клетки CD8+ [27].

Имуноглобулины IgE могут быть синтезированы В-лимфоцитами в дыхательных путях как при аллергической, так и неаллергической БА [28]. Для ХОБЛ секреция IgE не характерна, но при тяжелой форме отмечается накопление В-лимфоцитами по типу лимфоидных фолликулов, окруженных Т-клетками [7]. Они могут активироваться бактериальными и вирусными антигенами вследствие хронической колонизации или латентной вирусной инфекции. Предполагается также, что при ХОБЛ в результате тканевого повреждения имеет значение аутоиммунный компонент, реализующийся через презентацию новых антигенных эпитопов [9, 29].

Дендритные клетки

Дендритные клетки имеют большое значение при БА, презентуя выделенные пептиды ингаляционных антигенов для Th2-лимфоцитов. На их дифференциацию в костном мозге оказывает влияние цитокин TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), секретируемый эпителиальными и тучными клетками [30, 31].

Табакокурение ассоциировано с экспансией в дыхательных путях и альвеолярных перегородках популяции дендритных клеток. Изолированный из табака α -гликопротеин обладает мощным иммуностимулирующим действием [32].

Таким образом, несмотря на значительные различия в патогенезе БА и ХОБЛ, на определенных этапах развития данных заболеваний, связанных с утяжелением их клинического течения, эти различия заметно стираются. Пусковыми агентами для обострения при БА служат аллергены, респираторные вирусы (риновирусы) или воздушные поллютанты, при ХОБЛ — бактериальные и вирусные возбудители [32, 33].

При тяжелой БА, которая развивается у 5 % больных, воспаление по своему характеру приближается больше к ХОБЛ, чем к легкой БА, из-за увеличения в очаге воспаления количества нейтрофилов, Th1-, Th2-, CD8+ Т-лимфоцитов, Th17, хемокина- CXCL8, TNF- α , а также реактивных соединений кислорода (ROS) и снижения эффективности кортикостероидной терапии [32].

Обратимая бронхообструкция при ХОБЛ

Приблизительно у 10 % больных ХОБЛ имеется обратимый бронхоспазм, определяемый по повышению на > 12 % объема форсированного выдоха за 1-ю с. У таких пациентов чаще выявляются эозинофилы в мокроте, увеличивается выделение NO и наблюдается терапевтический эффект кортикостероидов. Указанная клиническая ситуация рассматривается как сочетание ХОБЛ и БА [33].

Литература

1. Kraft M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country! Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 238–240.
2. Barnes P.J. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 240–243.
3. Barnes P.J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat. Immunol. Rev. 2008; 8: 183–192.
4. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Rev. 2004; 56: 515–548.
5. Siddiqui S., Sutcliffe A., Shikotra A. et al. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120: 813–819.
6. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2004; 364: 709–721.
7. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 2645–2653.
8. Caramori G., Di Gregorio C., Carlstedt I. et al. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Histopathology 2004; 45: 477–484.
9. Taraseviciene-Stewart L., Douglas I.S., Nana-Sinkam P.S. et al. Is alveolar destruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease an immune disease? Proc. Am. Thorac. Soc. 2006; 3: 687–690.
10. Tuder R.M., Yoshida T., Arap W. et al. State of the art. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema: an evolutionary perspective. Proc. Am. Thorac. Soc. 2006; 3: 503–510.
11. Reber L., Da Silva C.A., Frossard N. Stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases. Eur. J. Pharmacol. 2006; 533: 327–340.
12. Galli S.J., Kalesnikoff J., Grimbaldeston M.A. et al. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. Annu. Rev. Immunol. 2005; 23: 749–786.

13. Brightling C.E., Bradding P., Symon F.A. *et al.* Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1699–1705.
14. Traves S.L., Smith S.J., Barnes P.J. *et al.* Specific CXC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a role for CXCR2. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76: 441–450.
15. Barnes P.J. Macrophages as orchestrators of COPD. *J. COPD* 2004; 1: 59–70.
16. Meyer E.H., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma. *Annu. Rev. Med.* 2008; 59: 281–292.
17. Kay A.B. The role of T lymphocytes in asthma. *Chem. Immunol. Allergy* 2006; 91: 59–75.
18. Barnes P.J. Cytokine networks in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest* 2008; 118: 3546–3556.
19. Ho I.C., Pai S.Y. GATA-3 – not just for Th2 cells anymore. *Cell Mol. Immunol.* 2007; 4: 15–29.
20. Barnes P.J. Role of GATA-3 in allergic diseases. *Curr. Mol. Med.* 2008; 8: 330–334.
21. Maneechotesuwan K., Xin Y., Ito K. *et al.* Regulation of Th2 cytokine genes by p38 MAPK-mediated phosphorylation of GATA-3. *J. Immunol.* 2007; 178: 2491–2498.
22. Finotto S., Neurath M.F., Glickman J.N. *et al.* Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-be. *Science* 2002; 295: 336–338.
23. Saetta M., Mariani M., Panina-Bordignon P. *et al.* Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165:1404–1409.
24. Costa C., Rufino R., Traves S.L. *et al.* CXCR3 and CCR5 chemokines in the induced sputum from patients with COPD. *Chest* 2008; 133: 26–33.
25. Xanthou G., Duchesnes C.E., Williams T.J. CCR3 functional responses are regulated by both CXCR3 and its ligands CXCL9, CXCL10 and CXCL11. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33: 2241–2250.
26. 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.
27. van Rensen E.L., Sont J.K., Evertse C.E. *et al.* Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 837–841.
28. Takhar P., Corrigan C.J., Smurthwaite L. *et al.* Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 213–218.
29. Agusti A., Macnee W., Donaldson K., Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax* 2003; 58: 832–834.
30. Ying S., O'Connor B., Ratoff J. *et al.* Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J. Immunol.* 2005; 174: 8183–8190.
31. Allakhverdi Z., Comeau M.R., Jessup H.K. *et al.* Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potentially activates mast cells. *J. Exp. Med.* 2007; 204: 253–258.
32. Report GOLD: Global initiative for chronic obstructive lung disease, updated 2008, available on www.goldcopd.org.
33. Report GINA: Global initiative for Asthma, updated 2008, available on www.ginasthma.org

Информация об авторах

Порахонько Наталья Андреевна – тел.: (375-172) 30-22-58; e-mail: nataliapora@yahoo.it
 Лаптева Ирина Михайловна – тел.: (375-172) 89-89-51; e-mail: irinalapteva@mail.ru

Поступила 05.10.09
 © Порахонько Н.А., Лаптева И.М., 2010
 УДК [616.248+616.24-036.12]-092