

© НОВИКОВ Д.К., СМИРНОВА О.В., 2014

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

НОВИКОВ Д.К., СМИРНОВА О.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

На основании изучения иммунного статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) впервые выделены два иммунологических фенотипа ХОБЛ: иммунодефицитный, который клинически является бронхитическим, и аутоиммунный (эмфизематозный). Сделано заключение, что ХОБЛ – синдром обструкции и ремодуляции бронхов, развивающийся у генетически предрасположенных лиц после длительной ингаляции токсикантов, повреждающих слизистую оболочку и вызывающих персистирующее ее гиперергическое воспаление, приводящее к развитию иммунодефицитного – бронхитического и/или аутоиммунного – эмфизематозного фенотипов ХОБЛ, ранним признаком которых является рецидивирующий бронхит. Обоснована иммунокорректирующая терапия, соответствующая этим фенотипам. По протоколам двойного слепого рандомизированного контролируемого проспективного исследования в параллельных группах пациентов с плацебо контролем проведены клинические испытания эффективности лейаргунала и иммугенина. У пациентов, принимающих иммуномодуляторы, наблюдали положительную клинико-иммунологическую динамику. В группах пациентов с ХОБЛ, принимающих ликопид и иммугенин, наблюдали достоверное снижение числа обострений и увеличение качества жизни, что указывает на эффективность иммуномодулирующей терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: хронический обструктивный бронхит, иммунный статус, фенотип.

Abstract.

On the basis of the study of the immune status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) for the first time two immunological phenotypes of COPD have been singled out: immunodeficient, which is clinically bronchitis and autoimmune (emphysema). It has been concluded that COPD is a syndrome of obstruction and remodulation of the bronchi that develops in genetically susceptible individuals after prolonged inhalation of toxins damaging their mucosa and causing persistent hyperergic inflammation, leading to the development of immunodeficiency - bronchitic and / or autoimmune - emphysema phenotype of COPD, the early sign of which is recurrent bronchitis. Immunocorrective therapy proper to these phenotypes has been substantiated. We performed a double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy of treatment with leyargunal and immugenin. Positive clinical and immunological dynamics has been observed in patients who used immunomodulators. In the groups of patients with COPD treated with lycopid and immugenin a significant decrease in the number of exacerbations and an increase of the life quality, have been noticed which testifies to the effectiveness of COPD immunocorrection.

Key words: chronic obstructive bronchitis, immune status, phenotype.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), по заключению экспертов ВОЗ, относится к числу наиболее часто встречающихся хронических болезней человека. По данным ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е в структуре смертности. В Европе ежегодно от ХОБЛ умирает не менее 200-300 тысяч человек. За последние 30 лет смертность больных ХОБЛ воз-

росла в 3,3 раза среди мужчин и в 15 раз среди женщин.

В консенсусах «Глобальная инициатива по обструктивной болезни легких, GOLD, 2006-2014 гг.», одобренных Российским Респираторным обществом (РРО), считают, что хроническая обструктивная болезнь легких – это заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризуется нарушением вентили-

ляционной функции по обструктивному типу, частично обратимому. Оно обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов [1, 2].

Данное определение не имеет объективных критериев для диагностики ХОБЛ.

В приведенном определении ХОБЛ отсутствуют какие-либо реальные, конкретные признаки заболевания, необходимые для его диагностики.

С учетом собственных исследований и имеющихся данных мы анализируем эти признаки, обосновываем определение ХОБЛ и рассматриваем возможности иммунокоррекции.

По нашему мнению, глобальная проблема высокой распространенности и неуклонно прогрессирующего течения ХОБЛ связана с несколькими причинами:

1. Постоянное воздействие на респираторный тракт особой группы вредных веществ – токсикантов (выбросы загрязняющих веществ в атмосферный воздух от мобильных и стационарных источников, дым сигарет, дым от органического топлива, воздушные загрязнения на рабочем месте).

2. Поздняя диагностика. В настоящее время нет понятия «предХОБЛ». В то же время одним из обязательных диагностических критериев ХОБЛ является постбронходилатационное значение ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70%. А что же делать с больными с показателем ОФВ₁/ФЖЕЛ до 70% или у которых «не хватает» других критериев ХОБЛ?

3. К моменту установления диагноза ХОБЛ, а часто и БА у пациентов уже произошло развитие структурных изменений дыхательных путей – ремоделирование бронхов, которое не поддается лечению рекомендованными для ХОБЛ средствами [3].

4. Современные принципы лечения БА и ХОБЛ построены на воспалительной модели заболевания: чем активнее воспаление дыхательных путей и выше тяжесть течения заболевания, тем большие дозы противовоспалительных препаратов необходимы для постоянного контроля симптомов заболевания, при этом не учитывается гетерогенность заболевания – различные фенотипы ХОБЛ с разными генетическими мутациями и патогенезом [4].

Агентами-индукторами ХОБЛ служат различные токсиканты: дымы, в том числе си-

гаретный, газы двигателей внутреннего сгорания, профессиональные вредности и др. Они активно действуют на эпителий, клетки врожденного иммунитета, активируют их, связываясь с образраспознающими рецепторами – TLR, NOD и другими [5, 6, 7].

Иммунозависимый гипервоспалительный ответ на индукторы-токсиканты и антигены бактерий, вирусов и аутоантигены при ХОБЛ

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 медиаторами воспаления.

– Метаболическое действие, оксидантный стресс.

– Индукция местного иммунодефицита.

– Аутоиммунные реакции на легочные структуры из-за местной дисфункции системы иммунитета.

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 гиперреактивности в генетически предрасположенном организме неспецифическую на начальном этапе (реакция врож-

денного иммунитета), но с включением антигенспецифических механизмов адаптивного иммунитета на последующих этапах [6].

Гиперреактивность развивается 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 эпителий и ее гуморальные факторы (СРБ, МСБ, белки сурфактанта, системы комплемента, дефензины) являются первой линией защиты от токсикантов. Последние взаимодействуют с клетками эпителия бронхов, гуморальными компонентами и рецепторами клеток этой системы – дендритными клетками, макрофагами, нейтрофилами [8]. 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, 7].

Клетки врожденного иммунитета – эпителиальные, макрофаги, нейтрофилы, ЕК, активируясь индукторами-токсикантами через образраспознающие TLR и NOD рецепторы, могут выделять цитокины и ферменты и за-

пускают 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 [9, 10, 11] и накапливаются CD8⁺Т-киллеры, повреждающие клетки эпителия [12, 13].

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: ИЛ-1β, TNFα, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-8, хемокинов и другие, которые в итоге определяют эту нейтрофил-опосредованную гиперреактивность. Tх17 являются ключевыми клетками нейтрофильного воспаления [14], которое часто связано с риновирусной инфекцией. Дендритные клетки и макрофаги под влиянием токсикантов и антигенов секретируют ИЛ-23, ИЛ-1β, TGF-β. Они стимулируют созревание T_H0 клеток в Th17, которые выделяют ИЛ-17 и ИЛ-22, вызывающие активацию клеток эпителия. Последние секретируют ИЛ-6, 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

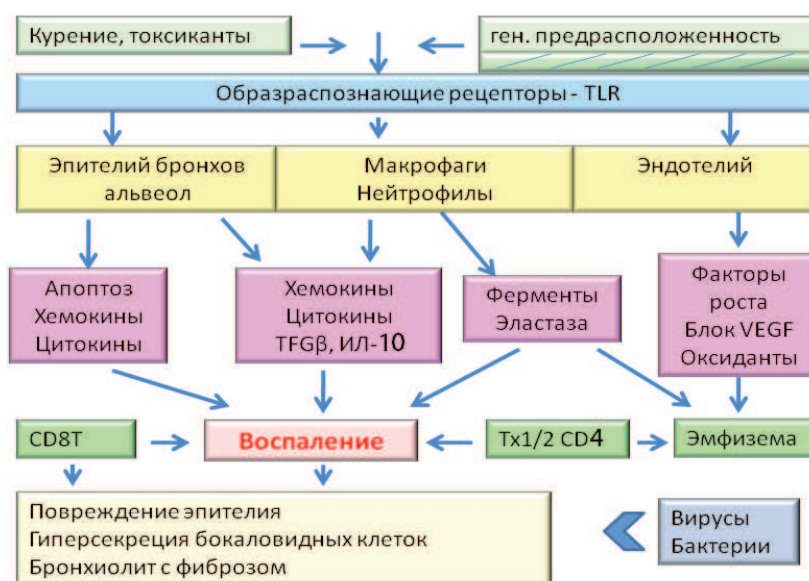


Рисунок 1 – Механизмы действия токсикантов.

молекул адгезии для нейтрофилов и секрецию ИЛ-6, ИЛ-8 и GM-CSF, а также ИЛ-22, в совокупности 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.

Механизмы гиперреактивности 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 комплемента может повреждать различные структуры легочной ткани [14]. 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 часто встречаются как реакции гиперчувствительности Т-клеток, так и В-клеточный ответ с наличием аутоантител против легочных аутоантигенов и инфекционных агентов. Поэтому ответ сложен и многокомпонентен.

Антигенспецифические T χ 1, 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 T χ 2, 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.

Смешанный тип реакций гиперчувствительности часто встречается при ХОБЛ. Это сочетание разных субтипов клеточной гиперчувствительности CD8⁺T-киллерной, а также цитотоксических при участии IgG антител, как с образованием иммунных комплексов, так и цитотоксических, связанных с нейтрофилами и обеспечивающих их антителозависимую цитотоксичность. Эти IgG направлены против эпителия, эластина и других структур легкого и участвуют в аутоиммунных реакциях [10, 11].

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.

Клинические и иммунологические фенотипы ХОБЛ

В консенсусах [1, 2, 15] и рекомендациях [16] выделены клинические фенотипы ХОБЛ:

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

Однако при изучении иммунного статуса пациентов с частыми обострениями ХОБЛ выявлены признаки иммунодефицита [17], а именно: снижение количества естественных киллеров CD16⁺, экспрессии на лимфоцитах CD71⁺, увеличение количества CD4⁺ Т хелперов, значительное повышение уровней IL-1 β и TGF β в сыворотке крови, снижение уровня IgG1.

Анализ данных оценки иммунного статуса позволил нам [18] характеризовать «бронхитический» фенотип как иммунодефицитный фенотип ХОБЛ, который клинически прояв-

ляется обострением вирусных и бактериальных инфекций (табл. 1).

Обоснование наличия иммунодефицитного фенотипа при ХОБЛ

В совокупности при ХОБЛ выявлены следующие дефекты иммунитета:

– Дефект мукоцилиарного клиренса мокроты.

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

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

Факторами, индуцирующими ИДБ при ХОБЛ, являются ингаляционные токсиканты,

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
Т-лимфоциты	Цитотоксичность CD8 ⁺	Дефект CD4 ⁺ CD25 ⁺ Fox3R, изменение фенотипа, цитокины; CD4 ⁺ -аутоспецифичные
В-лимфоциты	Дефицит субклассов IgG, цитокины	IgG-аутоантитела

– Повреждение эпителия токсикантами, приводящее к дефициту sIgA 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.

– 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.

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.

Обоснование наличия аутоиммунного фенотипа ХОБЛ

В связи с тем, что при ХОБЛ нередко встречается эмфизема выделен [1, 2] клинический эмфизематозный фенотип ХОБЛ. Анализ результатов исследований при этом фенотипе показал, что его сопровождают аутоиммунные реакции.

Эмфизематозный фенотип ХОБЛ имеет в основе аутоиммунный процесс, индуци-

рванный 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 токсикантов [19]. На это указывает совокупность имеющихся фактов:

- Инфильтрация легочной ткани цитотоксическими CD8⁺ Т-клетками [7, 12].

- Легкие курильщиков с ХОБЛ имеют меньше CD4⁺CD25⁺FoxP3 регуляторных Т-клеток, предотвращающих иммунную реакцию; такой ответ определяется генетически [20].

- Наличие IgG антител против эластина, легочного эпителия и эндотелия, опосредующих антитело-зависимую клеточную цитотоксичность; образование иммунных комплексов и отложения комплемента субэпителиально и субэндотелиально [10, 11].

- Антитела против эндотелия человека индуцируют его апоптоз и вызывают эмфизему у мышей [7, 21].

- CD4⁺ Т-лимфоциты больных ХОБЛ, стимулированные эластином, выделяют интерферон- γ и ИЛ-10, ответ зависит от степени эмфиземы [7, 13].

Лечение при аутоиммунном фенотипе должно включать средства, корригирующие дисфункцию системы иммунитета и ингибирующие аутоиммунный процесс.

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

На основании клинико-лабораторного анализа данных мы предлагаем следующее определение: **ХОБЛ – синдром обструкции и ремодуляции бронхов, развивающийся у генетически предрасположенных лиц после длительной ингаляции токсикантов, повреждающих слизистую оболочку и вызывающих персистирующее ее гиперергическое воспаление, приводящее к развитию иммунодефицитного-бронхитического и/или аутоиммунного-эмфизематозного фенотипов ХОБЛ, ранним клиническим признаком которых является рецидивирующий бронхит.**

Это определение четко определяет признаки ХОБЛ и фенотипы и принципиально отличается от приводимого в консенсусах [1, 2].

Терапия ХОБЛ и принципы иммунокоррекции

Согласно консенсусу GOLD [1, 2] и рекомендациям в России [16], лечение ХОБЛ включает нефармакологические воздействия и бронхолитическую терапию:

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

Бронхолитические препараты длительного действия включают: тиотропия бромид (24-часа действия), формотерол и салметерол, индакатерол, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа – рофлумиласт, теofilлин, N-ацетилцистеин.

Схемы: 2-3 препарата и по показаниям – макролиды или фторхинолоны и 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 имеет место при астме. Поэтому оно не может быть эффективным.

Сомнительно применение, неясны роль и место ГКС при ХОБЛ. Воспаление при ХОБЛ не подавляется даже высокими дозами ингаляционных или пероральных кортикостероидов, а выживание нейтрофилов продлевается стероидами. У 10% пациентов с ХОБЛ они 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 иммунодефицитного фенотипа ХОБЛ, т.е. ее инфекционных обострений, можно использовать протокол, предложенный нами для вторичных ИДБ [6]:

I. Этап иммунокорригирующей 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 у пациентов с ХОБЛ [22, 23]. Лейаргунал (комбинация L-лейцина, L-аргинина и инозина) в экспериментальной группе увеличивал длительность ремиссии и сокращал число рецидивов. У пациентов под влиянием лейаргунала наблюдалась иммуномодуляция в виде снижения количества CD13+ лимфоцитов и CD14+ лейкоцитов. Уровень IL-1 β во время приема препарата повысился, а затем через два месяца снизился. На фоне приема препарата у пациентов с ХОБЛ увеличилось количество циркулирующих CD34+.

Иммугенин, содержащий 0,01% раствор L-лизил-L-глутаминовой кислоты, достоверно снижал количество обострений и число случаев ОРЗ у пациентов с ХОБЛ, приводил к повышению уровня иммуноглобулина А в сыворотке крови во время лечения и нормализовал исходно повышенный уровень IgG после завершения лечения. В отличие от плацебо повышал концентрации ФНО- α в сыворотке крови и снижал ИЛ-10.

Новые направления лечения ХОБЛ должны включать иммунокорректирующую терапию с учетом ее иммунопатогенеза.

Заключение

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 нейтрофильное 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.

Лечение ХОБЛ должно проводиться с учетом данных фенотипов. При иммунодефицитном – это иммунокорректирующая терапия с применением иммуномодуляторов (иммугенин, лейаргунал). При аутоиммунном - эмфизематозном фенотипе лечение должно дополнительно включить средства, подавляющие аутоиммунные реакции.

Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease : global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Electronic resource]. – 2014. – Mode of access: 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.) / пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. — М. : Российское респираторное общество, 2012. — 80 с.
3. Чучалин, А. Г. Хронические обструктивные болезни легких / А. Г. Чучалин. — М. : БИНОМ, 1999. — 512 с.
4. Bosse, Y. Updates on the COPD gene list / Y. Bosse // Int. Journal of COPD. — 2012. — Vol. 7. — P. 607-631.
5. Титова, Н. Д. Паттернраспознающие рецепторы и аллергия / Н. Д. Титова // Российский ал-

- лергологический журнал. — 2011. — № 1. — С. 32-39.
6. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. — М.: Медицинская литература, 2009. — 464 с.
 7. Cosio, M. G. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease / M. G. Cosio, M. Saetta, A. Agusti // N Engl J Med. — 2009 Jun. — Vol. 360, N 23. — P. 2445-2454.
 8. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells/ Т. Mio [et al.] // Am J. Respir Crit Care Med. — 1997 May. — Vol. 155, N 5. — P. 1770-1776.
 9. Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P. J. Barnes, S. D. Shapiro, R. A. Pauwels // Eur Respir J. — 2003 Oct. — Vol. 22, N 4. — P. 672-688.
 10. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema / S. H. Lee [et al.] // Nat Med. — 2007 May. — Vol. 13, N 5. — P. 567-569.
 11. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease / C. A. Feghali-Bostwick [et al.] // Am J. Respir Crit Care Med. — 2008 Jan. — Vol. 177, N 2. — P. 156-163.
 12. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD / G. Chrysofakis [et al.] // Chest. — 2004 Jan. — Vol. 125, N 1. — P. 71-76.
 13. Cosio, M. G. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / M. G. Cosio // Eur Respir J. — 2004 Jul. — Vol. 24, N 1. — P. 3-5.
 14. Allergic sensitization through the airway primes Th 17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness / R. H. Wilson [et al.] // Am. J. Respir. Care. Med. — 2009 Oct. — Vol. 180, N 8. — P. 720-730.
 15. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological Treatment of stable COPD / M. Miravitless [et al.] // Arch. Bronconeumol. — 2012 Jul. — Vol. 48, N 7. — P. 247-257.
 16. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2014. — № 5. — С. 331-346.
 17. Смирнова, О. В. Нарушения иммунного статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / О. В. Смирнова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2014. — № 2. — С. 43-51.
 18. Новиков, Д. К. Иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы хронической обструктивной болезни легких / Д. К. Новиков, О. В. Смирнова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2014. — № 2. — С. 74-86.
 19. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? / A. Agusti [et al.] // Thorax. — 2003. — Vol. 58, N 10. — P. 832-834.
 20. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease / M. Saetta [et al.] // Am J. Respir Crit Care Med. — 1999 Aug. — Vol. 160, N 2. — P. 711-717.
 21. Majo, J. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema / J. Majo, H. Ghezzi, M. G. Cosio // Eur Respir J. — 2001 May. — Vol. 17, N 5. — P. 946-953.
 22. Смирнова, О. В. Клинико-иммунологическая эффективность лейаргунала при хронической бронхо-легочной патологии / О. В. Смирнова, Д. К. Новиков, В. В. Янченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2013. — № 4. — С. 81-90.
 23. Оценка клинико-иммунологической эффективности иммугена при хронической обструктивной болезни легких / В. В. Янченко [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2014. — № 1. — С. 15-20.

Поступила 02.10.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Смирнова О.В. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» .

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК . E-mail: all-vgmu@mail.ru – Новиков Дмитрий Кузьмич.