

Первично-вторичный иммунодефицит – основа патогенеза хронической обструктивной болезни легких

Д.К. Новиков, О.В. Смирнова, П.Д. Новиков

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Primary-secondary immunodeficiency is the basis of the pathogenesis of chronic-obstructive pulmonary disease

D.K. Novikov, A.V. Smirnova, P.D. Novikov

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Сформулировано представление о ХОБЛ как клиническом синдроме, основой которого служит дисфункция системы иммунитета, возникающая вследствие первично-вторичного иммунодефицита, имеющего первичный генетический базис, реализуемый под влиянием воздействия на дыхательные пути различных токсикантов.

Ключевые слова

Имунодефицит, ХОБЛ

Summary

In this article has been formulated understanding of COPD as a clinical syndrome, the basis of which is the dysfunction of the immune system occurring as a result of primary-secondary immunodeficiency with primary genetic basis, implemented under the influence of different toxicants on the airway.

Key words

Immunodeficiency, COPD

Основной клинической чертой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является необратимая прогрессирующая хроническая обструкция бронхов. Поэтому определение ХОБЛ в консенсусах [1, 2] базируется на клинико-функциональных признаках бронхиальной обструкции и анамнестических данных больных, указывающих на воздействие курения и экопатологических факторов (дымов, профессиональных токсикантов) на дыхательные пути легких. Доказана роль оксидантных стрессовых механизмов в патогенезе ХОБЛ, которые скорее являются следствием, чем ее причиной. Однако основным индуктором клинических обострений ХОБЛ считаются бактериальные инфекции [1, 2].

Между тем нами обоснованы и выделены [3, 4] два иммунологических фенотипа ХОБЛ – имму-

нодефицитный (клинический-бронхитический) и аутоиммунный (эмфизематозный). Однако остается неясным механизм их возникновения, хотя известно, что основой его служит длительная (в течение десятков лет) стимуляция клеточно-молекулярных структур бронхо-альвеолярной системы легких аэрозольными ирританто-токсикантами (табачный дым, производственные аэрозоли, дымы выхлопных газов автомобилей). Эти агенты угнетают противоинфекционный иммунитет, так как на фоне их воздействия наблюдаются обострения бронхолегочных инфекций, перестраивается клеточный метаболизм, фенотип лейкоцитов путем модуляций функции генов в предрасположенном организме.

Не у всех длительно курящих возникает ХОБЛ. Поэтому генная предрасположенность

организма является основополагающим фактором ее развития. Она ассоциирована с совокупностью генов, к которым относят [5]: гены, кодирующие α -антитрипсин, металлопротеазу 12 и др., альфа-никотин-ацетилхолиновый рецептор, белок семейства Hedgehog, цитокины (ИЛ-1 β , TNF α , ИЛ-4, ИЛ-6, TRF β и др.), оксидантный стресс (GSTM1, GSTM1 и др.). По-видимому, к ним следует отнести гены, контролирующие гиперреактивность нейтрофилов и макрофагов на ирританто-токсиканты, которая встречается при ХОБЛ и является движущим фактором воспаления, определяющего ее формирование [3].

В основе этого **синдрома гиперреактивности нейтрофилов и макрофагов**, лежат первичные дефициты в системе иммунитета, которые, в отличие от обычных первичных, врожденных иммунодефицитов, возникающих спонтанно [6], клинически проявляются лишь после воздействия патозкологических агентов таких как индуцирующие ХОБЛ. Поэтому иммунодефицит при ХОБЛ мы обозначаем как «**первично-вторичный**», имеющий первичную генную предрасположенность, но реализуемый под влиянием патогенных факторов, как правило, не индуцирующих болезнь без этой предрасположенности, чем он и отличается от вторичных иммунодефицитов, возникающих у любого индивида после воздействия иммуносупрессивных агентов [6].

Курение и другие газообразные токсиканты как индукторы иммунодефицита

В сигаретном дыме помимо никотина содержится около 3800 различных веществ, которые оказывают воздействие на слизистую оболочку дыхательных путей, мукозальный и общий иммунитет [7].

Гуморальные факторы системы врожденного иммунитета (СРБ, МСБ, белки суфактанта, системы комплемента, дефензины и рецепторы эпителия) являются первой линией защиты от токсикантов. Последние взаимодействуют с этими гуморальными компонентами, а также рецепторами клеток этой системы – дендритными клетками, макрофагами, нейтрофилами и естественно, в первую очередь, – с клетками эпителия бронхов.

Эпителиальные клетки служат клетками-мишенями для ингаляционных токсикантов. Известно, что газы дизельных двигателей ингибируют подвижность ресничек эпителия и тем самым нарушают мукоцилиарный транспорт. В норме эпителий секретирует дефензины, ка-

тионные пептиды с антимикробным эффектом; выделяют ИЛ-6, ИЛ-8, антиоксиданты, ингибиторы лейкопротеаз, участвуют в транспортировке цепей и образовании секреторного IgA (sIgA), так как синтезируют его секреторный компонент и является частью врожденной системы иммунитета. Повреждение эпителия вызывает дефицит секреторного IgA – основного защитного фактора слизистой оболочки бронхов.

Вещества сигаретного дыма и другие токсиканты связываются образраспознающими рецепторами (Toll, NOD и др.) эпителиальных клеток, активируют их и вызывают выделение TNF- α , ИЛ- β , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), ИЛ-8, а также TGF- β , который вызывает локальный фиброз [8, 9].

При ХОБЛ наблюдается плоскоклеточная метаплазия эпителия из-за увеличения экспрессии рецепторов фактора роста.

Нейтрофилы. В крови курильщиков увеличивается количество лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов [7]. В их легких количество нейтрофилов увеличено и они инфильтруют стенки альвеол. Усилена хемолюминесценция лейкоцитов, хотя никотин *in vitro* ее подавляет. Повышено восстановление нитросинего тетразолия, продукция супероксидного аниона, выброс лизоцима и миелопероксидазы и ее активность в нейтрофилах [7]. Однако подавлен киллинг бактерий. Сигаретный дым вызывает дегрануляцию нейтрофилов и выделение миелопероксидазы, других ферментов и цитокинов [10].

Курение стимулирует опосредованное GM-CSF и G-CSF освобождение нейтрофилов из костного мозга. Хемотаксис нейтрофилов к очагам поражения стимулируют ИЛ-8 и лейкотриен В₄ [8, 11].

Нейтрофилы опосредуют особый «нейтрофильный» фенотип ХОБЛ. Увеличение количества нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов и падение ОФВ₁ коррелируют [9, 11, 12].

Нейтрофилы секретируют сериновые протеазы, эластазы, катепсин G и протеиназу, матриксные металлопротеиназы, миелопероксидазу, активные формы кислорода, супероксид анион, перекись (респираторный взрыв), разрушающие альвеолы и стимулирующие продукцию слизи [9, 11, 12]. Как и другие лейкоциты, нейтрофилы, связав иммуноглобулины – антитела класса IgG своими Fc γ -рецепторами, посредством их могут специфично взаимодействовать с антигенами и дегранулировать, выделяя ферменты и цитокины.

Макрофаги. Количество макрофагов в легких больных с ХОБЛ увеличивается в 20 раз и одновременно характерен нейтрофиллез [7]. Несмотря на это, бактерии недостаточно фагоцитируются. Причем угнетен фагоцитоз разных бактерий и *H.influenzae*, но не латексных шариков [13]. В процессе фагоцитоза микробов участвуют многие рецепторы макрофагов: C3b (рецептор комплемента опсонизирующего бактерии), рецептор FcγRIII (CD16 – для IgG), участвующий в поглощении опсонированных антителами бактерий, неопсонированные бактерии связываются с «мусорными» рецепторами *macso* (с коллагеновой структурой), рецепторами для маннозы бактериальных стенок (CD206), а также образраспознающими TLR. Альвеолярные макрофаги имеют Fcα-рецепторы и связывают ими sIgA опсонизирующий бактерии. Дефицит sIgA поэтому снижает фагоцитные функции макрофагов. Дымы усиливают хемотаксис лейкоцитов в легкие. Размеры лейкоцитов увеличены, структура изменена, имеются липидные и другие включения. Активность ферментов (кислой фосфатазы, катепсина В и других) – повышена [7].

Предполагается, что курение подавляет рецепторы макрофагов и их функции [14]. В распознавании грамположительных бактерий участвует TLR2, а грамотрицательных – TLR4. Уровень TLR2 понижен при ХОБЛ на альвеолярных макрофагах [15], хотя повышен на циркулирующих моноцитах [16].

Снижается экспрессия *macso*-рецепторов «мусорщиков», связывающих бактерии, уменьшается способность макрофагов к активации интерферонами и некоторыми цитокинами [17, 18].

Дефект фагоцитоза может зависеть от повышения уровня эластазы нейтрофилов, которая расщепляет CR1 и C3bi рецепторы для комплемента на поверхности фагоцитов, поэтому их экспрессия снижается [19]. Выделение эластазы из нейтрофилов происходит при стимуляции нейтрофилов различными токсикантами и риновирусами. Однако с учетом того, что при ХОБЛ нарушен только фагоцитоз бактерий, а не латекса, мы предполагаем, что дефект фагоцитоза при ХОБЛ обусловлен предшествующей длительной активацией фагоцитов неспецифическими ирритантными токсикантами (сигаретным дымом и др.), причем эта активация не является антибактериальной и обусловлена иными цитокинами и механизмами. После стимуляции фагоцитов больных астмой аллергенами, снижалась их антибактериальная активность [20].

Следовательно, небактериальные активаторы фагоцитов (макрофагов, нейтрофилов) угнетают их антибактериальную активность.

Макрофаги активируются токсикантами, связавшимися с их рецепторами, и выделяют воспалительный белок-1 (MCP-1), интерферон-γ (INFγ), металлопротеиназы и катепсины, TGF-β и фактор роста соединительной ткани (CTGF), активные формы кислорода и оксид азота (NO), образующие пероксинитрит [9, 18].

Естественные киллеры (ЕК) – центральные клетки врожденного иммунитета. Именно они уничтожают клетки, отличающиеся от собственных по молекулам HLA I класса, которые появляются при патологии, в частности, при вирусных инфекциях. Уровень ЕК (CD16+CD56+) в крови при ХОБЛ снижается, особенно под влиянием курения [9, 21, 22, 23], и цитотоксическая функция их уменьшается [23], что указывает на возникающий дефицит врожденного, в первую очередь, противовирусного иммунитета. Однако их цитотоксическая активность в индуцированной мокроте увеличивается, а в легочной ткани отмечается их накопление [24]. ЕК выделяют INFγ, а также ИЛ-5 и ИЛ-13 подобно Th2 типа. Наряду с цитотоксическими рецепторами NKp46 и NKp44, они имеют CD16 – FcγRIII, низкоаффинный рецептор для IgG, через который могут опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность на инфекционные и аутологичные антигены. Выделяя цитокины, ЕК активируют адаптивный иммунитет.

Эндотелий сосудов активируется токсикантами и комплементом. Эндотелиоциты секретируют цитокины и факторы роста (VEGF), подвергаются апоптозу. Под влиянием цитокинов и факторов комплемента они сокращаются, что способствует миграции лейкоцитов и отложению компонентов комплемента субэндотелиально. С другой стороны, блокада рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) вызывает апоптоз клеток и эмфизему [9].

Комплемент после активации при ХОБЛ оказывает патогенный эффект на легочные структуры. Токсиканты могут активировать комплемент альтернативным путем. С другой стороны, иммунные комплексы, образующиеся в процессе иммунного ответа на инфекционные антигены и аутоантигены, активируют его классическим путем. Анафилотоксины (C3a, C4a, C5a) и мембраноатакующий комплекс действуют на клетки: нейтрофилы, макрофаги, эпителий и, особенно, эндотелий, в результате чего увеличивается со-

судистая проницаемость и усиливается миграция лейкоцитов.

Цитокины (ИЛ-1, TNF α и др.) вызывают сокращение эндотелиоцитов с обнажением субэндотелиального матрикса, который запускает альтернативный путь активации комплемента с накоплением в субэндотелиальном слое С3-конвертаз и других компонентов комплемента. Компоненты комплемента усиливают экспрессию молекул адгезии ICAM-1 и E-селектина, P-селектина на лейкоцитах и эндотелии. Факторы активированного комплемента стимулируют выделение цитокинов из нейтрофилов и макрофагов, TNF α , ИЛ-1 и хемокинов, чем усиливают воспаление.

Дендритные клетки играют центральную роль в запуске адаптивного иммунного ответа, выделяют цитокины и активируют макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты. Их количество при ХОБЛ увеличено [9, 21]. Они созревают, когда токсиканты связываются с их TLR рецепторами. Зрелые дендритные клетки экспрессируют молекулы HLA-II класса, связывают пептидные антигены и индуцируют созревание Т-лимфоцитов в антигенспецифические Th1 типа, которые участвуют в аутоиммунных реакциях.

Лимфоциты. Количество лимфоцитов в крови курильщиков увеличивается. Пролиферативный ответ на митогены понижается. Количество В-лимфоцитов увеличено [7].

Т-лимфоциты – инфильтрируют легочную паренхиму. Количество их увеличено в дыхательных путях и коррелирует с тяжестью ХОБЛ [9].

CD8+ Т-клеток инфильтруют ткани легких и их больше, чем CD4+ Т-хелперов. Они вызывают цитолиз и апоптоз альвеолярных эпителиальных и эндотелиальных клеток, выделяя перфорины и гранзимы [25, 26, 27]. Количество $\gamma\delta$ Т-клеток увеличено у курильщиков без ХОБЛ, но снижено при ХОБЛ. Одновременно при ХОБЛ уменьшено число Treg-CD4+CD25+FOXP3 [28], что указывает на нарушение иммунорегуляции.

В крови больных увеличено количество лимфоцитов с фенотипом HLA-DR+ и снижено количество клеток CD25+ [22].

В-лимфоциты активируются Th2 и антигенами и образуют антитела на инфекционные антигены, а также против аутоантигенов. Иммунные комплексы этих антител с антигенами активируют комплемент, который откладывается субэндотелиально и субэпителиально и стимулирует воспаление [21].

Иммуноглобулины. В слюне курильщиков содержание IgG и IgA понижено. В бронхоаль-

веолярной жидкости увеличена активность лизоцима, эластазы и гистамина. В крови уровень IgG у некоторых больных ХОБЛ повышен, однако встречается дефицит IgG₂ и IgG₃, его субклассов [22], иногда наблюдается снижение IgA и повышение IgD. Иммунный ответ на ингаляционные антигены подавлен. Снижены уровни естественных и иммунных антител ко многим антигенам. В эксперименте табачный конденсат подавлял антителообразование [7].

Уровень IgE – повышался как у курильщиц, так и у новорожденных курящих матерей. Курение стимулирует дегрануляцию базофилов и выброс гистамина в кровь, способствует аллергии [7].

У курильщиков имеется *дефицит витаминов*: аскорбиновой кислоты, витаминов А, Е и фолиевой кислоты, что способствует недостаточности иммунитета.

Инфекции при ХОБЛ – следствие иммунодефицита

Курение угнетает движение ресничек, вызывает плоскоклеточную метаплазию эпителия, гиперплазию бокаловидных клеток и в целом нарушает мукоцилиарный клиренс, что способствует инфекции [29].

Примерно половина обострений ХОБЛ связаны с инфекцией *H.influenzae*, *Str.pneumoniae*, *Moxarella cat.*, возникающей из-за недостаточности функций фагоцитов и других факторов иммунитета.

Основными причинами обострений ХОБЛ считают респираторные инфекции, вызываемые вирусами и бактериями. Однако роль последних на разных этапах заболевания может различаться. На большинстве поверхности слизистой носа, носоглотки и верхних дыхательных путей у здоровых присутствуют различные бактерии. В носу – эпидермальный, реже – золотистый стафилококки, коринебактерии. В носоглотке – негемолитические и α -гемолитические стрептококки, нейссерии и изредка стрептококки пневмонии и гемофильная палочка [29]. Нижние дыхательные пути по данным культивирования обычно стерильны, но выявляются 16SpPHK бактерий [30].

Курение влияет на состав микрофлоры, уменьшает ее разнообразие, некоторые виды становятся преобладающими и, возможно, более патогенными, из-за отсутствия конкуренции [29, 30].

При стабильной ХОБЛ обычно усилена колонизация дыхательных путей бактериями, которые считаются причиной инфекционного воспаления в бронхах, хотя, с другой стороны,

- в условиях иммунодефицита оно способствует бактериальному обсеменению, которое может зависеть от лечения антибиотиками и глюкокортикоидными [29, 31, 32].

Однако у здоровых лиц аналогичные бактерии, присутствующие в дыхательных путях, не вызывают инфекции из-за достаточных защитных механизмов, включающих: мукоцилиарный клиренс, эпителиальный барьер, антимикробные пептиды (пентраксин-3, лизоцим, лактоферрин, α - и β -дефенсины, ELAF, секреторные лейкопротеазные ингибиторы (SLPY), кателицидины, белки сурфактанта), другие гуморальные (секреторный IgA, комплемент и др.) и клеточные (макрофаги, нейтрофилы) факторы врожденного иммунитета, а также приобретенный иммунитет.

Частота инфекций у больных при стабильной и прогрессирующей (усугубленной) ХОБЛ обычно не различается, но бактериальная «нагрузка» увеличивается, иногда выявляются новые штаммы, которые усиливают нейтрофильное воспаление [30, 32].

Предприняты попытки установить связь между видом возбудителя и характером воспаления при ХОБЛ. Бактериальные обострения с гнойной мокротой связаны с воспалением и падением легочных функций. При этом увеличено количество нейтрофилов, ИЛ-8, ФНО α [32], но только при вирусных обострениях существенно повышено количество эозинофилов [33].

При ХОБЛ часто выявляли пикорновирусы (преимущественно риновирусы), а также гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы [29, 32].

Дисбиоз микрофлоры дыхательных путей может лежать в основе восприимчивости и обострений ХОБЛ [24]. В здоровых легких наиболее распространены микробиоты Bacteroides (Prevotella и Porphyromonas), Firmicutes (Streptococcus и Veillonella), Proteobacteria (Haemophilus и Neisseria), меньше Actinobacteria.

При ХОБЛ состав микробиоты легких меняется. Уменьшение уровня кислорода в отдельных участках легких может способствовать росту анаэробов, а закисление ткани на фоне воспаления усиливает рост кислотолюбивых лактобацилл Firmicutes. Применение антибиотиков может изменять микробиоту легких. На фоне ванкомицина преобладал иммунный ответ Th2, а после стрептомицина – Th17, что являлось следствием изменения микробиоты [32, 35].

Бактериальное воспаление связывают с увеличением количества нейтрофилов, эозинофилов и уровней хемокинов CXCL8, CCL17, CXCL1,

CCL3, CCL13, а также TNF α , ИЛ-1 β , а вирусные обострения – с падением функции легких и увеличением уровня CCL5, CXCL10 и CXCL11 [34, 35].

Риновирусы способствуют развитию бактериальной инфекции при ХОБЛ. Они выявляются наиболее часто при обострениях ХОБЛ и изменяют микробиом в нижних дыхательных путях [36, 37].

Курение повышает восприимчивость к вирусам, дым угнетает выработку интерферонов [7]. При ХОБЛ уровень противовирусных β -дефенсинов-2 снижался, а β -дефенсин-1 мог увеличиваться.

Путем клинико-экспериментального заражения больных ХОБЛ и здоровых курильщиков риновирусами было установлено, что они усиливали инфицирование бактериями. Хотя в начале исследования различий в микробиоме нижних дыхательных путей у здоровых курящих и некурящих и больных ХОБЛ не было обнаружено. Однако через 15 дней после заражения риновирусами отмечено увеличение количества бактерий, в частности, *H. influenzae* в дыхательных путях и усиление нейтрофильного воспаления только у больных ХОБЛ, что связано с недостаточностью иммунитета [36, 37].

Одним из механизмов действия вирусов является усиление ими адгезии бактерий к эпителию, из-за усиления экспрессии на нем соответствующих рецепторов.

На клинико-экспериментальной модели заражения риновирусами было установлено [37], что вторичные бактериальные инфекции наблюдаются у 60% больных с ХОБЛ, что значительно чаще, чем у неинфицированных больных, а также у здоровых курящих и некурящих. Обострения ХОБЛ были связаны с высоким уровнем нейтрофильной эластазы, индуцированной у больных ХОБЛ риновирусами. Эта эластаза нейтрофилов расщепляла антибактериальные пептиды, секреторный лейкопротеазный ингибитор (SLPI) и элафин (elafin) и снижала их уровень. Однако, уровни пентраксина-3, кателицидина LL37, α -дефензина значительно увеличивались, но они не влияли на инфекцию у больных ХОБЛ. Предполагается, что дефицит антимикробных пептидов, возникший под влиянием расщепления их эластазой нейтрофилов, индуцированной риновирусами, повышает восприимчивость к бактериальной инфекции [37, 38].

Антимикробные пептиды (элафин и др.) и ингибиторы эластазы потенциально могут использоваться для лечения ХОБЛ.

Повреждая эпителий, сигаретный дым индуцирует воспаление, подавляет мукозальный иммунитет, выделение sIgA, дефенсинов, других антибактериальных катионных белков, ингибирует активность макрофагов и нейтрофилов, т.е. формирует иммунодефицит. В таких условиях активируются условно-патогенные микроорганизмы, возникает дисбиоз в бронхах, а в итоге инфекции.

Следовательно, причиной обострений инфекций, индуцированных условно-патогенными бактериями, при ХОБЛ является иммунодефицит, возникающий под влиянием длительного воздействия ингаляционных токсикантов на слизистую бронхов генетически предрасположенных лиц [3].

Иммунодефицит и аутовоспаление при ХОБЛ

Дисфункция системы иммунитета, имеющаяся еще до клиники ХОБЛ у генетически предрасположенных лиц (на стадии рецидивирующего или хронического бронхита), обусловлена следующими ее дефектами, возникшими при длительной стимуляции – активации токсикантами:

- повреждением и активацией эпителия токсикантами, приводящее к дефициту sIgA и дефенсинов и выделению цитокинов
- дефектом мукоцилиарного клиренса мокроты
- недостаточностью ЕК и противовирусного иммунитета
- нарушением фагоцитоза из-за активации макрофагов и нейтрофилов токсикантами
- активацией CD8, CD4 и Т-, В-лимфоцитов с выделением цитокинов и медиаторов
- дефектом CD4+CD25+Fox3R регуляторных клеток
- изменением фенотипа лимфоцитов: HLA-DR+↑↑; CD25+↓; CD71+↓; CD95+↓
- недостаточностью иммуноглобулинов, в частности IgG3↓
- дисбалансом цитокинов ИНФγ↓, ИЛ-2↓; TGFβ↑; ИЛ-1β↑
- усилением секреции провоспалительных цитокинов – ИЛ-4, 6, 17, 23 и др.
- повышением уровня фибротических цитокинов (TFRβ, ИЛ-10 и др.)
- наличием вирусов, бактерий и грибов в мокроте и БАЛ
- обострением вирусных и бактериальных инфекций

Все эти признаки недостаточности иммунитета указывают на наличие у больных ХОБЛ *вариабельной иммунодефицитной болезни (ВИБ)*,

имеющей в основе первично-вторичный иммунодефицит.

Клетки врожденного иммунитета – эпителиальные, макрофаги, нейтрофилы, ЕК, активируясь индукторами-токсикантами через образующие TLR рецепторы, выделяют цитокины и ферменты и запускают воспалительные реакции с повреждением тканей легких (рис. 1).

На начальных этапах ХОБЛ наиболее характерен «нейтрофильный» субтип клеточно-опосредованной реакции в легких, зависимый от Th17, которая является неспецифической. Эта реакция детерминирована генами, определяющими инфильтрацию нейтрофилами структур легких при развитии иммунодефицитного фенотипа ХОБЛ. По-видимому, в ней участвуют гены цитокинов ИЛ-1β, TNFα, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-8, хемокинов и другие, которые в итоге определяют эту неспецифическую нейтрофил-опосредованную гиперчувствительность. Тх17 являются ключевыми клетками нейтрофильного воспаления [39], которое часто связано с риновирусной инфекцией. Дендритные клетки и макрофаги под влиянием токсикантов и антигенов секретуют ИЛ-23, ИЛ-1β, TGF-β, которые стимулируют созревание Т0 клеток в Th17, выделяющие ИЛ-17 и ИЛ-22, и вызывающие активацию клеток эпителия. Последние секретуют ИЛ-6 и ИЛ-8 и хемокины, стимулирующие миграцию нейтрофилов из сосудов в ткани. ИЛ-17, который могут выделять также ЕК и Т CD8+-клетки, активирует на эндотелии экспрессию молекул адгезии для нейтрофилов и секрецию ИЛ-6, ИЛ-8 и GM-CSF, а также ИЛ-22, в целом активирующие фибробласты и продукцию коллагена [3]. Кроме того, ИЛ-17 участвует в развитии аутоиммунных реакций, тем более, что клетки больных образуют больше этого цитокина, чем у здоровых. Хотя начальный нейтрофильный тип воспаления является неспецифическим, после индукции адаптивного иммунного ответа инфекционными антигенами и аутоантигенами, нейтрофилы, связав IgG-антитела своими Fcγ рецепторами, могут специфично участвовать во взаимодействиях с антигенами, в том числе аутологичными, повреждая их своими ферментами [6].

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

При вирусных и бактериальных инфекциях могут индуцироваться все типы специфических гуморальных и клеточно-опосредованных реак-



Рис. 1. Индукция первично-вторичного иммунодефицита и аутовоспаления токсикантами при ХОБЛ

Активация клеток токсикантами на первом этапе через образраспознающие рецепторы вызывает выделение цитокинов и приводит к гипернейтрофильному воспалению у генетически предрасположенных лиц, что индуцирует иммунодефицит на 2-м этапе и приводит к развитию инфекций, бронхиолиту и эмфиземе (3-й этап).

ций, которые усиливают воспаление, возникшее под влиянием токсикантов. Именно инфекции, развивающиеся на фоне возникшего местного иммунодефицита, служат одной из главных причин прогрессирования ХОБЛ.

Этапы аутовоспалительного процесса при ХОБЛ (рис. 1)

I этап: длительное (десятки лет) воздействие токсикантов на эпителий, макрофаги, нейтрофилы

- активация клеток и гуморальных факторов врожденного иммунитета
- выделение цитокинов и ферментов
- умеренный воспалительный процесс с клиникой бронхита
- активация Т-В лимфоцитов
- рецидивы бронхита

II. Дисбаланс в системе иммунитета на фоне постоянного действия токсикантов, синдром дисрегуляции системы иммунитета

- возникновение вторичного иммунодефицита
- хронический бронхит, обострения инфекции предХОБЛ

III. Хроническое аутовоспаление → повреждение легочных структур → активация адаптивного иммунитета → аутоиммунный процесс → эмфизема.

Заключение

Факторами, индуцирующими ВИБ при ХОБЛ, являются ингаляционные токсиканты, действующие на генетически предрасположенный организм 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, активация и апоптоз вызывают выделение цитокинов и медиаторов воспаления. Так как имеется генная предрас-

положенность к ХОБЛ и не все курильщики заболевают, то, по-видимому, иммунодефициты у больных ХОБЛ являются первичными в какой-то структуре системы иммунитета, но реализуются под влиянием ингаляционных токсикантов, т.е. фактически являются вторичными.

Таким образом, нами сформулировано *представление о ХОБЛ как клиническом синдроме, основой которого служит дисфункция системы иммунитета, возникающая вследствие первично-вторичного иммунодефицита, имеющего первичный генетический базис и вторичную патозекологическую его реализацию.*

Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD), 2014. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012, 80 с.
3. Новиков Д.К., Смирнова О.В. Иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы хронической обструктивной болезни легких. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2014; №3; 74-86.
4. Новиков Д.К., Смирнова О.В. Иммунологические фенотипы хронической обструктивной болезни легких: перспективы иммунокоррекции. Вестник ВГМУ 2014; Т.13(4): 102-109.
5. Bosse Y. Updates on the COPD gene list. Int. Journal of COPD 2012; 7: 607-631.
6. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М., Мед.лит., 2009, 464 с.
7. Плещитый К.Д., Давыдова Т.В. Влияние алкоголя, наркотиков и табакокурения на иммунную систему. Итоги науки и техники, серия Иммунология, Т. 20. М. 1989, 130 с.
8. Mio T., Romberger D.J., Thompson A.B. et al. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. Am J. Respir Crit Care Med 1997; 155: 1770-1776.
9. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J 2003; 22: 672-688.
10. Смирнова О.В. Индукция сигаретным дымом выброса миелопероксидазы нейтрофилами больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2015; №1: 64-70.
11. Noguera A., Batle S., Miralles C. et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2001, v. 56, p. 432-437.
12. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. Цитокины и воспаление. 2007, № 4, с. 3-8.
13. Louise E., Donnelly P.D., Peter J. et al. Defective phagocytosis in airways disease. Chest 2012; 141(4): 1055-1062.
14. Taylor A.E., Finney-Hayward T.K., Quint J.K. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD. Eur Respir J. 2010; 35(5): 1039-1047.
15. Droemann D., Goldmann T., Tiedje T. et al. Toll-like receptor 2 expression is decreased on alveolar macrophages in cigarette smokers and COPD patients. Respir.Res. 2005; 6: 68-76.
16. Pons J., Sauleda J., Regueiro V. et al. Expression of Toll-like receptor 2 is up-regulated in monocytes from patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir.Res. 2006; 7: 64-73.
17. Lofdahl JM, Wahlstrom J, Skold CM. Different inflammatory cell pattern and macrophage phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients, smokers and non-smokers. Clin Exp Immunol. 2006; 145: 428-437.
18. Hodge S, Hodge G, Ahern J, Jersmann H, Holmes M, Reynolds PN. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability: implications in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Cell Mol Biol. 2007; 37: 748-755.
19. Berger M., Sorensen R.U., Tosi M.F. et al. Complement receptor expression on neutrophils at an inflammatory site, the Pseudomonas-infected lung in cystic fibrosis. J. Clin. Invest. 1989; 844: 1302-1313.
20. Янченко В.В. Нарушение фагоцитарного звена системы иммунитета у больных аллергической бронхиальной астмой. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2002; №4: 70-74.
21. Cosio M.G., Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2009; 360; 23: 2445-2454.
22. Смирнова О.В. Нарушения иммунного статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2014; №2: 43-51.
23. Urbanowicz RA, Lamb JR, Fairclough LC. Altered effector function of peripheral cytotoxic cells in COPD. Respir Res 2009; 10:53.
24. Urbanowicz RA, Lamb JR, Fairclough LC. Enhanced effector function of cytotoxic cells in the induced sputum of COPD patients. Respir Res 2010; 11:76
25. Saetta M., Baraldo S., Corbino L. et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J. Respir Crit Care Med 1999; 160: 711-717.
26. Shresta S., Pham C.T., Thomas D.A. et al. How do cytotoxic lymphocytes kill their targets? Curr Opin Immunol 1998; 10: 581-587.
27. Chrysofakis 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.
28. Barcelo B., Pons J., Ferrer J.M. et al. Phenotypic characterization of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking. Eur Respir J. 2008; 31: 555-562.
29. Mehta H, Nazzal K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. Inflamm Res. 2008; 57: 497-503.
30. Weinreich UM, Korsgaard J. Bacterial colonisation of lower airways in health and chronic lung disease. Clin Respir J. 2008; 2:116-122.
31. Marin A, Garcia- Aymerich J, Sauleda J, et al; PAC-COPD Study Group. Effect of Bronchial Colonisation on Airway and Systemic Inflammation in Stable COPD. COPD. 2012;9:121-130.
32. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease

severe – exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 1114-1121.

33. Chin CL, Manzel LJ, Lehman EE. et al. Haemophilus influenzae from patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation induce more inflammation than colonizers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 85-91.

34. Mohan A. et al. Prevalence of viral infection V/ detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology.* 2010; 15: 536-542.

35. Russell, S.L et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep.* 13, 440-447 (2012).

36. Molyneaux P.L., Mallia P, Cox M.J. et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of

chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013, Nov 15; Vol. 188, Iss. 10: 1224-1231.

37. Mallia P., Footitt J., Sotero R. et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012, Dec 1; Vol. 186, Iss. 11: 1117-1124.

38. Parameswaran G.I., Sethi S., Murphy T.F. Effects of bacterial infection on airway antimicrobial peptides and proteins in COPD. *Chest* 2011; 140: 611-617.

39. Wilson R.H., Whitehead G.S., Nakano H. et al. Allergic sensitization through the airway primes Th 17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Care. Med.* 2009, v. 180, p. 720-730.

Сведения об авторах:

Новиков Дмитрий Кузьмич – зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Витебского государственного медицинского университета, профессор, академик РАЕН и РАМН. 210602, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. E-mail: all-vgmu@mail.ru

Новиков Павел Дмитриевич – профессор кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Витебского государственного медицинского университета

Смирнова Оксана Владимировна – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. Тел.: (80212) 575-380

Поступила 28.05.2015 г.