



JOURNAL OF CARDIORESPIRATORY RESEARCH

ЖУРНАЛ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 616.248-03612

Насирова Азиза Акбаровна,

Кафедра внутренних болезней

педиатрического факультета

Самаркандский государственный медицинский

институт, Самарканд, Узбекистан

Бабамуратова Заррина Бахтияровна

PhD., зав. кафедрой внутренних болезней

педиатрического факультета

Самаркандский государственный медицинский

институт, Самарканд, Узбекистан

Базарова Сайёра Абдубаситовна

ГУ. Республиканский специализированный научно-

практический медицинский центр терапии и

медицинской реабилитации. Узбекистан

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

For citation: Nasirova A.A., Babamuratova Z.B. Peculiarities of immunological indicators in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. Journal of cardiorespiratory research. 2020, vol.3, issue 1, pp.72-77



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-3-15>

АННОТАЦИЯ

Исследование проводилось в Самаркандской городской больнице в отделение пульмонологии. В исследование были включены 103 больных. Больные в зависимости от наличия патологии были разделены на три группы. 1-ю группу составили 37 больных с хронической обструктивной болезни легких, средний возраст которых был равен $48,3 \pm 1,7$, вторую группу составили больные с диагнозом бронхиальная астма, их было 36 больных (средний $44,7 \pm 1,5$) и 30 практически здоровых людей, которые составили контрольную группу. Результаты исследования показали, что при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальная астма происходит изменения в иммунной системе, которое существенно отличается друг от друга, в первую очередь за счет существенного повышения содержания цитотоксических лимфоцитов в крови больных хронической обструктивной болезни легких. Можно предположить, что именно высокий цитотоксический потенциал иммунной системы больных хронической обструктивной болезни легких служит причиной повреждения легочной ткани, вызывая развитие пневмосклероза и эмфиземы легких.

Ключевые слова: Бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, иммунофлюоресценция, иммуноглобулины, пневмосклероз.

Nasirova Aziza Akbarovna

Department of Internal Medicine,

Faculty of Pediatrics Samarkand State Medical

Institute, Samarkand, Uzbekistan

Babamuratova Zarrina Baxtiyarovna

PhD., Head of the Department of Internal Medicine

Faculty of Pediatrics Samarkand State Medical

Institute, Samarkand, Uzbekistan

Bazarova Sayora Abdubasitovna

Republican specialized scientific

practical medical therapy center and

medical rehabilitation. Uzbekistan

FEATURES OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE AND BRONCHIAL ASTHMA

ANNOTATION

The study was conducted in the Samarkand city hospital in the department of pulmonology. The study included 103 patients. Patients, depending on the presence of pathologies, were divided into three groups. The first group consisted of 37 patients with chronic

obstructive lung disease, the average age of which was 48.3 ± 1.7 , the second group consisted of patients with a diagnosis of bronchial asthma, there were 36 patients (average 44.7 ± 1.5) and 30 healthy people that made up the control group. The results of the study showed that, with chronic obstructive lung disease and bronchial asthma, changes in the immune system occur, which differs significantly from each other, primarily due to a significant increase in the content of cytotoxic lymphocytes in the blood of patients with chronic obstructive lung disease. It can be assumed that it is the high cytotoxic potential of the immune system of patients with chronic obstructive lung disease that causes damage to the lung tissue, causing the development of pneumosclerosis and pulmonary emphysema.

Keywords: Bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, immunofluorescence, immunoglobulins, pneumosclerosis.

Nasirova Aziza Akbarovna

Pediatric fakulteti ichki kasalliklar kafedrası

Samarqand davlat tibbiyot instituti,

Samarqand, O'zbekiston

Babamuradova Zarrina Baxtiyarovna

PhD., pediatriya fakulteti ichki kasalliklar kafedrası

mudiri SamDTI, Samarqand, O'zbekiston

Bazarova Sayora Abdubasitovna

Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy

amaliy tibbiy terapiya markazi va

tibbiy rehabilitatsiya. O'zbekiston

O'PKANING SURUNKALI OBSTRUKTIV KASALLIGI VA BRONXIAL ASTMA BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA IMMUNOLOGIK KO'RSATKICHLARNING XUSUSIYATI

ANNOTATSIYA

Tadqiqot Samarqand shahar kasalxonasida pulmonologiya bo'limida o'tkazildi. Tadqiqotga 103 bemor kiritilgan. Bemorlar patologiyasi mavjudligiga qarab 3 guruhga bo'lindi. Birinchi guruh o'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi bilan kasallangan 37 bemordan iborat bo'lib, ularning o'rtacha yoshi $48,3 \pm 1,7$ ni tashkil etdi, ikkinchi guruh esa bronxial astma tashxisi qo'yilgan bemorlardan iborat bo'lib, 36 nafar bemor (o'rtacha $44,7 \pm 1,5$) va 30 nafar sog'lom odamlar bo'lgan nazorat guruhini tashkil qilingan. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, o'pkaning obstruktiv kasalligi va bronxial astma bilan immunitet tizimida o'zgarishlar yuzaga keladi, bu bir-biridan sezilarli darajada farqlanadi. Birinchi navbatda o'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi bo'lgan bemorlarning qonida sitotoksik limfotsitlar tarkibining sezilarli darajada oshishi bilan bog'liq. O'pka to'qimalariga zarar yetkazadigan, pnevmoskleroz va emfizemaning rivojlanishiga olib keladigan o'pkaning surunkali obstruktiv kasalligi bo'lgan bemorlarning immun tizimining yuqori sitostatik potentsiali deb taxmin qilish mumkin.

Kalit so'zlar: bronxial astma, surunkali obstruktiv kasalligi, immunoflyuressensiya, immunoglobulinlar, pnevmoskleroz.

Актуальность. На данное время бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких является большой проблемой различных стран мира. По данным Всемирной Организации Здравоохранения к 2030 году хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма станет одной из частых причин смертности. Во всем мире от хронической обструктивной болезни легких страдают примерно 230 млн людей, из них 11,8 % мужчин и 8,55% женщин, в возрасте старше 40 лет. Каждый год от ХОБЛ умирают 200-300 человек в Европе и 2,74 млн. населения во всем мире [10]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения от бронхиальной астмы каждый год умирают 250 тыс. человек во всем мире. Можно сделать вывод из многих прогностических исследований, что при таких стремительных темпах урбанизации к 2025г. бронхиальная астма возрастет ещё у 100-150 млн. человек.

Многие ученые утверждают, что сочетания хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы у одного и того же больного требуют подробного индивидуализированного изучения. Проблема дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких обсуждалась Белевским. В связи с отличительными диагностическими критериями бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких и отсутствием «золотого стандарта» в дифференциальной диагностике данные о распространённости сочетания этих двух заболеваний у одного пациента варьируют в широких пределах [11,12]. Частота сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких колеблется от 12,1 до 55,2% среди пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и от 13,3 до 61,0% среди пациентов с БА [1,2]. Когда имеются признаки обеих форм патологии затрудняет тактику диагностики и лечения. В 2014 году впервые был выдвинут такой термин как синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (СПБАХ) [6]. Научными комитетами GINA и GOLD на основании обзора литературы и соглашения экспертов разработан документ

«Диагностика заболеваний с хроническим ограничением воздушного потока: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и симптом перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких», в котором дано определение симптома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, сформулированы критерии диагностики бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и симптома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, а также отражены подходы к тактике ведения больных [3,4]. Данный синдром характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, рядом признаков, ассоциированных с БА и рядом признаков, ассоциированных с хронической обструктивной болезнью легких. Следовательно, симптом перекреста бронхиальной астмы и хронической болезни легких определяется чертами, характерными одновременно для бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [5,7].

Пациенты с СПБАХ имеют «свое лицо», свой особый фенотип. Основатель современной генетики, датским биолог В. Иогансен предложил новый термин «фенотип». Фенотип это видимые характеристики организма, обусловленные взаимодействием его генетической составляющей и факторов внешней среды. В медицине фенотипизация означает оптимизация диагностики, лечения и профилактики [13]. Как хроническая обструктивная болезнь легких, так и бронхиальной астмы имеют разные фенотипы, которые модифицируются по мере увеличения длительности заболевания. В 2014 г. при сочетании бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких был выделен фенотип, также определено наличие ряда общих черт при различных механизмах развития данных заболеваний.

У большинства больных с бронхиальной астмой характеризуется низким уровнем контроля течения заболевания, более высокой частотой обострений, сниженным ответом на ингаляционные глюкокортикоиды, большей потребностью в препаратах неотложной помощи. При этом возникает

необратимая бронхиальная обструкция, связанная с длительно существующим воспалением и ассоциированная со структурными изменениями бронхолегочной системы, на основании чего выделяют фенотип тяжелой бронхиальной астмы (нейтрофильная, курильщика, резистентная к ГК) [9].

Имеется отдельная отрасль о фенотипировании хронической обструктивной болезни легких. Длительное время эту болезнь называли хроническим обструктивным бронхитом или эмфиземой легких — в зависимости от преобладания тех или иных симптомов. В последние десятилетия XX века ученые всего мира решили называть его везде одинаково — хроническая обструктивная болезнь легких [10]. В 2001 г была разработана программа глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики этого заболевания (GOLD — от англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Данный документ пересматривался в 2006, 2011, 2013 и 2014 гг. [5,6]. Уже в первой редакции GOLD было выделено три основных фенотипа хронической обструктивной болезни легких: бронхитический, эмфизематозный, смешанный.

Для повышения эффективности дифференциальной диагностики между хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой (БА) было необходимо выявление новых биологических маркеров. Связи с чем в 2014 году было проведено исследование поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующие антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95 и мембранные иммуноглобулины mIgM и mIgG у больных хронической обструктивной болезнью легких и atopической бронхиальной астмой в стадии обострения. [9,13].

Было предложено, что высокий цитотоксический потенциал иммунной системы является причиной развития большего повреждения легочной ткани, которое вызывает в дальнейшем пневмосклероз, эмфиземы легких и системные повреждения при хронической обструктивной болезни легких

[8]. У больных с atopической бронхиальной астмой в период ремиссии активность цитотоксических клеток снижается, и наблюдалось преобладание процессов активационного апоптоза лимфоцитов (CD95) над их готовностью к дифференцировке и приобретению позднего дифференцировочного антигена (HLA-DR). Полученные разнонаправленные изменения в иммунном ответе у пациентов с atopической бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких позволяют лучше понять особенности хронического воспаления при этих нозологических формах. [4].

Таким образом, важнейшим критерием диагностики симптом перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких является наличие симптомов, которые характерны для данных заболеваний. Кроме того, следует отметить, что у пациента, как правило, присутствуют и факторы риска обоих заболеваний. В этом плане характерен перечень анамнестических признаков, приведенных в документе, относящийся к I этапу ведения пациента, на котором определяют, имеется ли у больного хроническое заболевание легких с ограничением скорости воздушного потока.

Цель исследования. Изучить роль маркеров иммунологических показателей у больных хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмой, в зависимости от их клинического течения.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось в Самаркандской городской больнице, в отделение пульмонологии. В исследование были включены 103 больных. Больные в зависимости от наличия патологий были разделены на три группы. 1-ю группу составили 37 больных с хронической обструктивной болезнью легких, средний возраст которых был равен $48,3 \pm 1,7$, вторую группу составили больные с диагнозом бронхиальной астмой, их было 36 больных (средний $44,7 \pm 1,5$) и 30 практически здоровых людей, которые составили контрольную группу (рис 1).

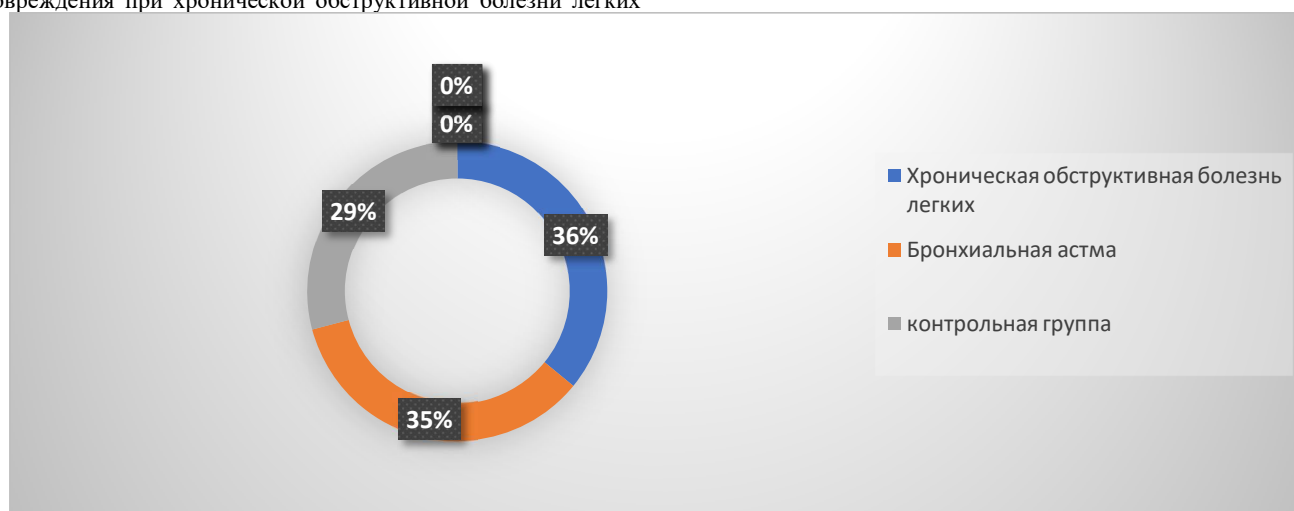


Рисунок 1. Распределение больных.

В первой группе 17 больных с диагнозом хронической обструктивной болезни легких находились в стадии обострения, 10 человек соответственно в стадии ремиссии. Во 2-й группе больных с бронхиальной астмой 27 были в стадии обострения и 8 больных в стадии ремиссии. При построении моделей степени тяжести и исхода заболевания методом наименьших квадратов на параметры модели накладывалось условие их эффективности не ниже уровня $p < 0,05$ по t-критерию. Расчеты производились на персональном компьютере типа IBM Pentium с использованием пакета статистических программ STATISTICA-6. Всем больным были проведены следующие методы исследования: сбор анамнеза, физикальные исследования, биохимические и иммунологические исследования, измерение функциональных параметров легких методом компьютерного спирометрического исследования спироанализаторе Custo Vit (Австрия).

Результаты исследования. Всем пациентам унифицированным методом определяли липидный спектр: общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, а также протромбиновый индекс. Результаты исследования показали, что у больных хроническая обструктивная болезнь легких и БА показатели липопротеиды низкой плотности, общего холестерина были выше на 10,9% и 12,8% соответственно, напротив показатели липопротеидов высокой плотности и протромбинового индекса был и на 11,9% и 6,0% ниже уровня контроля, что показывает о нарушении липидного метаболизма у обеих групп больных (рис 2).



Рисунок 2. Результаты исследования показателей липопротейдов низкой плотности, общего холестерина, липопротейдов высокой плотности и протромбинового индекса у больных с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмы.

При оценивании иммунологического статуса при помощи метода непрямой иммунофлюоресценции для определения содержания лимфоцитов в периферической венозной крови, экспрессирующих антигенов CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95 и мембранных иммуноглобулинов M (mIgM) и G (mIgG) [4, 5, 6]. Для определения иммунологического статуса были изучены Т и В-лимфоциты.

В стадии обострения бронхиальной астмы количество Т-лимфоцитов (CD3+) в периферической венозной крови было несколько снижено, что указывает в свою очередь на уменьшение количества хелпер-индукторных лимфоцитов (CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+). В это время, у больных хронической обструктивной болезнью легких были несколько иные показатели, т.е. не зависимо от стадии заболевания содержания цитотоксических лимфоцитов в крови было увеличено ($p < 0,001$). Но в стадии ремиссии у больных с хронической обструктивной болезнью легких содержания в крови Т-лимфоцитов (до $52,28 \pm 2,27\%$) было снижено по сравнению со здоровыми лицами. Одновременно в период ремиссии в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких были определены высокое содержание Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD4+CD8+ ($18,44 \pm 4,02\%$), что указывало на чрезмерную стимуляцию Т-клеточного звена иммунной системы у этих пациентов.

Но при исследовании содержания В-лимфоцитов в периферической венозной крови больных в обеих группах не были выявлены достоверные различия, т.е. как в стадии обострения при бронхиальной астме, так и при хронической обструктивной болезни легких показывает увеличение всех дифференцированных форм В-лимфоцитов. У больных atopической бронхиальной астмой в стадии обострения общее содержание В-лимфоцитов (CD20+) повышается более чем в 1,5 раза. Также наблюдается увеличение количества примированных антигеном В-лимфоцитов (CD72+) в 1,5 раза относительно показателя здоровых лиц. Содержание этих форм лимфоцитов было незначительно больше у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Уровень маркеров CD20+ и CD72+ В-лимфоцитов у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмы в стадии ремиссии, отличался не значительно от показателей здоровых людей. При анализе содержания зрелых В-клеток в периферической крови, которые несут mIgM и mIgG, показал их

существенное увеличение независимо от стадии заболевания в обеих группах больных.

Обсуждения. При анализе изменений основных популяций лимфоцитов у больных бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких были выявлены некоторые особенности: при БА в стадии ремиссии и в период обострения уменьшается общее количество Т-лимфоцитов (CD3+) за счет субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, причем содержание последних снижается в большей степени. У больных хронической обструктивной болезнью легких независимо от стадии заболевания наблюдается выраженное увеличение содержания в крови цитотоксических Т-лимфоцитов; при бронхиальной астме обнаружено повышение уровня только CD56+ лимфоцитов, в то время как содержание CD16+ лимфоцитов было в пределах нормы или снижено. У больных хронической обструктивной болезнью легких независимо от стадии заболевания наблюдалось резкое повышение содержания в крови обеих субпопуляций NK-клеток; изменения В-клеточного звена иммунной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в стадии ремиссии, в отличие от стадии обострения, не наблюдается достоверных изменений в содержании в периферической крови общего количества В-лимфоцитов (CD20+), а также лимфоцитов, экспрессирующих CD72-антигены. В то же время количество зрелых В-лимфоцитов, начавших синтез антител и экспрессирующих иммуноглобулины на клеточной мембране (mIgM+-лимфоциты), как mIgG+-лимфоцитов, оказывается увеличенным у больных бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких не только в период обострения, но и в стадии ремиссии. При обострении хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы наблюдается значительное повышение количества В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки, что говорит об активации В-клеточного звена иммунной системы. Значительное повышение содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные иммуноглобулины, позволяет утверждать, что у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких В-клеточная активация является отражением постоянно поддерживаемого процесса антигенной стимуляции с хроническим течением.

При изучении цитокинового статуса, были повышены показатели провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α) в обеих группах больных (пациенты с хронической обструктивной

болезни легких 73,79 -69,26 % и пациенты с БА 72,1 – 68,95 %).

Рис 3.4

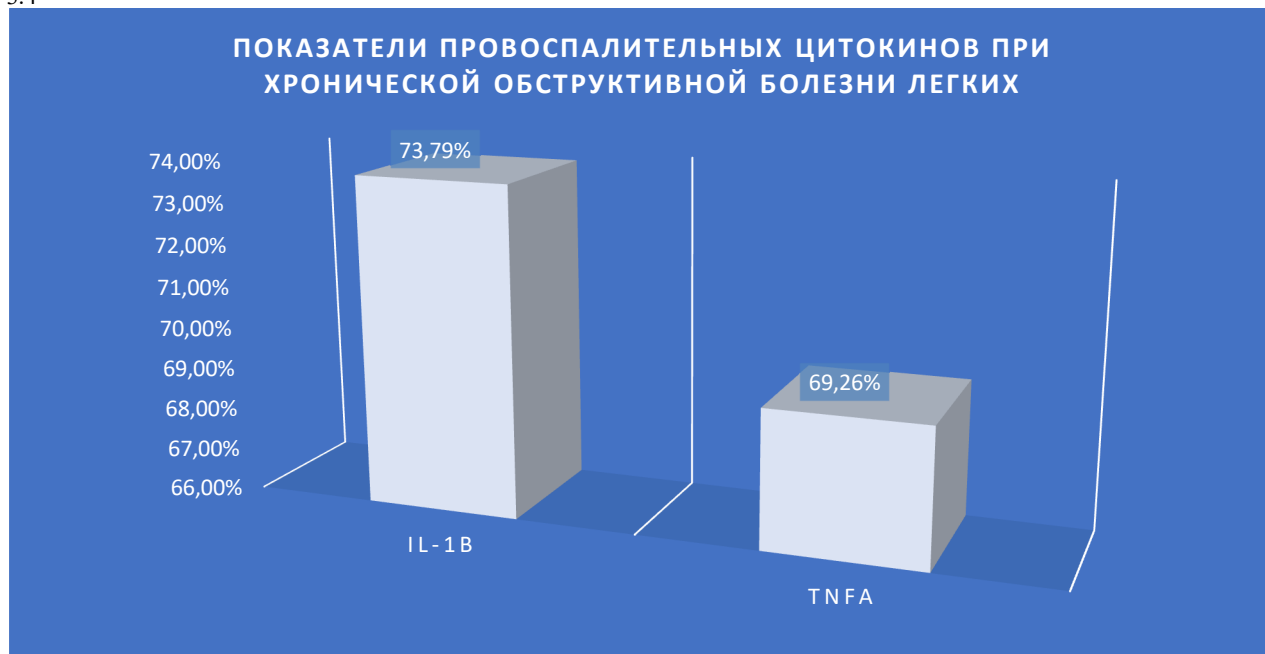


Рисунок 3. Показатели провоспалительных цитокинов при хронической обструктивной болезни легких.



Рисунок 4. Показатели провоспалительных цитокинов при бронхиальной астме.

Выводы. Таким образом, при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы происходит изменения в иммунной системе, которое существенно отличается друг от друга, в первую очередь за счет существенного повышения содержания цитотоксических лимфоцитов в крови больных хронической обструктивной болезнью легких. Можно предположить, что именно высокий

цитотоксический потенциал иммунной системы больных хронической обструктивной болезнью легких служит причиной повреждения легочной ткани, вызывая развитие пневмосклероза и эмфиземы легких. В связи с этим необходимо к каждой группе больных индивидуально подходить как к диагностике, так и при лечении.

Iqiboslar/Сноски/References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019.
2. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Ежов А.В. и др. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования CLOUD. Пульмонология. 2018.
3. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. Пульмонология. 2017;
4. Базарова С.А.Насирова А.А. Шодикулова Г.З. «Оценка врачебной тактики при лечении БА и ХОБЛ. Курск, 2019г. С 42-47 стр.
5. Белевский А.С. Основные сведения об этиологии, патогенезе и лечении бронхиальной астмы. Астма и аллергия. 2015; (1): 15-18.
6. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD). Прак. пульмонол. 2014; (2): 12-19.
7. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Кондратьева Е.В. и др. Морфофункциональное состояние митохондрий клеток крови при бронхиальной астме. Клиническая медицина. 2015;
8. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Кнышова В.В. и др. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни лёгких и бронхиальной астмы. Пульмонология. 2014;

9. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практ. пульмонолог.* 2014; (2): 2-11.
10. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. М.: ГОЭТАР-Медиа. 2016;
11. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Бронхиальная астма: Федеральные клинические рекомендации. М.: Минздрав РФ, РРО; 2019.
12. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких. *Пульмонология.* 2014;
13. Ярилин А.А. Иммунология. учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
14. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И., Пелевина И.Д. и др. Поздняя астма: особенности клиники и лечебной тактики в амбулаторных условиях. *Врач.* 2013; (2): 22-2429.
15. Шмелёв Е.И. Современные возможности коррекции одышки у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. *Пульмонология.* 2013; (6): 79-84