

Аутоиммунный синдром как маркер длительного и прогностически неблагоприятного течения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы

✉ Ю.Р. Агапова^{1, 2}, А.В. Гулин³, Е.В. Малышева³

¹ Кафедра физики и биомедицинской техники
Липецкого государственного технического университета

² Липецкая городская больница № 3 “Свободный сокол”

³ Кафедра медико-биологических дисциплин
Липецкого государственного педагогического университета

Изучали содержание в сыворотке крови антител к фосфолипидам и эластазе нейтрофилов, а также фракции γ -глобулинов у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Установлены избыток аутоантител и дефицит иммуноглобулинов при тяжелом, длительном течении заболевания с частыми обострениями. Рекомендовано выявление и коррекция подобных сдвигов.

Ключевые слова: аутоиммунный синдром, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, антитела к фосфолипидам, антитела к эластазе, фракция γ -глобулинов.

Состояния, характеризующиеся обнаружением в крови аутоантител, подразделяются на аутоиммунные реакции, болезни иммунных комплексов и **аутоиммунные заболевания (АИЗ)**. При этом аутоиммунные реакции наблюдаются как у здоровых лиц, так и при ряде заболеваний, протекают локально, а их действие сводится к устранению отмирающих, стареющих и больных клеток. Аутоиммунный процесс, возникший при АИЗ, как правило, носит хронический системный характер и приводит к долговременному повреждению тканей, поскольку аутоиммунная реакция постоянно поддерживается тканевыми антигенами. Для развития АИЗ необходимо наличие генетической предрасположенности и неблагоприятных условий окружающей среды. Среди триггеров при бронхолегочной патологии, безусловно, лидируют курение, промышленные поллютанты, бытовые аллер-

гены. Персистирующие бактериально-вирусные инфекции могут вызывать развитие АИЗ за счет двух механизмов: молекулярной мимикрии и избыточной активации аутореактивных лимфоцитов. Обнаружение в сыворотке крови аутоантител имеет решающее диагностическое значение для подтверждения наличия того или иного АИЗ, тесно связано с активностью болезни и может определять прогноз.

В последние годы прослеживается особый интерес исследователей к нарушениям иммунитета при хронических инфекционных заболеваниях. Группой авторитетных иммунологов выделены и охарактеризованы три формы такого рода иммунопатологии в структуре постинфекционного клинко-иммунологического синдрома:

1) **синдром постинфекционного вторичного иммунодефицита (СПИВИД)** — обусловлен вторичной недостаточностью компонентов, факторов или звеньев иммунной системы, характеризуется хроническими инфек-

Контактная информация: Гулин Александр Владимирович, e-mail: gulin49@yandex.ru

ционно-воспалительными заболеваниями, торпидными к традиционной терапии;

2) **постинфекционный аутоиммунный синдром (ПИФАС)** — характеризуется иммунным ответом на мимикрирующие и/или собственные антигены с формированием клинической картины хронического аутоиммунного воспаления;

3) **синдром постинфекционного вторичного иммунодефицита в сочетании с аутоиммунным синдромом (СПИВИДАС)** с картиной выраженной иммунопатологии, осложняющей течение и способствующей хронизации инфекционного заболевания.

Начальные стадии хронического заболевания, как правило, ассоциируются с формированием СПИВИД (более 50%), а частота ПИФАС и СПИВИДАС не превышает 20%. На следующих этапах картина меняется, и доля аутоиммунных синдромов значительно возрастает: ПИФАС — до 50% на промежуточных стадиях, а СПИВИДАС — до 60% на завершающих стадиях.

Аутоиммунный процесс при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме

В последнее десятилетие поиск ряда исследователей направлен на доказательство наличия аутоиммунного системного процесса, усугубляющего течение **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)**. Так, были обнаружены аномально высокие титры антинуклеарных антител, антител к β_2 -гликопротеину I (β_2 -ГП I), Fc-Ig, β_1 -адренорецепторам, ANCA-маркеру дисфункции эндотелия. Выявлено повышение уровня интерлейкина-4 при всех стадиях заболевания, что свидетельствует об участии аутоиммунного механизма в формировании заболевания; косвенно доказана активация иммуносупрессивных механизмов при ХОБЛ через содержание Т-регуляторных клеток с фенотипом CD4⁺CD25h'gh. Также были описаны аутоантитела к нативной ДНК при атопической **бронхиальной астме (БА)** у детей.

На наш взгляд, особый интерес представляют **антитела к фосфолипидам (АФЛ)** и антитела к **нейтрофильной эластазе (НЭ)**. Оба типа антител связаны со смертельно опасными осложнениями и исходами ХОБЛ — легочной тромбоэмболией и прогрессирующим необратимым фиброзом. Следовательно, разгадка патогенетических механизмов этих процессов и поиск новых путей решения указанных проблем чрезвычайно актуальны. Для сравнения с ХОБЛ была выбрана именно БА по причине близости клинических проявлений этих заболеваний и минимального процента развития вышеописанных осложнений.

Антитела к фосфолипидам представляют собой семейство антител, распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов (**кардиолипина (КЛ), фосфатидилинозитола (ФИ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидиловой кислоты (ФК)**) и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипидсвязывающих белков. Связанные с фосфолипидами клеточных мембран белки плазмы — протромбин, β_2 -ГП I, аннексин V, высокомолекулярный кининоген, протеины C и S и ряд других — служат кофакторами и обладают естественной антикоагулянтной активностью. Важную роль в процессе взаимодействия АФЛ и эндотелиальных клеток играют β_2 -ГП I (молекулярная масса 50 кДа, в норме присутствует в плазме в концентрации примерно 200 мкг/мл, циркулирует в ассоциации с липопротеидами) и **аннексин V** (принадлежит семейству кальцийзависимых белков). Аутоантитела блокируют эти белки на поверхности эндотелиоцитов, что приводит к гиперкоагуляции. У пациентов с наличием антител к аннексину V доказана высокая частота артериального или венозного тромбоза. Учитывая, что на международном уровне исследование **антифосфолипидного синдрома (АФС)** не стандартизировано, по мнению специалистов, обнаружение в сыворотке кофакторзависимых АФЛ в сочетании с суммарны-

ми АФЛ — наиболее достоверный признак причастности аутоантител к АФС.

Основное, хорошо изученное легочное проявление АФС — **тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)** — практически не отличается от “обычной” тромбоэмболии у пациентов без АФЛ и может быть первым проявлением заболевания. Весьма характерны рецидивы легочных тромбозов. Тем не менее в доступной нам научной литературе практически не встречается исследований, содержащих сведения об антифосфолипидном феномене при ХОБЛ и БА. Обострение ХОБЛ клиницисты рассматривают как фактор риска ТЭЛА; у 9,7% больных с обострением ХОБЛ выявлен глубокий тромбоз вен нижних конечностей. При анализе результатов аутопсий умерших от обострения ХОБЛ в 89,9% случаев была обнаружена недиагностированная тромбоэмболия мелких легочных артерий (множественные поражения) и в 18,4% — тромбозы проксимальных ветвей легочных артерий. Следовательно, у больных ХОБЛ доказан высокий риск развития ТЭЛА и не исключена антифосфолипидная природа этого осложнения.

Фермент НЭ синтезируется в основном в полиморфно-ядерных нейтрофильных гранулоцитах, макрофагах и эндотелиальных клетках в ходе персистирующего воспаления. Основная функция НЭ — естественное разрушение матриксных белков: коллагена, эластина, протеогликанов, фибронектина, ламинина. Излишняя патологическая активность фермента приводит к запуску несбалансированного пути обмена соединительной ткани и, в итоге, к избыточному синтезу и разрастанию фиброзных волокон. В легочной ткани этот патологический эффект проявляется прогрессированием пневмофиброза и эмфиземы. В деградацию альвеолярных стенок при эмфиземе помимо НЭ вовлечены и другие группы протеаз, прежде всего **матриксные металлопротеиназы (ММП)**, являющиеся продуктом нейтрофилов (ММП-8, ММП-9) и макрофагов (ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7,

ММП-9, ММП-12). Для реализации своего литического потенциала они должны быть активированы эластазой. Нейтрофильная эластаза также может ухудшать межэндотелиальные связи, расщепляя поверхностные протеины. Эндотелиальной травмой в результате действия НЭ может объясняться редукция капиллярного русла как патогенетический механизм легочной эмфиземы. Нейтрофильная эластаза расщепляет рецепторы главных компонентов бактериальной стенки — липополисахаридов CD14, что приводит к уменьшению экспрессии интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли α . В результате снижается воспалительный ответ на внедрение микроорганизмов.

Считается, что активность НЭ регулируется системой протеиназных ингибиторов, присутствующих в различных тканях организма. Наибольшее значение имеют α_1 -протеиназный ингибитор и α_2 -макроглобулин. Снижение уровня ингибиторов в сыворотке крови приводит к неконтролируемой активации НЭ, что и было доказано при ХОБЛ. Очевидно, что для сохранения гомеостаза при дефиците антипротеаз организму требуется еще один резервный механизм защиты от НЭ — малоизученный **синтез антител к НЭ**. В доступной научной литературе аутоантитела к НЭ ассоциированы в основном с ревматоидным артритом и васкулитами.

Сравнительный анализ показателей гуморального иммунитета и аутоиммунных сдвигов при ХОБЛ и БА может пролить свет на причину различий в клинической картине, а самое главное, в прогнозе и исходе этих заболеваний.

Цель исследования: определить наличие и уровень антител к НЭ, суммарных аутоантител к КЛ, ФС, ФИ и ФК (антифосфолипидный скрининг), антител к аннексину V классов **иммуноглобулина G (IgG)**, IgM (АТА), суммарных антител к анти- β_2 -ГП классов IgG, IgM, IgA и процентное содержание белковой фракции γ -глобулинов в сыворотке крови у пациентов с обострением ХОБЛ или БА.

Материал и методы

В исследование было включено 135 госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ и 45 пациентов с обострением БА (табл. 1, 2). Общими критериями включения пациентов в исследование были: возраст старше 30 лет, документированный диагноз ХОБЛ или БА, наличие признаков обострения этих заболеваний. Критериями исключения из исследования были другие хронические и острые заболевания легких, онкологические заболевания, беременность, почечная и печеночная недостаточность, обострения хронических воспалительных заболеваний иной локализации, осложненное течение ишемической болезни сердца, гипертонической болезни в анамнезе, сахарный диабет. Ни у кого из обследуемых клинических и инструментальных признаков ТЭЛА и иных вариантов артериальных тромбозов выявлено не было. В качестве контроля использовали показатели сыворотки крови 25 студентов Липецкого государственного технического университета в возрасте 18–20 лет, не имеющих в анамнезе хронических заболеваний и добровольно давших письменное согласие на участие в эксперименте.

Распределение пациентов с БА в зависимости от степени тяжести заболевания было следующим: с легкой степенью тяжести – 25,6%, со средней – 50%, с тяжелой – 24,4%.

Забор венозной крови осуществляли утром натощак на 2-й день после поступления в стационар. Содержание белковой фракции γ -глобулинов сыворотки крови определяли методом электрофореза на ацетатцеллюлозе с последующим фотометрическим определением с использованием устройства электрофореза сыворотки крови УЭР-01 “Астра”. Уровень аутоантител (класса IgG) к эластазе цитоплазмы нейтрофилов, суммарных аутоантител к КЛ, ФС, ФИ и ФК (антифосфолипидный скрининг), антител к аннексину V классов IgG, IgM, суммарных антител к анти- β_2 -ГП классов IgG, IgM, IgA в сыворотке крови

Таблица 1. Характеристика больных ХОБЛ

Параметр	Значение
Пол, м/ж	90/45
Средний возраст, годы	63,7 \pm 19,4
Длительность ХОБЛ, годы	8,5 \pm 5,3
Стадия ХОБЛ (GOLD), n (%)	
I	12 (8,9)
II	42 (31,1)
III	69 (51,1)
IV	12 (8,9)
Частота обострений в год, n	2,2 \pm 0,8

Таблица 2. Характеристика больных БА

Параметр	Значение
Пол, м/ж	14/31
Средний возраст, годы	54,3 \pm 12,6
Длительность БА, годы	15,2 \pm 11,9
Частота обострений в год, n	1,4 \pm 0,6

определяли путем непрямого твердофазного иммуноферментного анализа ELISA. Использовали иммуноферментные наборы для количественного и полуколичественного определения компании ORGENTEC.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с определением средних значений полученных показателей (M) и стандартных отклонений ($\pm\sigma$). Доверительный интервал >95% принимался как статистически значимый. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования в группах ХОБЛ и БА четко выделились две подгруппы – с нормальными (подгруппа “норма”) и превышающими допустимую норму и контрольные величины (подгруппа “патология”) значениями аутоантител (табл. 3).

У большей части пациентов обеих групп значения достоверно не отличались от контрольных показателей, хотя были несколько выше таковых, и не превышали допусти-

Таблица 3. Показатели (в ЕД/мл) суммарных АФЛ, антител к β_2 -ГП, к аннексину V, к НЭ в сыворотке крови у пациентов с обострением ХОБЛ и БА

Группа	Суммарные АФЛ	Антитела к β_2 -ГП	Антитела к аннексину V	Антитела к НЭ
Референсные значения	<10,0	<10,0	<5,0	<10,0
Контроль	2,7 ± 0,8	3,2 ± 0,9	2,3 ± 0,6	3,5 ± 1,0
ХОБЛ				
подгруппа “норма”	3,1 ± 1,4 (84,0)	5,4 ± 1,4 (84,0)	2,4 ± 1,0 (84,0)	5,5 ± 1,9 (83,6)
подгруппа “патология”	26,5 ± 6,0* (16,0)	13,9 ± 0,9* (16,0)	16,3 ± 3,1* (16,0)	22,2 ± 5,8* (16,4)
БА				
подгруппа “норма”	3,6 ± 0,9 (70,4)	3,7 ± 1,1 (75,0)	2,3 ± 0,6 (50,0)	5,3 ± 2,3 (92,5)
подгруппа “патология”	25,3 ± 7,3* (29,6)	13,3 ± 2,5* (7,4)	9,8 ± 1,9* (14,8)	23,3 ± 6,5* (7,5)

* Достоверные различия с контрольной группой (p < 0,001).
Примечание. В скобках – процент пациентов от общей группы.

мые нормативы. В то же время четко выделились подгруппы со значениями, превышающими в 6,3 и 6,7 раза (при ХОБЛ и БА соответственно) контрольные показатели (p < 0,001), т.е. примерно у каждого 6-го пациента в группе ХОБЛ и у каждого 13-го в группе БА были выявлены высокие концентрации аутоантител как признак очевидного аутоиммунного процесса в период обострения хронического заболевания.

Интересной особенностью является наличие всех типов определяемых антител в подгруппе “патология” у больных ХОБЛ и неравномерное распределение антител у больных БА. Так, суммарные АФЛ определялись у большего количества положительных по антителам больных БА, практически в 2 раза реже встречались антитела к аннексину V и в 2,5 раза реже – антитела к β_2 -ГП и НЭ. Это свидетельствует о том, что у части больных ХОБЛ системный аутоиммунный сдвиг имеет неспецифический и тотальный характер и отражает высокий риск тромбозов в присутствии всех компонентов АФС-каскада. У больных БА выработка антител носит специфический оттенок: при довольно высокой концентрации суммарных АФЛ в общей группе БА имел место относительный недостаток антител к кофакторным белкам β_2 -ГП и аннексину V. Это характеризует неэффективность

АФС-каскада у 22,2% положительных по антителам пациентов и является решающим положительным моментом в плане прогноза АФС-зависимых артериальных тромбозов.

Обнаружение АФЛ у больных ХОБЛ было характерно только для среднетяжелого и, особенно, тяжелого течения заболевания. Все больные имели стаж курения и хронического кашля более 30 лет. В группе БА наличие аутоантител к АФЛ сочеталось с длительным стажем заболевания (более 25 лет), среднетяжелым и тяжелым его течением, а среди выявленных носителей антител были как курильщики, так и никогда не курившие пациенты.

Учитывая, что функцией антител (и аутоантител) обладает в основном сывороточная белковая фракция γ -глобулинов, мы проследили связь последней с наличием/отсутствием аутоантител. На рис. 1 отражено содержание фракции γ -глобулинов (в % от контроля) у больных ХОБЛ и наглядно показан дефицит иммуноглобулинов, нарастающий на фоне снижения респираторной функции по мере прогрессирования заболевания. У больных БА общий показатель также был несколько снижен по сравнению с контролем, но, как и при ХОБЛ I и II стадии, не выходил за рамки нижней границы нормы. Наиболее значимое отклонение на-

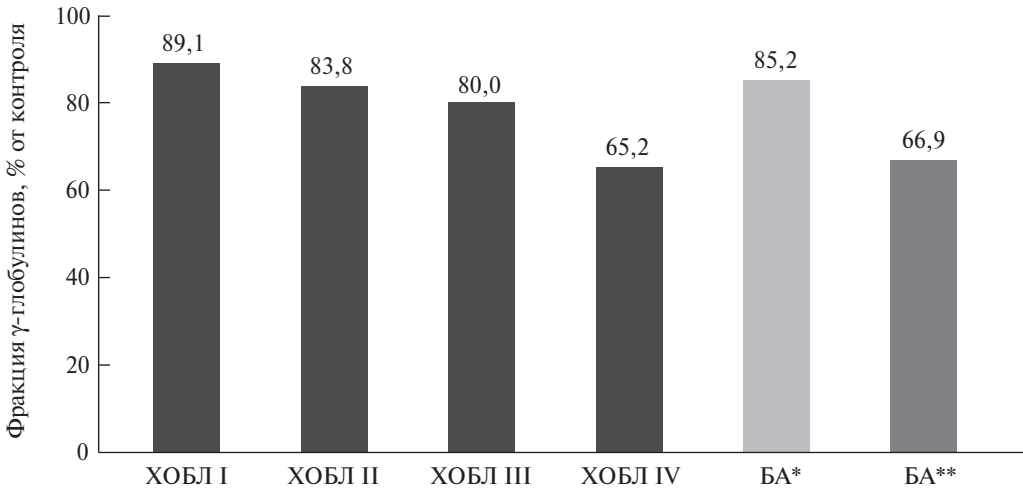


Рис. 1. Содержание фракции γ-глобулинов относительно контрольных величин (принятых за 100%) у пациентов с обострением ХОБЛ I–IV стадии и БА. Различия всех показателей с контролем достоверны ($p < 0,001$). * Общий показатель больных БА. ** Показатель больных БА длительного, плохо контролируемого течения.

блюдалось при тяжелой, длительной, плохо контролируемой БА, в том числе с частыми обострениями.

Но не у всех пациентов с ХОБЛ и БА было зафиксировано снижение уровня фракции γ-глобулинов (и по сравнению с контролем, и, что важнее, по сравнению с референсными значениями). Количество подобных случаев в группах значимо увеличивалось параллельно с прогрессированием ХОБЛ, а также при длительной и/или плохо контролируемой БА (рис. 2).

При этом аутоантитела и к НЭ, и к фосфолипидам встречались в 2 раза чаще у пациентов с низким уровнем γ-глобулинов, стажем болезни более 25 лет, среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ и плохо контролируемой БА ($p < 0,001$).

Заключение

Резюмируя полученные результаты, отметим, что снижение содержания γ-глобулинов в сыворотке крови у ряда пациентов с ХОБЛ и БА – это признак не только длительного прогрессивного тяжелого течения и/или неблагоприятного прогноза заболевания, но и высокого риска

манифестации аутоиммунного синдрома на фоне угнетения гуморального иммунитета. На примере ХОБЛ впервые были отслежены и продемонстрированы все три варианта постинфекционного клико-иммунологического синдрома (СПИВИД, ПИФАС и СПИВИДАС). На клиническом примере обоснована наибольшая потен-

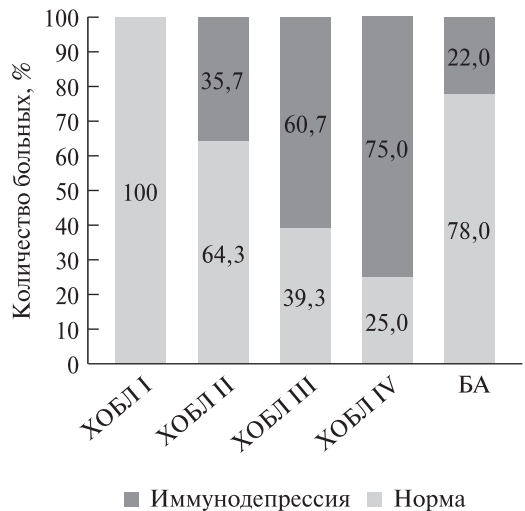


Рис. 2. Процентное соотношение пациентов с ХОБЛ I–IV стадии и БА с нормальными и сниженными величинами γ-глобулинов.

циальная опасность сочетания вторичного иммунодефицита и аутоиммунной реакции. Дисбаланс антител с формированием аутоагрессии, очевидно, связан с финальным дефицитом усиленного потребления γ -фракции на фоне многолетнего воспаления, бактериальной колонизации и включения механизмов иммуносупрессии и аутоагрессии при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. При длительной БА избыточное потребление иммуноглобулинов и, как следствие, гипогаммаглобулинемия могут быть связаны с наличием характерных для БА и атопии IgE. Причем синтез антител рассмотренных нами типов свидетельствует о тяжелых системных нарушениях с запуском механизмов гиперкоагуляции, что в сочетании с эндотелиальной дисфункцией усугубляет гипоксию, нарушение микроциркуляции и запускает порочный круг нарушения кровоснабжения не только в легочной ткани, но и в организме в целом. В результате прогнозируемы микро- и макротромбозы, клеточный апоптоз, нарушение регенерации легочной ткани с прогрессированием пневмофиброза. На наш взгляд, появление антител к агрессивной НЭ указывает на неэффективность ферментативной антипротеазной защиты при длительном течении ХОБЛ и БА, когда грань между этими заболеваниями посте-

пенно стирается параллельно с прогрессированием пневмофиброза. Очевидно, что переход болезни на этап системных сдвигов резко увеличивает риск летального исхода.

Выводы

Выявление гипогаммаглобулинемии, особенно в сочетании с антителами к НЭ, АФЛ, аннексину V и β_2 -ГП, является простым и достоверным методом отбора прогностически неблагоприятных случаев обострения ХОБЛ и БА. У таких пациентов значительно выше риск опасных для жизни осложнений (артериальных тромбозов, необратимого фатального ремоделирования бронхов и легочных сосудов, пневмофиброза и эмфиземы с потерей дыхательных объемов) и развития системных нарушений на фоне угнетения гуморального иммунитета. Эта группа больных нуждается в лечении обострений в условиях стационара, дополнительной профилактике нарушений микроциркуляции, разработке индивидуальной программы ведения и иммуннокоррекции, динамическом наблюдении с повторным анализом протеинограммы и определением антител в динамике.

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Autoimmune Syndrome as a Marker of Long-term and Unfavourable Course of COPD or Asthma

Yu.R. Agapova, A.V. Gulin, and E.V. Malysheva

The article deals with serum levels of antiphospholipid antibodies, anti-elastase antibodies, and γ -globulin fraction in patients with exacerbation of COPD or asthma. Patients with severe and long-term disease with frequent exacerbations had increased levels of autoantibodies and immunoglobulin deficiency. It is recommended to identify and correct such abnormalities.

Key words: autoimmune syndrome, COPD, asthma, antiphospholipid antibodies, anti-elastase antibodies, γ -globulin fraction.