

Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Букреева Е.Б.,
Селиванова П.А., Дзюман А.Н., Кремис И.С., Еремина Т.А.
*Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск*

КЛЕТОЧНОЕ ЗВЕНО И ЦИТОКИННЫЙ ПРОФИЛЬ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Материалом для исследования служили бронхиальные смывы, полученные при бронхоскопическом исследовании у пациентов с тяжелыми формами бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Определение концентрации интерлейкинов 4, 8, 10, интерферона γ , фактора некроза опухоли α , трансформирующего фактора роста β_1 в супернатанте лаважной жидкости проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. В осадке бронхиальных смывов подсчитывали число CD 3⁺, CD 4⁺, CD 8⁺, CD 19⁺ лимфоцитов методом мультипараметрической двухцветной цитофлюориметрии с помощью меченных ФИТЦ моноклональных антител. Целью настоящего исследования явилось изучение количества основных эффекторных клеток и концентрации ключевых иммунорегуляторных молекул в лаважной жидкости пациентов с тяжелыми формами бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. При тяжелой терапевтически-чувствительной форме бронхиальной астмы наблюдается нарушение иммунологического профиля бронхиального дерева с формированием Т-хелпер 2 зависимого иммунного ответа и повышение функциональной активности В-клеточного звена иммунитета. При тяжелой форме хронической обструктивной болезни легких «страдает» Т-клеточное звено защиты слизистой оболочки бронхов с усилением функциональной активности цитотоксических форм лимфоцитов. Тяжелая форма бронхиальной астмы отличается выраженным повышением концентрации интерлейкина-4 на фоне сниженного количества интерлейкина-10; хроническая обструктивная болезнь легких, напротив, характеризуется односторонним повышением количества провоспалительных цитокинов (интерлейкина-8, фактора некроза опухоли α) и трансформирующего фактора роста β_1 . Полученные при проведении данной работы уникальные знания послужат основой для создания современных патогенетических и иммунологических подходов к профилактике тяжелых форм обструктивных болезней легких.

Ключевые слова: цитокины; трансформирующий фактор роста β_1 ; бронхиальные смывы; воспаление в дыхательных путях.

Gereng E.A., Suhodolo I.V., Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Bukreeva E.B.,
Selivanova P.A., Dzyuman A.N., Kremis I.S., Eremina T.A.
Siberian State Medical University, Tomsk

CELLULAR IMMUNITY AND CYTOKINE PROFILE BRONCHIAL LAVAGE AT HEAVY FORMS OF A BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

As material for research served separated the bronchial ways, received by bronchial washouts at bronchoscopy study. Concentration definition interleukines 4, 8, 10, interferon γ , the tumours necrosis factor α , the transforming factor of growth β_1 , in supernatants lavage liquids spent a method enzyme linked-immuno-sorbent assay analysis. In a deposit of bronchial washouts counted up number CD 3⁺, CD 4⁺, CD 8⁺, CD 19⁺ a method multiparametrical two-coloured citophyloimetry with the help FITZ monoclonal antibodies. The purpose of the present research was studying of quantity of the basic effectors cell and concentration key immunoregulators molecules in lavages liquids of patients with the heavy form of a bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. At the heavy therapeutic-sensitive form of a bronchial asthma Th2 dependent immune answers and increase of functional activity of the B-cellular link of immunity are observed infringements immunological a profile of a bronchial tree with formation T-helper. At the heavy form of chronic obstructive pulmonary disease of lungs the T-cellular link of protection of a mucous membrane of bronchial tubes with strengthening of functional activity of cytotoxic forms limfocits «suffers». The heavy form of a bronchial asthma differs the expressed increase of concentration interleukina-4 against the lowered quantity interleukina-10, chronic obstructive pulmonary disease of lungs, on the contrary, is characterised by unidirectional increase of quantity proinflammatory cytokines (interleukina-8, the tumours necrosis factor α) and the transforming factor of growth β_1 . Received at carrying out of the given work unique knowledge will form a basis for creation modern pathogenetic and immunological criteria of preventive maintenance of heavy forms of obstructive illnesses of lungs.

Key words: cytokines; the transforming factor of growth β_1 ; bronchial lavage; an inflammation in respiratory ways.

Механизмы, лежащие в основе структурно-функциональных нарушений в слизистой оболочке бронхов, при тяжелых формах бронхиальной астмы (БА) и хронической обструк-

тивной болезни легких (ХОБЛ) до настоящего времени остаются недостаточно изученными. Важная роль в возникновении и поддержании воспалительного процесса в бронхиальном дереве при исследуемой патологии отводится различным клеточно-молекулярным факторам. Известно, что состав лаважной жидкости является уникальной средой и чутким индикатором, отражающим, в том числе, и морфофункциональное состояние бронхо-легочной системы [1-4]. Цитокины являются основными медиаторами, управ-

Корреспонденцию адресовать:

ГЕРЕНГ Елена Андреевна,
634028, г. Томск, ул. Кулагина, 11/1, кв. 28.
Тел.: раб. 8 (3822) 42-64-43; сот. +7-913-871-13-62.
E-mail: e-gereng@mail.ru

ляющими патофизиологическими и патохимическими процессами в стенке дыхательных путей при БА и ХОБЛ [3, 5]. Установлено, что тяжелые формы обструктивных болезней легких сопровождаются ремоделированием бронхиальной стенки, обусловленным, в том числе, и изменением выработки трансформирующего фактора роста β_1 [4, 5]. В литературе существуют противоречивые данные о взаимосвязи ростовых факторов, цитокинов и их значении в формировании ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелых формах БА и ХОБЛ [1-5].

Целью настоящего исследования явилось изучение количества основных эффекторных клеток и концентрации ключевых иммунорегуляторных молекул в лаважной жидкости пациентов с тяжелой формой БА и ХОБЛ.

Ческий анализ исследуемых групп пациентов отражен в таблице 1.

Бронхоскопию у обследованных лиц проводили в условиях стационара, на фоне улучшения клинико-функциональных показателей течения болезни, вне обострения заболевания.

С целью получения бронхиальных смывов (БС) всем больным выполняли фибробронхоскопию по стандартной методике гибким фиброскопом (BF1T20). Процедуру бронхиального лаважа осуществляли через тубус бронхоскопа путем дробного введения изотонического раствора хлорида натрия (общим объемом 40-60 мл.) с последующей аспирацией в стерильный силиконизированный контейнер [6].

Лаважную жидкость подвергали центрифугированию 10 мин при 1500 об/мин. Надосадочную жидкость разбирали на аликвоты и хранили при темпе-

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одномоментное сравнительное исследование пациентов обоего пола с тяжелыми терапевтически-чувствительными формами БА и ХОБЛ. Диагноз и степень тяжести болезни верифицировали согласно критериям глобальной стратегии по профилактике и лечению БА и ХОБЛ (GINA, 2008; GOLD, 2008). Обязательным условием участия в исследовании было наличие письменного информированного согласия больного, одобренного локальным комитетом по этике ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава» (г. Томск) № 877 от 10.11.2008 г. Контрольной группой служили 8 здоровых некурящих доноров без патологии органов с аналогичными характеристиками по полу и возрасту (6 мужчин и 2 женщины в возрасте от 25 до 65 лет, средний возраст — 42 ± 4 года). Клини-

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких

Показатель	Бронхиальная астма (n = 22)	Хроническая обструктивная болезнь легких (n = 18)
Количество мужчин	2 (9 %)	14 (78 %)
Количество женщин	20 (91 %)	4 (22 %)
Средний возраст, лет	$42,3 \pm 10,3$	$54,8 \pm 11,6$
Общий стаж болезни, лет	$14,8 \pm 1,0$	$18,6 \pm 2,6$
Результаты кожных аллергопроб	положительные, поливалентная сенсibilизация в 63,5 % случаев	отрицательные
Курение, пачка/лет	-	более 20
Количество дневных симптомов/нед	$15,6 \pm 1,4$	-
Количество ночных симптомов/нед	$5,8 \pm 0,7$	-
Количество госпитализаций в год	$2,9 \pm 0,5$	$3,8 \pm 1,2$
Количество вызовов скорой помощи в год	$1,8 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,6$
Уровень Ig E (сыв.), МЕ/мл	$280,3 \pm 32,8$	$92,4 \pm 6,8$
Объем форсированного выдоха (ОФВ1), %	$71,3 \pm 3,4$	$45,7 \pm 3,95$
Индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), %	$74,2 \pm 17,2$	$58,9 \pm 5,5$
Пиковая скорость выдоха (ПСВ), %	$76,4 \pm 2,8$	-
Суточная лабильность бронхов (СЛБ), %	$30,2 \pm 1,9$	-
Наличие эмфиземы легких, диагностированной рентгенологически или томографически	-	перифокальная (30 %) центролобулярная (70 %)

Сведения об авторах:

ГЕРЕНГ Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра морфологии, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия.

СУХОДОЛО Ирина Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой морфологии, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия.

ПЛЕШКО Раиса Ивановна, доктор мед. наук, профессор, кафедра морфологии, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия.

ОГОРОДОВА Людмила Михайловна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия.

БУКРЕЕВА Екатерина Борисовна, доктор мед. наук, профессор, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия.

СЕЛИВАНОВА Полина Александровна, ассистент, кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия.

ДЗЮМАН Анна Николаевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра морфологии, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия.

КРЕМИС Иван Сергеевич, аспирант, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия.

ЕРМИНА Татьяна Александровна, врач-эндоскопист, Городская больница № 3, г. Томск, Россия.

ратуре -20°C в пластиковых пробирках. Определение концентраций интерлейкинов 4, 8, 10 (IL-4, 8, 10), интерферона γ (INF- γ), фактора некроза опухоли α (TNF- α), трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1) проводили твердофазным иммуноферментным методом согласно инструкциям, предлагаемым производителями тест-систем. Учет результатов проводили с применением спектрофотометра для микропланшетов «Multiscan EX» при длине волны 450 нм.

В осадке БС с рабочей концентрацией 2×10^6 кл./мл подсчитывали число $\text{CD}3^+$ (зрелые Т-клетки), $\text{CD} 4^+$ (Т-хелперы), $\text{CD}8^+$ (Т-киллеры/супрессоры), $\text{CD}19^+$ (В-лимфоциты) методом мультипараметрической двухцветной цитофлуориметрии с помощью меченных ФИТЦ моноклональных антител.

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0 с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Данные представляли в виде медианы (Me), меру рассеивания — в виде квартильного интервала ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Оценку взаимосвязи между различными клеточными и гуморальными факторами осуществляли с помощью подсчета коэффициента корреляции рангов Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В БС у лиц с тяжелой формой БА и ХОБЛ нами выявлен целый ряд нарушений параметров клеточного и гуморального звена местной защиты слизистой оболочки бронхов (табл. 2 и рис. 1). У пациентов с тяжелой терапевтически резистентной формой БА, по сравнению с контрольной группой, было отмечено повышение общего числа Т-клеток ($\text{CD}3^+$ -лимфоцитов), преимущественно, за счет популяции Т-хелперов, а также измене-

ние соотношения $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ Т-лимфоцитов — 2,5 : 1 (в контрольной группе — 1,6 : 1) (табл. 2).

Аллергический характер воспаления слизистой оболочки бронхов был подтвержден однонаправленным повышением концентрации сывороточного IgE (в норме меньше 100 МЕ/мл) и увеличением общего числа В-лимфоцитов ($\text{CD}19^+$ -субпопуляции) в лаважной жидкости, констатируемой нами у пациентов с тяжелой терапевтически-чувствительной формой БА.

Нарушение функционирования местных факторов защиты слизистой оболочки бронхов при ХОБЛ носило несколько иной характер. В БС у этих пациентов, по сравнению с контрольной группой и с

Таблица 2
Субпопуляционный состав лимфоцитов в бронхиальных смывах пациентов с тяжелыми формами бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели	Контроль (n = 8)	Тяжелая форма бронхиальной астмы (n = 22)	Тяжелая форма хронической обструктивной болезни легких (n = 18)
Общая клеточность бронхиальных смывов, $\times 10^6/\text{мл}$	1,2 (1,0-1,6)	1,65 (1,4-2,1)	3,2 (2,6-3,6)**
$\text{CD}3^+$, %	54,3 (43,2-64,4)	80,3 (72,3-87,3)*	84,3 (75,2-88,4)*
$\text{CD}3^+$, абс.	0,51 (0,33-0,82)	1,30 (1,05-1,52)*	2,51 (2,20-3,07)**
$\text{CD}4^+$, %	33,2 (26,4-39,3)	54,0 (44,0-60,5)*	27,0 (8,93-45,4)*
$\text{CD}4^+$, абс.	0,32 (0,20-0,50)	0,91 (0,76-1,05)*	0,80 (0,34-1,21)**
$\text{CD}8^+$, %	19,5 (15,5-23,1)	23,5 (19,0-28,9)*	55,5 (39,5-58,7)**
$\text{CD}8^+$, абс.	0,19 (0,12-0,29)	0,37 (0,32-0,51)*	1,64 (1,17-1,92)**
$\text{CD}19^+$, %	8,75 (6,0-13,3)	9,50 (5,00-12,9)	2,50 (1,94-4,25)*
$\text{CD}19^+$, абс.	0,10 (0,05-0,22)	0,15 (0,10-0,22)*	0,08 (0,05-0,15)*

Примечание: n - количество пациентов; * достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении параметров контрольной группы и пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы; * достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении параметров контрольной группы и пациентов с тяжелой формой хронической обструктивной болезни легких; * достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении параметров у пациентов с тяжелыми формами бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Information about authors:

GERENG Elena Andreevna, candidate of medical sciences, docent, the department of morphology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

SUHODOLO Irina Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of morphology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

PLESHKO Raisa Ivanovna, doctor of medical sciences, professor, the department of morphology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

OGORODOVA Ludmila Mikhaylovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of faculty pediatrics with the course of the children's diseases of the medical faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

BUKREEVA Ekaterina Borisovna, doctor of medical sciences, professor, the department of internal diseases of the pediatric faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

SELIVANOVA Polina Aleksandrovna, assistant, department of hospital therapy with the course of physical rehabilitation and sport medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

DZYUMAN Anna Nikolaevna, candidate of medical sciences, docent, the department of morphology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

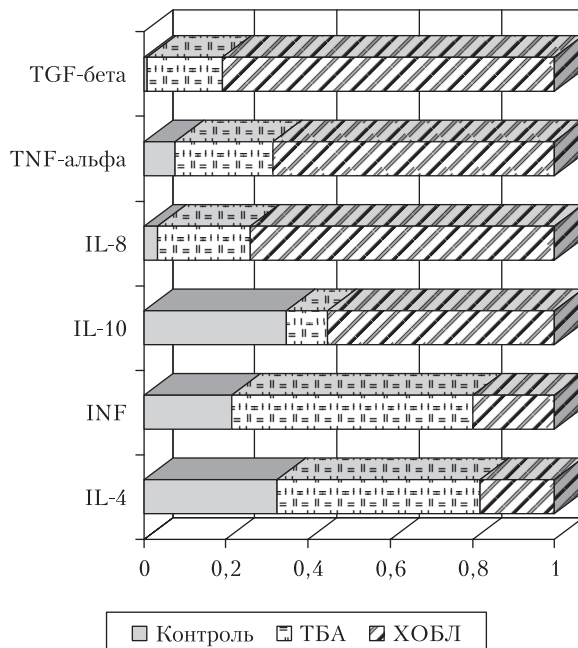
KREMIS Ivan Sergeyevich, postgraduate student, the department of internal diseases of the pediatric faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

EREMINA Tatiana Aleksandrovna, doctor-endoscopist, Municipal Hospital N 3, Tomsk, Russia.

Рисунок 1

Содержание цитокинов в лаважной жидкости у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезнью легких

Примечание: ТБА - тяжелая форма бронхиальной астмы; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких.



лицами, страдающими тяжелой формой астмы, наблюдается достоверное ($p = 0,004$) увеличение общего числа $CD3^+$ -лимфоцитов, преимущественно, за счет $CD8^+$. В то же время, общее число лимфоцитов с фенотипом $CD19^+$ при ХОБЛ было меньше аналогичных показателей, как в контрольной группе, так и у пациентов с тяжелой формой БА (табл. 2).

Оказалось, что БС пациентов с тяжелой формой БА отличаются от лаважной жидкости здоровых лиц значимым ($p = 0,01$) повышением количества таких иммунорегуляторных маркеров, как IL-4, -8, INF- γ , TNF- α , и более низкими показателями концентрации цитокина IL-10: при астме 5,29 пг/мл (2,1-14,1), в контроле, соответственно, — 18,45 пг/мл (6,48-86,4). Необходимо также отметить сдвиг в сторону Th2 клеточного ответа, что нашло свое отражение в повышении соотношения IL-4/INF- γ : при тяжелой форме БА — 2,21 (1,29-3,61), в группе здоровых лиц — 0,32 (0,05-0,64).

В лаважной жидкости у пациентов с ХОБЛ, в отличие от здоровых лиц и больных астмой, констатировалось значимое ($p = 0,008$) повышение содержания хемокинов. Так, IL-8 при ХОБЛ составляет 785,35 пг/мл (658,52-864,54), при астме — 237,9 пг/мл (148,93-310,32), в контроле, соответственно, — 36,96 пг/мл (10,15-113,52); TNF- α у пациентов с ХОБЛ — 242,55 пг/мл (179,52-327,84), при астме — 85,0 пг/мл (55,3-124,0), в группе здоровых лиц — 26,79 пг/мл (0,25-36,43). Необходимо констатировать, что БС пациентов с ХОБЛ отлича-

лись от лаважной жидкости больных астмой более низким соотношением IL-4/INF- γ .

TGF- β_1 определялся в супернатанте лаважной жидкости у 87 % здоровых лиц, составляя в среднем 3,43 пг/мл. Увеличение количества TGF- β_1 в БС было характерно как для пациентов с тяжелой формой БА, так и для больных с ХОБЛ (рис. 1.).

ОБСУЖДЕНИЕ

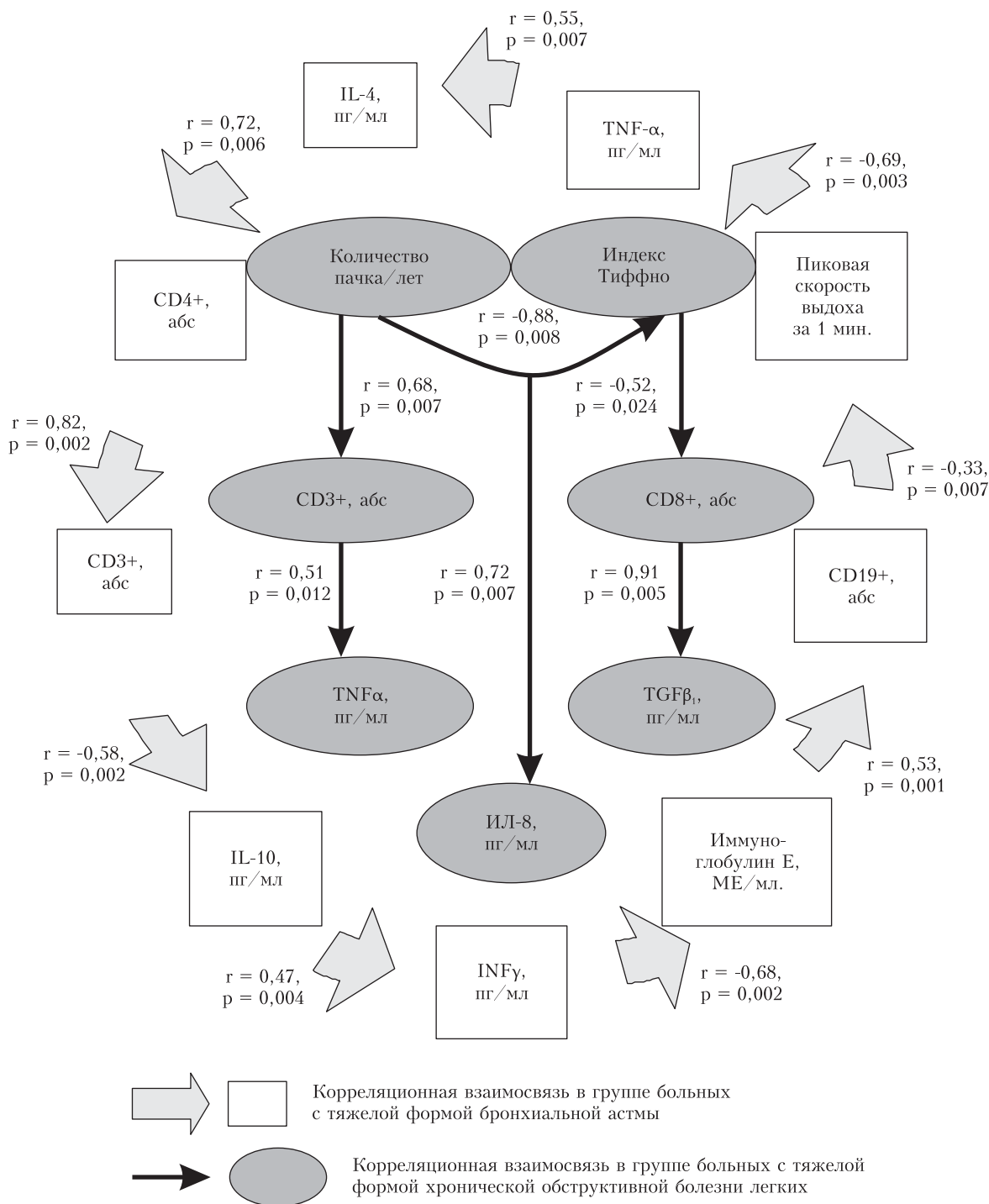
Проведенное исследование показало, что при тяжелой форме БА и ХОБЛ наблюдаются разнонаправленные изменения в клеточных и гуморальных факторах защиты слизистой оболочки бронхов дыхательных путей (табл. 2, рис. 1). Важным этиологическим фактором развития тяжелой формы БА является аллергенная стимуляция, что констатируется данными аллерготестирования — у 63,5 % исследуемых лиц наблюдается поливалентная сенсибилизация. Атопический механизм иммунологических реакций при тяжелой форме астмы подтверждается односторонним повышением общего числа $CD4^+$, $CD19^+$ -лимфоцитов в лаважной жидкости и увеличением соотношения IL-4/INF- γ (табл. 2, рис. 1). Этот факт указывает на активацию Th2-клеток воспаления при тяжелой форме астмы, что ведет к усилению синтеза IgE, вызывающего комплекс патофизиологических проявлений астмы [1, 4, 7]. Это косвенно подтверждается и выявленной нами отрицательной корреляционной связью между количеством В-лимфоцитов и пиковой скоростью выдоха за 1 мин (рис. 2).

Наши данные указывают на то, что при тяжелой форме БА существует дефект противовоспалительного ответа, что проявляется снижением концентрации IL-10 в супернатанте лаважной жидкости. Так, в настоящее время показано, что данный медиатор подавляет синтез многих белков воспаления, включая такие цитокины, как GM-CSF, IL-5, TNF- α [3, 5]. Последнее подтверждается установленной нами отрицательной корреляционной связью между количеством IL-10 и TNF- α в БС (рис. 2). В то же время, детальный механизм подавления атопии IL-10 до конца не изучен. Согласно исследованиям Barnes P.J. et al. (2008), противовоспалительный эффект IL-10 реализуется через увеличение продукции INF- γ -продуцирующих клеток. Это подтверждается и положительной корреляционной связью между концентрацией INF- γ и IL-10, наблюдаемой нами у пациентов с тяжелой формой БА (рис. 2). Предварительные данные указывают на то, что ингаляционное введение INF- γ больным тяжелой терапевтически-резистентной формой БА приводит к увеличению функциональной активности индуктивных регуляторных $CD4^+$ Т-клеток, продуцирующих IL-10, что понижает общее число эозинофилов в слизистой оболочке бронхов с последующим падением бронхиальной гиперреактивности [3, 5, 8].

Доминантным этиопатогенетическим фактором формирования ХОБЛ считается курение. Статистические данные о доле курильщиков в общей популяции всех больных ХОБЛ неоднозначны [9, 10].

Рисунок 2

Корреляционные взаимосвязи между клиничко-функциональными и иммунологическими показателями в лаважной жидкости при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких



В нашем исследовании 93,8 % пациентов являлись постоянными активными курильщиками с общим стажем курения более 20 пачка/лет. Известно, что табачный дым стимулирует высвобождение фагоцитами легких лейкотриена В₄, TNF-α. Последний активизирует высвобождение ИЛ-8 из Т-лимфоцитов и эпителиальных клеток, что стимулирует нейтро-

фильную реакцию в слизистых оболочках дыхательных путей при ХОБЛ [10-12]. Эти данные нашли свое отражение в увеличении концентрации TNF-α, ИЛ-8 в БС больных ХОБЛ (рис. 1). Обнаруженные нами у пациентов с ХОБЛ положительные корреляционные взаимосвязи между стажем курения (пачка/лет), TNF-α, ИЛ-8 и обратная корреляция

с индексом Тиффно подтверждают концепцию о ведущей роли табачных смол в формировании персистирующего нейтрофильного воспаления дыхательных путей с нарушениями клинко-функциональных показателей (рис. 2).

Установлено, что изменения состава БС у пациентов с тяжелой формой ХОБЛ связаны с более высокими показателями Т-клеточного звена местной защиты (CD3⁺-лимфоциты) и более низкими факторами В иммунитета (CD19⁺ субпопуляции лимфоцитов). Важно отметить, что у пациентов с ХОБЛ, в отличие от тяжелой формы БА, пул Т-лимфоцитов пополняется, преимущественно, за счет CD8⁺ цитотоксических клеток (рис. 1). Механизм цитотоксического действия CD8⁺-лимфоцитов в дыхательных путях при ХОБЛ до конца не изучен, хотя известно, что они вырабатывают перфорин, гранзин-В, TNF- α вещества, которые, среди прочих иммунологических эффектов, могут вызывать апоптоз альвеолярных клеток и разрушение легочной паренхимы [2, 5, 9, 12]. Эти процессы могут приводить к развитию центрлобулярной эмфиземы, что выявлялось нами (в 70 % случаев) у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ.

Важно отметить, что констатируемое нами достоверное увеличение концентрации TGF- β_1 в лаважной жидкости у пациентов с ХОБЛ тесно связано со структурными нарушениями дыхательных путей. Профиброзные эффекты TGF- β_1 , проявляющиеся усилением пролиферации, дифференцировки и функциональной активности фибробластов по наработке коллагена, становятся ведущими молекулярными

механизмами фиброза дыхательных путей при ХОБЛ [2, 4, 11]. Участие TGF- β_1 в иммуномодулирующих процессах и дезорганизации бронхиальной стенки нашло подтверждение и в выявленной нами достоверной отрицательной корреляционной связи ($r = -0,52$, $p = 0,024$) между этим ростовым фактором, ИЛ-8, а также индексом Тиффно.

ВЫВОДЫ:

1. При тяжелой терапевтически-чувствительной форме бронхиальной астмы в лаважной жидкости наблюдались признаки формирования Т-хелпер 2 зависимого иммунного ответа с повышением функциональной активности В-клеточного звена иммунитета.
2. Бронхиальные смывы при тяжелой форме хронической обструктивной болезни легких характеризовались признаками активации Т-клеточного звена защиты слизистой оболочки бронхов с усилением функционирования цитотоксических форм лимфоцитов.
3. Бронхиальные смывы при тяжелой форме бронхиальной астмы отличаются выраженным повышением концентрации интерлейкина-4 на фоне снижения интерлейкина-10; хроническая обструктивная болезнь легких, напротив, характеризуется односторонним повышением концентрации провоспалительных цитокинов (интерлейкина-8, фактора некроза опухоли α) и трансформирующего фактора роста β_1 .

ЛИТЕРАТУРА:

1. Экспрессия цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и её взаимосвязь с клинко-функциональными показателями бронхиальной астмы /Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Оспельникова Т.П. и др. //Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 57-61.
2. Barnes, P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease /P.J. Barnes, A.J. Wolkoff //The New Engl. J. of Med. – 2008. – V. 343. – P. 269-280.
3. Barnes, P.J. Cytokines and chemokines in asthma /P.J. Barnes //Eur. Respir. J. – 2007. – V. 29. – P. 43-59.
4. Barnes, P.J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease /P.J. Barnes //Nature Rev. Immunol. – 2008. – V. 8. – P. 183-192.
5. Фисенко, В. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких: особенности различий и сходства /В. Фисенко, Н. Чичкова //Врач. – 2008. – № 5. – С. 6-10.
6. Клеточный состав и содержание цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных бронхиальной астмой с различной чувствительностью бронхиального дерева к метахолину /Блажко В.И., Ефимов В.В., Воейкова Л.С. и др. //Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 21-23.
7. Cazzola, M. Anti-TNF-alpha and Th2 cytokine-directed therapies for the treatment of asthma /M. Cazzola //Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – V. 6. – P. 43-50.
8. IL-10 reduces Th2 cytokine production and eosinophilia but augments airway reactivity in allergic mice /M.R. van Scott, J.P. Justice, J.F. Bradley et al. //J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2005. – V. 278. – L. 667-674.
9. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease /M. Saetta, Di A. Stefano, G. Turato et al. //Eur. Respir. J. – 2004. – V. 157. – P. 822-826.
10. Cigarette smoke modulates rhinovirus-induced airway epithelial cell chemokine production /Hudy M.H., Traves S.L., Wiehler S. et al. //Eur. Respir. J. – 2010. – V. 35. – P. 1256-1263.
11. Barnes, P.J. Macrophages as orchestrators of COPD /P.J. Barnes //COPD. – 2004. – V. 1. – P. 56-70.
12. Polanska, B. Neutrophil elastase and interleukin-8 as inflammatory mediators in mechanically ventilated children /B. Polanska //Med. Sci. Monit. – 2004. – V. 10. – P. 463-468.