

Е. М. Рекалова
ИММУНОПАТОГЕНЕЗ
ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – заболевание, возникающее, как правило, после 40 лет, с преобладающим поражением дистальных бронхов, паренхимы легких и формированием эмфиземы (GOLD, 2011).

ХОЗЛ возникает, протекает и прогрессирует задолго до появления значимых функциональных нарушений, определяемых инструментально. Выявить ХОЗЛ на ранней стадии очень трудно. У части больных ХОЗЛ может дебютировать в виде хронического бронхита с выделением мокроты, что позже может приводить к воспалению мелких дыхательных путей и эмфиземе. Однако это происходит далеко не всегда, и эмфизема с характерными нарушениями дыхательной функции (со снижением отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 %) даже на фоне хронических бронхиальных симптомов может не развиваться.

С другой стороны, аномальная воспалительная реакция в легких прогрессирует независимо от прекращения действия основного этиопатогенетического фактора, в частности, курения (хотя состояние больных при этом значительно улучшается). Длительное раздражение дыхательных путей патогенными частицами/газами:

- оказывает прямое *токсическое* действие на эпителий и иммунные клетки (эпителиальные клетки, альвеолярные макрофаги и дендритные клетки), что

- стимулирует выделение ими *цитокинов* (факторов хемотаксиса воспалительных клеток — нейтрофилов, натуральных киллеров), что приводит к развитию

- хронического *воспаления* с гиперсекрецией слизи, бронхиальной обструкцией,

- лизису эластичного каркаса легких и развитию *эмфиземы*.

Таким образом, иммунные реакции играют одну из главных ролей в патогенезе ХОЗЛ.

Эпителий одним из первых реагирует на постоянные раздражители чрезмерной выработкой слизи, снижением мукоцилиарного клиренса. Курение/поллютанты приводят к тому, что эпителий снижает секрецию защитных веществ и повышает секрецию медиаторов воспаления (TNF- α , IL-1 β , IL-8, GM-KCF), привлекающих альвеолярные макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, моноциты.

Альвеолярные макрофаги обеспечивают развитие *врожденного (неспецифического) иммунного ответа*. Они захватывают, убивают и переваривают внутри себя чужеродный микроорганизм/антиген, выделяют цитокины, привлекающие другие воспалительные клетки. Под действием, в частности, сигаретного дыма макрофаги дополнительно выделяют:

- провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-8, LTB-4), привлекающие нейтрофилы,

- активные формы кислорода и

- эластолитические ферменты (MMP-9).

Количество макрофагов в дыхательных путях больных ХОЗЛ увеличивается до 25 раз (особенно в эмфизематозной

паренхиме), что коррелирует с тяжестью и активностью воспалительного процесса (Agusti A., 2010). Увеличение количества макрофагов происходит за счет миграции из крови моноцитов (в ответ на моноцит-селективные хемокины), а также из-за их пролиферации и длительного выживания в легких (уменьшается апоптоз макрофагов).

Дендритные клетки локализованы вблизи поверхности эпителия. Для идентификации чужеродного материала они используют распознающие рецепторы (PRRS), в частности — Toll-like рецепторы (TLR), запускающие провоспалительный каскад. Они фагоцитируют и опознают антигены (процессинг антигена внутри клетки), после чего презентуют их в лимфатических узлах Т-лимфоцитам, способствуя их дифференцировке, вследствие чего развивается высокоэффективный *адаптивный (антиген-специфический) иммунный ответ*, направленный на выведение чужеродного материала. Установлено, что при увеличении тяжести ХОЗЛ дендритные клетки накапливаются в дыхательных путях больных, становясь более активными (Freeman C.M., 2009; Tsoumakidou M., 2008).

Количество *Т-лимфоцитов* у больных ХОЗЛ увеличивается во всех дыхательных путях и паренхиме легких. Это подтверждается появлением большого количества бронхо-ассоциированной лимфоидной ткани, которая может быть гистологическим маркером тяжести ХОЗЛ (Pabst R., 2010; Punturieri A., 2008).

Тип *Т-хелперного (CD4)* ответа при ХОЗЛ не определен: отмечается активированный иммунный ответ по *Th1*-типу (с выделением провоспалительных цитокинов), выражены также признаки активации *Th2*-лимфоцитов (с выделением противовоспалительных цитокинов) (Curtis J. L., 2007). Важную роль играет активация *Th17*-лимфоцитов, обеспечивающих пролонгацию врожденного иммунного ответа и его преобладание над адаптивным ответом, что обуславливает хронизацию воспаления (Lane N., 2010).

Неизвестно, почему при ХОЗЛ активация CD4+ клеток (хелперов) менее выражена, чем CD8+ клеток (*цитотоксических/супрессоров*). Предполагается, что сигаретный дым нарушает процесс созревания дендритных клеток, что приводит к активации преимущественно CD8+ лимфоцитов (Tc1-интерферон- γ -производящих) и обуславливает хронизацию воспаления (Di Stefano A., 2004), но не исключено, что это связано с длительной персистенцией вирусов в ткани легкого (De Bree G. J., 2005). Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8) могут непосредственно разрушать клетки (освобождая перфорины, гранзим-В, TNF- α). Количество CD8+ Т-лимфоцитов у больных коррелирует с выраженностью эмфиземы. Контакт цитотоксического Т-лимфоцита с клеткой-«мишенью» (дефектной, пораженной клеткой крови, эпителия, бронха и пр.) приводит к проникновению в ее мембрану белков-перфоринов и цитолизина, которые вызывают гибель клетки путем апоптоза, поддерживая постоянный воспалительный процесс при ХОЗЛ (Freeman C. M., 2010).

Количество *нейтрофильных гранулоцитов* в дыхательных путях коррелирует с тяжестью ХОЗЛ и темпами снижения функции легких (Barnes, P. J., 2004; GOLD, 2011). Лавинообразное прибытие нейтрофилов при обострении связано с их быстрым транзитом из крови (с участием факторов хемотаксиса IL-8, LTB₄, адгезии). После фагоцитоза нейтрофилы погибают, высвобождая из гранул большое количество биологически активных веществ (нейтрофильную эластазу, катепсины, миелопероксидазу, протеазы MMP, TGF- β 1, CTGF), которые стимулируют гиперсекрецию слизи, уменьшают активность ресничек, и, помимо микробов, могут разрушать соединительную ткань легких, вызывая дисбаланс в системе протеиназы-антипротеиназы и оксидативный стресс.

Нейтрофильной эластазе противодействуют ингибиторы протеаз, в том числе — α 1-антитрипсин (врожденный дефицит которого определяется в США менее, чем у 1 % больных ХОЗЛ (Curtis J. L., 2007), SLPI, TIMP. Их соотношение определяет интенсивность формирования эмфиземы. Однако, несмотря на способность нейтрофилов вызывать эластолиз, этого не происходит при ряде других заболеваний (муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь), что свидетельствует о недостаточной изученности данного вопроса.

Нейтрофильные миелопероксидазы имеют большое значение в генерации оксидативного стресса, который, повреждая белки, жиры, углеводы, усиливает воспалительные и деструктивные процессы. Оксидативный стресс усугубляет дисбаланс протеиназ-антипротеиназ за счет инактивации антипротеиназ и дальнейшей активации протеиназ, что ведет к эмфиземе (GOLD, 2011; Wood, A. M., 2006). Оксиданты активируют ядерный фагоцитарный фактор NF- κ B, приводя к дополнительному синтезу воспалительных цитокинов (IL-8, TNF- α). Оксидативный стресс индуцирует стероидную устойчивость у больных ХОЗЛ. Выделение изопростана F₂ α -III приводит к сокращению гладкомышечных клеток, вызывая обструкцию бронхов, и способствует экссудации плазмы в дыхательные пути. Возможно прогрессирование ХОЗЛ из-за недостаточности в организме антиоксидантной защиты (глутатиона, мочевой кислоты, билирубина, витамина С, Е).

Роль *эозинофилов* при ХОЗЛ не определена. При обострениях ХОЗЛ у некоторых больных количество эозинофилов в слизистой бронхов возрастает более чем в 30 раз (MacNee, W., 2008; White A. J., 2003). Показано, что у ряда больных, в отличие от астмы, эозинофилы могут быть неактивными, без выброса гранул, запускающих воспаление и индуцирующих бронхоспазм. Наличие эозинофилов у пациентов с ХОЗЛ прогнозирует хороший ответ на кортикостероиды.

IL-8 синтезируется эпителиальными клетками, макрофагами, нейтрофилами. Он привлекает нейтрофилы в очаг воспаления, и коррелирует с содержанием бактерий в мокроте (Barnes P. J., 2004; Wood, A. M., 2006). Уровень IL-8 в мокроте более повышен у пациентов с эмфиземой при дефиците α 1-антитрипсина. Его содержание коррелирует с выраженностью мышечной слабости у больных с ХОЗЛ. По уровню IL-8 можно судить об активности воспалительного процесса в целом.

TNF- α может играть ключевую роль при инициации воспаления при ХОЗЛ в результате активации сигаретным дымом иммунных клеток. TNF- α способствует освобождению нейтрофильных протеиназ (NE, MMP-9), индуцируя развитие эмфиземы, стимулирует секрецию слизи и индуцирует апоптоз клеток скелетных мышц (в частности, межреберных). Уровень TNF- α коррелирует с потерей веса у больных ХОЗЛ.

Таким образом, в патогенезе ХОЗЛ наибольшую роль играют:

- хронический *воспалительный* процесс,
- дисбаланс *протеиназ* и антипротеиназ в легких,
- *окислительный* стресс.

Воспаление при ХОЗЛ носит не только местный, но и системный характер (Agusti A., 2010; Han M. K., 2010), что связано с:

— увеличением количества и изменением функции циркулирующих *воспалительных клеток*,

— повышением плазменного уровня *воспалительных цитокинов* (IL-8, IL-6, TNF) и белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген), а также

— *оксидантов*, связанных с развитием окислительного стресса, и приводит к системной эндотелиальной дисфункции (Polverino E., 2007).

Признаки системного характера поражений при ХОЗЛ (MacNee W., 2008):

- *кахексия* с потерей массы свободного жира,
- *скелетно-мышечная* дисфункция (со снижением массы мышц, толерантности к физической нагрузке, повышенной утомляемостью),
- *остеопороз*,
- *психическая депрессия*,
- *нормохромная нормоцитная анемия* (у 70 % пациентов),

— *возрастание риска сердечно-сосудистых заболеваний*, (ассоциированное с повышением уровня С-реактивного белка и, по-видимому, связанное с развитием системной эндотелиальной дисфункции),

— возможно, *гастро-эзофагальный рефлюкс*.

Возможно, что проявления системного воспаления при ХОЗЛ уменьшаются при проведении кортистероидной терапии (энтеральной, ингаляционной) (Barnes P. J., 2009).

Характерно, что среди ВИЧ-инфицированных увеличивается заболеваемость ХОЗЛ, что, возможно, связано с высоким процентом курящих среди них, или токсическим воздействием антиретровирусной терапии, спецификой иммунологических нарушений при дефиците CD4+клеток, и, возможно, возросшей бактериальной нагрузкой (Sethi S., 2010).

Основные гипотезы, объясняющие развитие хронического воспалительного процесса в дыхательных путях больных ХОЗЛ, представлены выше при описании научно подтвержденных иммунологических процессов (GOLD, 2011). Приводим ниже гипотезы ХОЗЛ акцентирующие внимание на наиболее существенных моментах патогенеза ХОЗЛ или обобщающие происходящие при ХОЗЛ процессы.

“Американская гипотеза” патогенеза ХОЗЛ основное внимание уделяет прямому токсическому воздействию курения как главного этиопатогенетического фактора ХОЗЛ (Curtis J. L., 2007). Действительно, среди американских больных ХОЗЛ 80 % — курильщики, однако в странах «третьего мира» их часть может быть значительно меньше (до 55 %), — что свидетельствует о важности других факторов риска в развитии ХОЗЛ.

Ряд исследователей акцентируют внимание на воздействии комплекса негативных факторов, загрязняющих окружающую среду, под влиянием которых от внутриутробного развития человека до его старости происходит кумуляция клеточных повреждений на геном уровне, что может приводить к развитию ХОЗЛ (Chilosì M., 2012; Wood A. M., 2006). Это также объясняет причину роста заболеваемости ХОЗЛ в мире за счет женской составляющей.

Начало ХОЗЛ, по мнению E. G. Tzortzaki, N. M. Siafakas (2009), обусловлено аномальным иммунным ответом на вредные факторы, вызывающие окислительное повреждение ДНК эпителиальных клеток, что приводит к аномальной активации CD8+-лимфоцитов и уничтожению ими мутировавших клеток с хронизацией воспаления.

“Британская гипотеза” ХОЗЛ, или “гипотеза порочного круга” (Murphy T.F., Sethi S., 1992) связывает развитие ХОЗЛ с возрастающей микробной нагрузкой дыхательных путей, которая, усугубляя негативные сдвиги механизмов иммунной защиты, способствует формированию «порочного круга», приводящего к хронизации воспаления. В этом процессе отрицательное влияние оказывают Грам-негативные бактерии — гемофильная и синегнойная палочки. Однако не все особенности ХОЗЛ можно объяснить данной гипотезой.

Согласно «гипотезе златовласки» (J. L. Curtis с соавт., 2007), ХОЗЛ — результат преобладания врожденного иммунного ответа над адаптивным: здоровье сохраняется, когда врожденный и адаптивный ответы уравновешены, что приводит к быстрому выведению патогена и минимальному воспалению. Тяжелое затяжное рецидивирующее обострение ХОЗЛ — результат преобладания врожденного иммунного ответа над адаптивным, что может развиваться по двум причинам:

- слишком слабый адаптивный ответ как следствие повреждения Т-клеточной памяти (вследствие иммуносупрессии при вирусной/бактериальной инфекции), что приводит к бактериальной колонизации и длительному воспалению;

- врожденный ответ слишком сильный как следствие гиперактивации Т-клеток (возможно при вирусно-бактериальном синергизме) что приводит к гиперпродукции воспалительных цитокинов (IFN- γ , IL-17A) и длительному воспалению,

не исключено — с наличием перекрестных (аутоиммунных реакций) (Núñez B., 2011).

G. Sharma с соавт. (2009) объясняют развитие ХОЗЛ преобладанием CD8+-лимфоцитов, связанным со старением иммунной системы. При ХОЗЛ и старении отмечаются сходные функционально-анатомические изменения легких и реакции иммунной системы. При старении снижается количество незрелых Т-лимфоцитов и увеличивается, как при ХОЗЛ, количество CD8+-нулевых лимфоцитов, подавляющих специфический ответ CD4+-клеток. Это приводит к снижению адаптивного иммунного ответа. Чтобы это компенсировать, иммунная система начинает вырабатывать провоспалительные цитокины (IL-8, TNF- α , IL-6), что приводит к привлечению в легкие нейтрофилов, макрофагов, CD8+-клеток. Следствием этих процессов являются паренхиматозные повреждения легких.

Существует также точка зрения о важной роли недостаточности в организме больных ХОЗЛ витамина D, регулирующего большое количество биологических процессов, играющего значительную роль в развитии аутоиммунных заболеваний, хронических инфекций, включая ХОЗЛ (Janssens W., 2009). Витамин D может положительно регулировать иммунный ответ в дыхательных путях, одновременно повышая защиту от микроорганизмов и уменьшая хроническое воспаление.

Таким образом, на сегодняшний день известно многое об иммунологических механизмах, участвующих в патогенезе ХОЗЛ, однако полной ясности о причинах хронического воспаления дыхательных путей и формирования эмфиземы при ХОЗЛ пока нет, поэтому нет и лекарства, с помощью которого можно полностью прекратить прогрессирование дыхательной недостаточности у больных.