

МЕСТНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Рябова Л.В.¹, Зурочка А.В.¹, Хайдуков С.В.²

¹ГОУВПО Челябинская государственная медицинская академия РОСЗДРАВА, г. Челябинск

²Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

Резюме. Изучали состояния системы регуляции лейкоцитов у больных бронхиальной астмой в стадию ремиссии при помощи CD-типирования лимфоцитов, исследовали гуморальное и фагоцитарные звенья иммунитета, оценивали данные бронхоальвеолярного лаважа, определяли уровни спонтанной продукции цитокинов (IL-4, IL-1 β , IL-10 и IFN γ) в супернатантах цельной крови и в бронхоальвеолярном лаваже в сравнении с контролем. Первая группа — больные бронхиальной астмой смешанной формы (аллергической и инфекционно-зависимой), легкой степени тяжести в стадию ремиссии. Контрольная группа — 16 человек, условно здоровые лица. Полученные данные показали, что уже на ранней стадии развития бронхиальной астмы формируются элементы хронического воспалительного процесса, которые характеризуются накоплением различных воспалительных клеток, таких как эозинофилы, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги и моноциты, на местном уровне, одновременно происходят изменения в Т-, В-лимфоцитарном и фагоцитарном звеньях системного уровня. Все это является основой для изменения характера и количества продуцируемых цитокинов. Также выявлено, что характер секреции цитокинов периферической крови идентичен характеру секреции их в легочной ткани.

Ключевые слова: бронхиальная астма, CD-типирование, бронхоальвеолярный лаваж, цитокины.

Ryabova L.V., Zurochka A.V., Khaidukov S.V.

LOCAL AND SYSTEMIC IMMUNE MECHANISMS OF CHRONIC INFLAMMATION IN THE PATIENTS WITH MILD BRONCHIAL ASTHMA

Abstract. A study of leukocyte regulation system in a remission stage of bronchial asthma (BA) patients included following tests: CD-typing of lymphocytes, investigations in humoral and phagocytic mechanisms of immunity, evaluation of bronchoalveolar lavage characteristics, measurements of spontaneous production of IL-4, IL-1 β , IL-10 and IFN γ cytokines in whole blood supernates and bronchoalveolar lavage, as compared with control samples. The first group represented mild-stage, mixed-type BA patients (both allergy- and infection-dependent), being in remission state. The second (control) group consisted of sixteen conditionally healthy patients.

The results have shown that, even at early stages of BA development, some components of chronic inflammatory process are formed. They could be characterized as accumulation of different inflammatory cells, i.e., eosinophils, neutrophils, alveolar macrophages and monocytes at the local level. In parallel, some changes in Т-, В-subpopulations and phagocytic compartment occur at systemic level. All these events comprise

a basis for changes in type and quantity of the cytokines produced. It was established that the profile of cytokine secretion in peripheral blood is identical to the cytokine secretion profile in lung tissue. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 2-3, pp 169-176)

Адрес для переписки:

Рябова Лиана Валентиновна

454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.

Тел.: (351) 270-56-35.

E-mail: lianarabowa@rambler.ru

Введение

Бронхиальная астма (БА) является многофакторным заболеванием, в результате которого формируется хроническое воспаление дыхательных путей, в данном процессе деятельное участие принимают разнообразные клетки и клеточные элементы [2, 19]. В большинстве случаев БА начинается не с развернутых приступов удушья, а с их клинических эквивалентов — приступов кашля и/или свистящего дыхания [12, 13, 17]. С момента появления приступообразного кашля или свистящего дыхания до развития приступов удушья могут пройти месяцы или годы. В период доклинического проявления БА иммунологическая и патохимическая стадии развития воспалительной реакции приводят к возникновению и протеканию хронического воспалительного процесса в легочной ткани и, как следствие этого, ведут к дефициту систем, отвечающих за иммунологический контроль [12, 13]. В конечном итоге все это формирует стойкую и неадекватную реакцию организма с формированием гиперреактивности и обструкции бронхов на контакт с аллергенами. Задача первичной профилактики — раннее выявление заболевания и правильная постановка диагноза с последующим назначением соответствующего лечения.

Целью данной работы было выяснить взаимосвязь изменений клеток и медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе БА на ранних стадиях, а также выявить сложные воспалительные реакции в дыхательных путях. Кроме того, был поставлен вопрос о целесообразной необходимости полного комплексного обследования больных БА легкой степени тяжести в стадии клинической ремиссии.

Материалы и методы

Группа условно здоровых лиц была сформирована врачом-терапевтом во время проведения углубленного профилактического осмотра, включающего консультацию врача аллерголога-иммунолога. В эту группу вошли 16 условно здоровых лиц, не имеющих на момент исследования острой и хронической патологии в анамнезе. В группу больных БА легкой степени тяжести смешанной формы (инфекционно-зависимой и аллергической) вошли 30 человек в возрасте от 18 до 45 лет, которые были в стадии ремиссии. Диагноз был подтвержден врачом аллергологом-иммунологом на основании клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Определение субпопуляций лимфоцитов проводили методом иммунофенотипирования в модификации Сибириака С.В. [10] с использо-

ванием моноклональных антител серии ИКО: CD3, CD4, CD8, CD10, CD11b, CD16, CD20, CD25, CD34, CD56, CD95, HLA-DR («МедБио-Спектр», Москва). Для изучения функциональной активности нейтрофилов определяли лизосомальную активность, фагоцитарную функцию исследовали на модели поглощения частиц полистерольного латекса [14], кислородзависимый метаболизм изучали с помощью спонтанного и латекс-индуцированного НСТ-теста [4]. Также определяли 3 класса иммуноглобулинов (Mancini G.) [11, 20]; исследовали комплемент и его компоненты (CH50, C1, C2, C3, C4, C5) [9] и циркулирующие иммунные комплексы [15]. Было проведено исследование спонтанной и индуцированной митогенами продукции $IFN\gamma$, IL-4, IL-1 β и IL-10 в супернатантах цельной крови продукции у условно здоровых лиц и у больных БА легкой степени тяжести смешанной формой в стадию ремиссии [3].

Одновременно изучали соотношения эффекторных клеток воспаления и определяли уровень цитокинов IL-4, IL-10, $IFN\gamma$ и IL-1 β в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) у больных бронхиальной астмой (БА) в период ремиссии [3]. Всем больным была проведена диагностическая бронхоскопия с взятием бронхоальвеолярного лаважа. Субсегментарный бронхоальвеолярный лаваж проводился с учетом рекомендаций Европейской рабочей группы по изучению БАЛ. Диагностическую фибробронхоскопию проводили под местной анестезией. После анестезии общего носового хода задней стенки глотки и надгортанника, голосовых складок анестетиком (р-р лидокаина 5%) по общеизвестной методике производилось введение фибробронхоскопа. Затем проводили анестезию бифуркации трахеи, бронхиальных шпор через микроиригатор тем же анестетиком по мере продвижения аппарата и возобновления кашлевого рефлекса. После визуального осмотра бронхов в них инсталлировали стерильный, подогретый до 37 °С изотонический раствор хлорида натрия. Первую порцию (20 мл) использовали для промывания бронхов. Вслед за ней дробно по 50 мл вводили еще 150 мл раствора и порциями тщательно аспирировали жидкость, вытекающую из просвета бронха. Количество аспирируемой жидкости достигало 30–50 мл. БАЛ собирали в стерильные ловушки и после обработки транспортировали в лабораторию. После центрифугирования в течение 10 мин осадок использовали для цитологического исследования. Надосадочную жидкость вновь центрифугировали в течение 10 мин, а из осадка готовили мазки по Романовскому–Гимзе для подсчета клеточного состава. Жизнеспособными считали только те

клетки, которые имели ядро и неразрушенную цитоплазматическую мембрану. Результаты подсчета выражали в процентах. Результаты исследования отображали в эндотубулярных цитограммах [1, 6, 16].

Для исследования спонтанной и индуцированной митогенами продукции $IFN\gamma$, IL-4, IL-1 β и IL-10 (контрольные группы) кровь брали из локтевой вены в две стерильные силиконизированные пробирки с гепарином (150 ед/мл), разводили (1:5) стерильной средой RPMI 1640 («Sigma», USA) с добавлением 2 мл L-глутамин («Sigma», USA) и 80 мкг/мл гентамицина.

Для спонтанной продукции цитокинов в лунки 24-луночного планшета вносились по 1 мл среды RPMI 1640 с добавлением 2 мл L-глутамин («Sigma», USA), 80 мкг/мл гентамицина и 1 мл разведенной в 5 раз крови. Для ФГА-индуцированной продукции цитокинов в лунки планшета вносились по 1 мл рабочего раствора ФГА («DIFCO») и 1 мл разведенной в 5 раз крови (конечная концентрация ФГА 50 мкг/мл). Для ЛПС-индуцированной продукции цитокинов в лунки планшета вносились по 1 мл рабочего раствора ЛПС *E. coli* («Sigma») и 1 мл разведенной в 5 раз крови (конечная концентрация ЛПС *E. coli* 30 мкг/мл).

Планшеты с исследуемыми образцами культивировали при 37 °С в атмосфере 5% CO₂ в CO₂-инкубаторе. По прошествии времени инкубации супернатанты отбирали для исследования на наличие цитокинов.

Спонтанную и митоген-индуцированную продукцию цитокинов в супернатантах определяли с помощью тест-систем для иммуноферментного анализа «ИФА- $IFN\gamma$ », «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-1 β », «ИФА-IL-10» (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) согласно прилагаемой инструкции. Полученные оптические плотности определяли на иммуноферментном анализаторе Antos-2020 (Италия). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пг/мл.

При статистической обработке иммунологических данных использовались параметрические методы Стьюдента с определением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), переменной Стьюдента t с оценкой достоверности по критерию значимости P. Различия между группами признавались достоверными при $p > 95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты

В результате проведенного исследования мы наблюдали гетерогенные нарушения иммунной системы, затрагивающие все ее звенья у больных бронхиальной астмой смешанной формы легкой степени тяжести на стадии клинической ремиссии. Данные популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов представлены в таблице 1 по сравнению с группой условно здоровых. В популяции лимфоцитов выявлено угнетение Т-клеточного звена, что проявилось

ТАБЛИЦА 1. ПОПУЛЯЦИОННЫЙ И СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СПЕКТР ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СТАДИИ РЕМИССИИ

| Показатели | Группа 1, условно здоровые (n = 16 чел.) | Группа 2, больные БА, стадия ремиссии (n = 30 чел.) |
|------------|--|--|
| CD3, % | 36,2±0,5 | 28,8±1,62* |
| CD4, % | 28,71±0,5 | 20,52±1,4* |
| CD4, CD8 | 1,55±0,03 | 1,02±0,08* |
| CD10, % | 7,54±0,35 | 11,85±1,38* |
| CD20, % | 16,06±0,72 | 15,6±1,2 |
| CD34, % | 5,32±0,42 | 8,3±0,96* |
| CD95, % | 11,87±0,7 | 14±1,8 |

Примечание. * – достоверность отличий показателей группы БА в стадию ремиссии от показателей условно здоровых ($p < 0,05$) (соотношение подсчитано с учетом индивидуальных показателей).

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СТАДИИ РЕМИССИИ

| Показатели | | Группа 1, условно здоровые (n = 16 чел.) | Группа 2, больные БА, стадия ремиссии (n = 30 чел.) |
|--|--------------------|--|--|
| Кол-во нейтрофилов | относительное | 60,29±1,07 | 55,8±0,7 |
| | абсолютное | 3,45±0,13 | 3,26±0,2 |
| Фагоцитоз нейтрофилов | активность | 49,06±1,29 | 50,09±0,5 |
| | интенсивность | 2,83±0,94 | 1,91±0,22 |
| | фагоцитарное число | 3,82±0,24 | 2,79±0,2* |
| НСТ-тест нейтрофилов спонтанный | активность | 9,63±0,39 | 39,5±4,4* |
| | индекс | 0,31±0,02 | 0,53±0,04* |
| НСТ-тест нейтрофилов индуцированный | активность | 28±3 | 52,6±2,04* |
| | индекс | 0,4±0,01 | 0,72±0,02* |

Примечание. * – достоверность отличий показателей группы БА в стадии ремиссии от показателей условно здоровых ($p < 0,05$) (соотношение подсчитано с учетом индивидуальных показателей).

ТАБЛИЦА 3. ГУМОРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СТАДИИ РЕМИССИИ

| Показатели | | Группа 1, условно здоровые (n = 16 чел.) | Группа 2, больные БА, стадия ремиссии (n = 30 чел.) |
|------------------------------------|------------|--|--|
| Иммуноглобулины, г/л | IgA, г/л | 2±0,08 | 1,8±0,04 |
| | IgM, г/л | 2,35±1,06 | 1,28±0,08 |
| | IgG, г/л | 9,6±0,71 | 7,7±0,45* |
| | IgE, МЕ/мл | 157,41±59,26 | 357,44±89,14* |
| Компонент комплемента Эф. Молл. | C1 | 74,22±2,9 | 74,38±7 |
| | C2 | 63,74±2,6 | 71,8±6,38 |
| | C3 | 66,1±2,84 | 74,61±7* |
| | C4 | 70,3±2,8 | 91,7±12 |
| | C5 | 63,5±2,45 | 90,26±8,4 * |

Примечание. * – достоверность отличий показателей группы БА в стадии ремиссии от показателей условно здоровых ($p < 0,05$) (соотношение подсчитано с учетом индивидуальных показателей).

достоверным снижением количества CD3 позитивных клеток ($p < 0,001$), CD4 ($p < 0,001$). Соотношение CD4/CD8 позитивных клеток ($p < 0,001$) у больных БА в стадию клинической ремиссии также статистически достоверно снижено по сравнению с группой контроля. Достоверное повышение фенотипически незрелых клеток определялось за счет увеличения CD10⁺ лимфоцитов ($p < 0,001$) и CD34 ($p < 0,05$).

В результате исследования гуморального звена не выявлено количественного изменения

В-лимфоцитов, однако отмечена тенденция к повышению C4 компонентов комплемента, а также достоверное повышение C3, C5 компонента комплемента. Результаты представлены в таблице 3. В результате исследования спектра иммуноглобулинов отмечены тенденция к снижению IgM и достоверное снижение IgG ($p < 0,05$). Анализ маркера аллергического воспаления IgE выявил статистически достоверное его повышение ($p < 0,001$).

Ярко выраженные изменения были отмечены в результате исследования функциональной активности нейтрофилов (табл. 2). Выявлено достоверное снижение фагоцитарного числа ($p < 0,05$) при значительном повышении кислородозависимого метаболизма нейтрофилов в НСТ спонтанном и индуцированном тесте ($p < 0,001$).

Иммунологические изменения, лежащие в основе патогенеза БА, на сегодняшний день претерпели незначительные изменения в плане трактования, что подтверждают и представленные данные [5, 18]. Хронический воспалительный процесс, формирующийся на ранних стадиях заболевания, связанный с дисбалансом цитокинов и других биологически активных веществ, приводит к разбалансировке всей иммунной системы. При этом повторные контакты с аллергенами ведут к развитию реакций поздней фазы хронического воспаления. Как следствие этого является нарушение соотношения воспалительных и противовоспалительных регуляторных механизмов, которые играют доминирующую роль в поддержании хронического воспаления. Таким образом, формируется патологический круг. Цитокины как трансмиттеры межклеточных взаимодействий при этом не только влияют на миграцию, активацию и выживаемость клеток, участвующих в воспалительной реакции, но и меняют приоритет эффекторов аллергических реакций, а также вызывают ранние морфологические изменения в легочной ткани [1, 7]. Чтобы прояснить механизм действия цитокинов на морфологические изменения легочной ткани, были проведены исследования уровня цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже.

Полученные данные при исследовании бронхоальвеолярного лаважа у больных БА смешанной формы, легкой степени тяжести на стадии полной клинической ремиссии подтверждают наличие хронического воспалительного процесса [8, 17]. Результаты представлены в таблице 4. Количество альвеолярных макрофагов по сравнению с референтными значениями в среднем были снижены почти в полтора раза, при этом отмечено значительное увеличение количества нейтрофилов от 2,9% (в норме) до 19,24% с одно-

временным появлением в бронхоальвеолярном лаваже эозинофилов – 3,57%.

Анализ клеточного состава БАЛ выявил увеличение количества нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов с одновременным снижением альвеолярных макрофагов, и может рассматриваться как признак хронического воспалительного процесса в легких, что согласуется с данными других авторов [13, 21, 22]. Роль нейтрофилов в воспалительном процессе на сегодняшний день остается не до конца выявленной, однако данная популяция клеток в некоторых отечественных и зарубежных источниках рассматривается как маркер перенесенного тяжелого обострения БА [13] или как маркер хронического воспаления [21, 22].

Существует ряд исследований по определению цитокинов в супернатанте крови у больных бронхиальной астмой смешанной формы, легкой степени тяжести, но при этом в них не выявлены различия в зависимости от фазы течения БА. Данное исследование является попыткой определить цитокиновый каскад в супернатанте крови больных БА на стадии клинической ремиссии и одновременно в бронхоальвеолярном лаваже у тех же больных для последующего сопоставления результатов и выявления различий в этих субстратах.

Как видно из таблицы 5, продукция $IFN\gamma$ у больных с БА на стадии ремиссии выше, чем в группе условно здоровых лиц, но результаты не достигли статистической достоверности. Исследования индуцированной продукции $IFN\gamma$ выявляют тенденцию к снижению ФГА- и ЛПС-стимулированной выработки $IFN\gamma$ у лиц БА в стадию ремиссии в сравнении с условно здоровыми лицами.

Спонтанная продукция провоспалительного цитокина $IL-1\beta$ у больных БА на стадии ремиссии имеет тенденцию к повышению в сравнении с группой контроля. При определении ФГА- и ЛПС-индуцированной продукции $IL-1\beta$ отмечается тенденция к снижению ЛПС-индуцированной продукции $IL-1\beta$, в то время как ФГА-индуцированная продукция почти не меняется в сравнении с группой условно здоровых.

ТАБЛИЦА 4. ЭНДОПУЛЬМОНАЛЬНАЯ ЦИТОГРАММА БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

| | Альвеолярные макрофаги | Моноциты | Нейтрофилы | Эозинофилы | Лимфоциты |
|--|------------------------|----------|--------------|------------|-----------|
| Больные БА, стадия ремиссии, n = 30 чел. | 68,23±4,42%* | 2,9±2% | 19,24±3,57%* | 3,57±2,21% | 7,06±1,8% |
| Условно здоровые, n = 16 чел. | 88,7±2,9% | - | 2,9±0,5% | - | 7,8±1,2% |

Примечание. * – достоверность отличий показателей группы БА в стадии ремиссии от показателей условно здоровых ($p < 0,05$) (соотношение подсчитано с учетом индивидуальных показателей).

ТАБЛИЦА 5. СПОНТАННАЯ И ИНДУЦИРОВАННАЯ ПРОДУКЦИЯ IFN γ , IL-1 β , IL-4 И IL-10 *IN VITRO* В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СТАДИИ РЕМИССИИ

| Продукция цитокинов | Группа 1, условно здоровые (n = 16 чел.) | Группа 2, больные БА в стадии ремиссии (n = 14 чел.) |
|---|--|---|
| Спонтанная продукция IFN γ , пг/мл | 434,38 \pm 142 | 566,8 \pm 144,1 |
| ФГА-индуцированная продукция IFN γ , пг/мл | 7349,81 \pm 1003 | 6619,55 \pm 728,2 |
| ЛПС-индуцированная продукция IFN γ , пг/мл | 5132,82 \pm 1102,04 | 1726 \pm 831,94 |
| Спонтанная продукция IL-1 β , пг/мл | 377,17 \pm 77,44 | 480,58 \pm 81,22* |
| ФГА-индуцированная продукция IL-1 β , пг/мл | 442,54 \pm 101 | 496,91 \pm 103,81 |
| ЛПС-индуцированная продукция IL-1 β , пг/мл | 616,5 \pm 82,86 | 569,16 \pm 98,29 |
| Спонтанная продукция IL-4, пг/мл | 20,12 \pm 5,65 | 59,16 \pm 3,96* |
| ФГА-индуцированная продукция IL-4, пг/мл | 35,58 \pm 7,5 | 85,52 \pm 11,03* |
| ЛПС-индуцированная продукция IL-4, пг/мл | 24,83 \pm 6,83 | 68,44 \pm 6,76* |
| Спонтанная продукция IL-10, пг/мл | 43,97 \pm 9,86 | 40,18 \pm 6,89 |
| ФГА-индуцированная продукция IL-10, пг/мл | 136,1 \pm 26,09 | 45,83 \pm 15,27 |
| ЛПС-индуцированная продукция IL-10, пг/мл | 83,35 \pm 11,42 | 112,58 \pm 20,93 |

Примечание. * – достоверность отличий показателей группы БА в стадию ремиссии от показателей условно здоровых ($p < 0,05$) (соотношение подсчитано с учетом индивидуальных показателей).

В результате анализа спонтанной продукции IL-4 отмечено достоверное статистическое повышение у лиц с БА на стадии ремиссии по сравнению с условно здоровыми, также достоверное статистическое повышение выявлено при ФГА- и ЛПС-индуцированной продукции IL-4 в сравнении с группой контроля.

При этом спонтанная продукция IL-10 у лиц с БА на стадии ремиссии почти не отличается по сравнению с группой условно здоровых. При исследовании ФГА-индуцированной продукции выявлена тенденция к снижению, а при определении ЛПС-индуцированной продукции IL-10 отмечена тенденция к повышению в сравнении с группой контроля.

Одновременно были предприняты попытки выяснить спектр цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже и определить их концентрацию в период ремиссии у больных БА смешанной формы легкой

степени тяжести. Следующим этапом являлось сравнение степени выраженности цитокинового каскада в бронхоальвеолярном лаваже и спонтанной продукции его в супернатанте крови.

Полученные данные выявили наличие в бронхоальвеолярном лаваже всего спектра исследуемых цитокинов. При этом их продукция по концентрации повторяет спонтанную продукцию в супернатанте крови. Первое место занимает IFN γ , на втором – IL-1 β , далее идет IL-4 и в наименьшей концентрации определялся IL-10. В таблице 6 отражены результаты данного исследования. Все это свидетельствует в пользу того, что в период ремиссии продукцию цитокинов можно определять как в бронхоальвеолярном лаваже, так и в супернатанте периферической крови. Но при этом следует отметить, что определение цитокинов в супернатанте крови может считаться

ТАБЛИЦА 6. СПОНТАННАЯ ПРОДУКЦИЯ $IFN\gamma$, IL-1 β , IL-4 И IL-10 *IN VITRO* В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ И В БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОМ ЛАВАЖЕ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СТАДИИ РЕМИССИИ

| Цитокины | Спонтанная продукция в цельной крови у больных БА в стадии ремиссии (n = 14) | Спонтанная продукция в бронхоальвеолярном лаваже у больных БА в стадии ремиссии (n = 30) |
|----------------------|--|--|
| $IFN\gamma$, пг/мл | 566,8 \pm 144,1 | 105,25 \pm 0,11 |
| IL-1 β , пг/мл | 480,58 \pm 81,22 | 15,88 \pm 0,11 |
| IL-4, пг/мл | 59,16 \pm 3,96 | 7,34 \pm 1,67 |
| IL-10, пг/мл | 40,18 \pm 6,89 | 2,73 \pm 0,15 |

достаточным критерием для определения фазы воспаления с наименьшими трудозатратами.

Таким образом, на стадии ремиссии у пациентов с БА формируется единый патологический симптомокомплекс. Указанные изменения реализуются как за счет продукции цитокинов в периферической крови, так и цитокинов местного иммунитета бронхоальвеолярного дерева.

Подводя итог данным исследованиям, можно заключить следующее:

- уже на ранней стадии развития бронхиальной астмы формируются элементы хронического воспалительного процесса, которые характеризуются накоплением различных клеток, участвующих в воспалительных процессах, таких как эозинофилы, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги и моноциты, на местном уровне;
- одновременно происходят изменения в Т-, В-лимфоцитарном и фагоцитарном звеньях системного уровня. Все это является основой для изменения характера и количества продуцируемых цитокинов. В свою очередь, было выявлено, что характер секреции цитокинов в периферической крови идентичен характеру секреции их в легочной ткани.

Список литературы

1. Волкова Л.И., Будкова А.А., Будков С.Р., Богомяков В.С. Морфологическая оценка слизистой бронхов при разных формах бронхиальной астмы // Пульмонология. – 2002. – № 5. – С. 68-72.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: МИА, 2003. – 603 с.
3. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. – СПб., 1998. – 156 с.
4. Маянский А.Н., Виксман М.К. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитро-синего тетразолия: Метод. рекомендации. – Казань, 1979. – 11 с.
5. Мейл Д. // Иммунология. – М.: Логосфера, 2007. – 549 с.
6. Непомнящих Г. И., Лобкова О.С., Егунова С.М. и др. Комплексная диагностика бронхиальной астмы и предастматических состояний: на основе бронхологического, аллергологического, цитологического и прижизненного патологоанатомического исследования: Метод. рекомендации. – М.: МЗРФСФР, 1983. – 24 с.
7. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. – М.: Медицина, 2003. – 287 с.
8. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П. Аллергические болезни. Диагностика и лечение / Пер. с англ. – М.: Гэотар Медицина, 2000. – 734 с.
9. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. – М., 1967. – 272 с.
10. Сибиряк С.В., Юсупова Р.Ш., Курчатова Н.Н. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике: Краткое методическое руководство. – Уфа, 1977. – 24 с.
11. Тихомиров А.А. Модификация метода Манчини для количественного определения иммуноглобулинов // Лабораторное дело. – 1977. – № 1. – С. 45-47.
12. Федосеев Г.Б. Аллергология. – СПб.: Нордмедиздат, 2001. – Т. 1-2. – 815 с.
13. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. – СПб.: Нордмедиздат, 2006. – 308 с.
14. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. – М.: Медицина, 1984. – 271 с.
15. Фрейдлин И.С., Кузнецова С.А. Иммунные комплексы цитокины // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1, № 1-2. – С. 27-36.
16. Черняев А.Л., Грובהва О.М., Самсонова М.В., Зашихин А.Л. Морфология и цитология бронхиальной астмы // Бронхиальная аст-

ма / Под общ. ред. А.Г. Чучалина. — М.: «Агар», 1997. — С. 10-51.

17. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. — М.: Агар, 1997. — Т. 1-2. — 805 с.

18. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 607 с.

19. Chung F., Fabbri L.M. Asthma // The European Respiratory Monograph. — Vol. 8 — 2003. — P. 458.

20. Mancini G., Caronara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of angens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. — 1965. — № 3. — P.235-254.

21. Fedorov I.A., Wilson S.J., Davies D.E., Holgate S.T. Epithelial stress and structural remodeling in childhood asthma // Thorax. — 2005. — P. 389-394.

22. Holgate S.T., Puddicombe S.V., Mullins R.E. New Insights into Asthma Pathogenesis // Allergy. clin. Immunol. Int. — J. World Allergy Org. — Vol. 16, N 5. — 2004. — P. 1-6.

поступила в редакцию 15.05.2008

отправлена на доработку 10.06.2008

принята к печати 13.03.2009