

## ПАРАМЕТРЫ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Гуринович Е.А., Соловьёв Д.А., Кадушкин А.Г.

Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра биологической химии, г. Минск

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, иммуноглобулины, гуморальный иммунитет, индекс курения, IgE.

**Резюме:** В статье приведены результаты количественного определения доли В-лимфоцитов в общей популяции лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов А (IgA), IgE, IgG, IgM в периферической крови 4 исследуемых групп: некурящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), курящих пациентов с ХОБЛ, некурящих здоровых людей и здоровых курильщиков. Полученные данные свидетельствуют о патогенетическом значении IgA, IgE и IgG при ХОБЛ.

**Resume:** The article adduces the results of a quantitative changes of the percentage of B-lymphocytes in the total lymphocyte population, the levels of immunoglobulin A (IgA), IgE, IgG, IgM in the peripheral blood of 4 studied groups: non-smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), smoking patients with COPD, healthy non-smokers and healthy smokers. The findings reveal the pathogenetic significance of IgA, IgE and IgG in COPD.

**Актуальность.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет серьезную проблему как социального, так и экономического характера. На сегодняшний день среди причин смерти в мире ХОБЛ занимает четвертое место, причём к 2030 году прогнозируется перемещение ХОБЛ на третье место по этому показателю. В мире насчитывается порядка 3 млн. пациентов с ХОБЛ, в Беларуси насчитывается до 60 тыс. человек, страдающих этим заболеванием.

К факторам риска развития ХОБЛ относят тяжёлые респираторные инфекции в детском возрасте или частые инфекции дыхательных путей в зрелом возрасте, вдыхание дыма биоорганического топлива, производственной пыли и химикатов, перенесенный туберкулёз легких, бронхиальная астма. Однако главной причиной курения ХОБЛ считают табакокурение. Вместе с тем, в последние годы было показано, что до 68,6% пациентов, страдающих ХОБЛ, никогда не курили [1,3]. Известно, что в Беларуси 53,5% пациентов ХОБЛ не являются курильщиками.

ХОБЛ относится к числу заболеваний, лечение которых затруднено, что делает актуальным изучение патогенеза этого заболевания. Несмотря на значительные успехи в изучении Т-клеточного иммунного ответа при ХОБЛ, на сегодняшний день мало изученным является состояние гуморального иммунитета у пациентов с ХОБЛ.

Известно, что в реализации гуморального ответа участвуют антиген-презентирующие клетки (АПК), Т-хелперы, В-лимфоциты, В-клетки памяти, плазматические клетки, система комплемента, цитокины и иммуноглобулины. АПК поглощают ан-

тигены (АГ) и презентируют их на своей поверхности в составе молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса. Посредством связывания с этими молекулами активируются Т-хелперы, последние начинают активно секретировать воспалительные цитокины: интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухолей,  $\gamma$ -интерферон. В результате происходит последовательная активация, пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки. Данные клетки выделяют антитела (АТ), способные специфически связаться с исходным АГ. Образовавшийся комплекс АТ-АГ фагоцитируется и элиминируется макрофагами.

Для выделения В-клеток используется определение В-клеточного рецепторного комплекса (BCR), в состав которого входит CD20 - интегральный гликозилированный белок-корцептор, участвующий в активации и пролиферации клеток. Данный белок присутствует на всех В-клетках, но отсутствует на плазматических клетках [2]. В-клеткам также свойственна экспрессия на своей поверхности CD19, CD21, CD22, CD23.

**Цель:** оценить долю В-лимфоцитов в общей популяции лимфоцитов крови и определить концентрацию иммуноглобулинов А, Е, G, М в плазме крови у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ.

**Задачи:**

1. Определить долю В-лимфоцитов в общей популяции лимфоцитов крови у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ и здоровых людей.
2. Оценить концентрацию иммуноглобулинов А, Е, G, М в плазме крови у исследуемых групп пациентов и здоровых людей.

**Материал и методы.** Обследованы 21 некурящий пациент с ХОБЛ, 20 курящих пациентов с ХОБЛ, 20 некурящих здоровых людей и 21 здоровый курильщик. К некурящим мы относили людей, которые выкурили менее 100 сигарет за жизнь.

Критерии включения в исследование: возраст старше 40 лет, соответствие критериям GOLD, отсутствие симптомов обострения ХОБЛ в течение последних 2 месяцев до взятия крови. Из исследования были исключены пациенты с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, атопии, аллергического ринита, принимавшие системные глюкокортикостероиды как минимум за 2 месяца до настоящего исследования, пациенты, неспособные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания.

Анализ популяций лимфоцитов проводили на 5-канальном проточном цитометре CytomicsFC500 с использованием программного обеспечения СХР («BeckmanCoulter», США). Для каждой пробы учитывали не менее 50 000 клеток.

По показателям прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеивания выделяли регион лимфоцитов. В пределах этого региона по маркеру CD20 рассчитывали процент В-клеток в общей популяции лимфоцитов.

У всех пациентов также определяли уровень IgA, IgE, IgG, IgM («Вектор-Бест», Российская Федерация) в плазме крови методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «StatFax 3200» («Awareness Technology», США).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Для всех имеющихся выборок данных проверяли гипотезу нор-

мальности распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Поскольку полученные нами данные не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили методами непараметрической статистики. Рассчитывались медиана и интерквартильный размах. Для сравнения данных между группами использовался U-критерий Манна-Уитни. Оценка взаимосвязи двух исследуемых групп проводилась вычислением коэффициента корреляции по Спирмену (*SpearmanR*). Достоверными считались различия при уровне значимости  $p$  менее 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного исследования не удалось зафиксировать статистически значимых отличий процента В-клеток среди всех исследуемых групп (рис. 1).

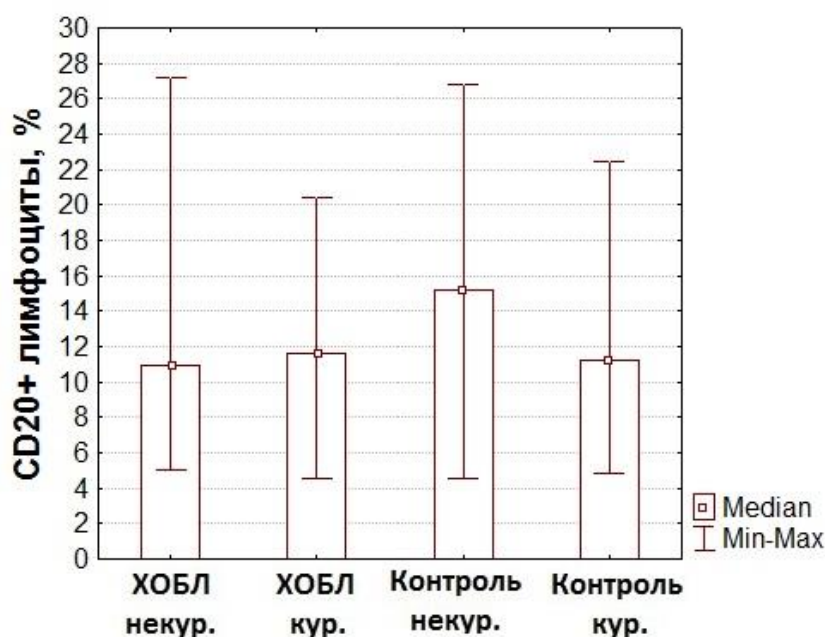


Рис. 1 — Доля CD20+ лимфоцитов периферической крови у пациентов с ХОБЛ

Концентрация IgA повышалась в плазме крови курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курящими людьми (табл. 1). Уровень IgA также повышался у некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими людьми без ХОБЛ.

Исследование общего IgE в плазме крови выявило достоверное увеличение концентрации этого показателя в группе курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми.

При проведении корреляционного анализа у курящих пациентов с ХОБЛ обнаружена положительная корреляционная связь средней силы между уровнем общего IgE в плазме крови и индексом курения. Напомним, что индекс курящего человека (ИКЧ) — основной показатель, используемый для расчёта частоты табакокурения, рассчитывается как стаж курения (годы)\*количество выкуренных сигарет в день/20. Наличие обнаруженной взаимосвязи предполагает, что у курящих пациентов с ХОБЛ с увеличением стажа и интенсивности курения происходит нарастание в крови уровня общего IgE. Это косвенно указывает на то, что у пациентов с ХОБЛ курение усиливает секрецию IgE плазматическими клетками [4].

Как показали полученные нами результаты, уровень IgG был выше у курящих пациентов с ХОБЛ, чем у здоровых курящих людей. У некурящих пациентов подобные изменения этого иммуноглобулина отсутствовали.

По данным нашей работы, различия уровня IgM отсутствовали как в группе курящих, так и в группе некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими группами здоровых людей.

**Таблица 1** – Концентрация иммуноглобулинов в плазме крови курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ

Ци- токин	Некурящие		Курящие	
	ХОБЛ	Контроль	ХОБЛ	Контроль
IgA, мг/мл	2,3 (1,7–3,8)*	1,6 (1,3 – 2,2)	2,4 (1,7 – 2,8) <sup>#</sup>	1,8 (1,6 – 2,0)
IgE, МЕ/мл	560,0 (285,0 – 740,0)*	257,5 (175,0 – 535,0)	490,0 (285,0 – 940,0) <sup>#</sup>	285,0 (245,0 – 420,0)
IgG, мг/мл	16,3 (14,5 – 19,5)	15,8 (13,1 – 18,3)	16,9 (13,8 – 20,6) <sup>#</sup>	12,5 (10,5 – 16,0)
IgM, мг/мл	1,5 (1,3 – 1,9)	1,4 (0,8 – 2,1)	1,3 (0,9 – 2,2)	1,0 (1,0 – 1,6)

*Примечание: данные представлены как медиана (25% - 75%); \* -  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми некурящими людьми; # -  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми курящими людьми.*

**Выводы:** Проведенное исследование позволило выявить неоднозначный характер изменения показателей гуморального иммунитета в периферической крови пациентов с ХОБЛ:

- независимо от фактора курения повышена концентрация IgA и IgE;
- только у курящих больных имеет место более высокий уровень IgG;
- ни ХОБЛ, ни курение не сопровождаются каким-либо сдвигом уровня IgM и доли В-лимфоцитов;
- у курящих пациентов с ХОБЛ установлена положительная корреляционная связь средней силы между уровнем общего IgE в плазме крови и индексом курения, что косвенно указывает на то, что у пациентов с ХОБЛ курение усиливает секрецию IgE плазматическими клетками.

#### Литература

1. Кадушкин, А. Г. Эпидемиологические особенности хронической обструктивной болезни легких у городских жителей Республики Беларусь / А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович, И. М. Лаптева // *Здравоохранение*. – 2013. – №7. – С. 21-25.
2. Хайдуков, С. В. Цитометрический анализ в клинической иммунологии / С. В. Хайдуков, А. В. Зурочка, В. А. Черешев – Екатеринбург: УрО РАН, 2011. – 220 с.
3. Salvi, S. S. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers / S. S. Salvi, P. J. Barnes // *Lancet* – 2009. – №374. – P. 733-743.

4. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Pesci [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol. 12. – P. 380-386.