https://doi.org/10.29013/EJTNS-22-6-76-80

Dagbashyan S. S.,
Nazaretyan E. E.,
Khachatryan L. Kh.,
Simonyan L. H.,
Yerevan State Medical University
after M. Heratsi, Republic of Armenia

CHANGES IN MAIN INDICATORS OF CELLULAR IMMUNE IN COPD BEFORE AND AFTER VARIOUS TREATMENTS

Abstract. The aim of the work was to follow the change in the main indicators reflecting the state of T-cell immunity in COPD and after the use of various treatment regimens. The use of plasmapheresis and antiviral therapy leads to the normalization of the main indicators of humoral immunity.

Keywords: COPD, lymphocyte, plasmapheresis, immunomodulatory therapy, drug therapy, CD4, CD8, cellular immunity.

Дагбашян С. С.,
Назаретян Э. Е.,
Хачатрян Л. Х.,
Симонян Л. Г.,
Ереванский государственный медицинский университет
им. М. Гераци, РА

ИЗМЕНЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ХОБЛ ДО И ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Аннотация. В работе была поставлена цель проследить за изменением основных показателей, отражающих состояние Т-клеточного иммунитета, при ХОБЛ и после применения различных схем лечения. Применение плазмафереза и противовирусной терапии приводит к нормализации основных показателей гуморального иммунитета.

Ключевые слова: ХОБЛ, лимфоцит, плазмаферез, иммуномодулирующая терапия, медикаментозная терапия, CD4, CD8, клеточный иммунитет.

По данным ВОЗ смертность от ХОБЛ ежегодно составляет 3,17 млн. случаев – это 5% от всех причин смертности и по прогнозам к 2030 году ХОБЛ выйдет среди них на 3 место [1]. При ХОБЛ механизм защиты верхней дыхательной системы является несостоятель-

ным и это приводит к тому, что инфекционные агенты беспрепятственно преодолевают этот барьер и за счет своих адгезивных свойств фиксируются на слизистой оболочке, где начинается колонизация и развивается воспаление [2]. На этом этапе срабатывают местные иммунные факторы. Даже умеренная гипоксия приводит к незначительному повреждению легких, активации макрофагов и нейтрофилов [3].

Воспаление при ХОБЛ – это реакция гиперреактивности, на начальном этапе неспецифическая, но с вовлечением антиген-специфических механизмов на последующих этапах [4; 5].

Поэтому нами была поставлена цель проследить за изменением основных показателей, отражающих состояние Т-клеточного иммунитета, при ХОБЛ и после применения различных схем лечения.

Метод и материалы

Исследования включало 75 больных с ХОБЛ. Больные были разделены на три группы в зависимости от проводимой терапии. Первая группа больных получали медикаментозное лечение по стандартной схеме.

Второй группе на фоне базисной терапии дополнительно назначался препарат инозин пранобекс по схеме 500 мг по 2 таб. 4 раза в сутки в течении 14–20дней. Третьей группе на фоне базисной терапии дополнительно проводили мембранный плазмаферез (ПА) на аппарате "Гемофеникс" 4 процедуры с интервалом от 3 до 7 дней. Вместе с плазмой удаляются патологические элементы, изменяется жизнедеятельность клеток, возникают новые взаимодействия с другими клетками и регулирующими факторами [6]. Иммунофенотипирование больных проводили классическим методом проточной цитофлюориметрии. Анализ популяций лимфоцитов проводили на 4-х цветном проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson). Результаты исследований были обработаны методами вариационной статистики с вычислением t-критерия достоверности Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Как известно, мембранные молекулы CD4 и CD8 являются корецепторами комплекса TCR-CD3 и рассматриваются как основные маркеры определения Т-хелперов и цитотоксичных Т-лимфоцитов соответственно. Сравнительное изучение иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов при различных патологических состояниях ХОБЛ позволило выявить ряд особенностей (рис. № 1).

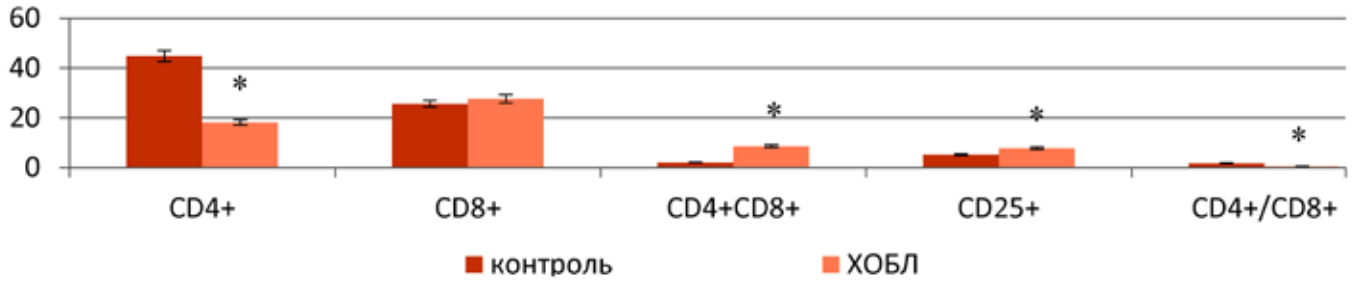

Рисунок № 1. Основные показатели состояния клеточного звена иммунитета при ХОБЛ (в %)

*Примечание: * – P < 0.05; без обозначений – данные статистически не достоверны; P – сравнение данных с контролем*

Фактически, количество CD4+ лимфоцитов статистически достоверно уменьшалось. Длительная персистенция вируса, действие других патогенных факторов при ХОБЛ нарушает созревание Т-регуляторных и дендритных клеток, приводя к преимущественной активации CD8+ лимфоцитов [7]. Количество CD8+ клеток коррелирует с выраженностью эмфиземы. Взаимодействие цитотоксических Т-лимфоцитов с клетками-мишенями приводит к проникновению в мембраны последних перфоринов и цитолизинов, что способствует гибели клеток путем апоптоза, тем самым поддерживая постоянный воспалительный процесс при ХОБЛ [8].

Указанные субпопуляционные изменения Т-лимфоцитов закономерно приводят к существенной инверсии иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+. Отмечается понижение отношения CD4+/CD8+при ХОБЛ.

Интересная закономерность прослеживалась при исследовании процентного содержания $CD25^{+}$клеток, экспрессирующих α-цепь рецептора ИЛ-2, являющихся маркерами активации Т-хелперов. Эти клетки, формируются в процессе нормальной дифференцировки в тимусе, а не под действием антигенной стимуляции и являются естественными регуляторными клетками (nTreg). В настоящее время они рассматриваются как основные nTreg-клетки, способные к супрессии Th1 и Th2-опосредованных иммунных ответов [9]. Согласно данным некоторых авторов, nTreg-клетки могут образовываться и на периферии из CD4+CD25-клеток под действием патогенов, низких доз антигенных пептидов, глюкокортикоидов [10; 11].

Согласно полученным данным, при ХОБЛ наблюдается статистически достоверное повышение (в 1,5 раза) количества CD25+-клеток. Особый интерес представлял анализ популяции дубль-позитивных CD4+CD8+ клеток. CD4 и CD8 маркеры одновременно появляются на мембране лимфоцитов на стадии β-селекции в тимусе. Поэтому появление в крови CD4+CD8+ клеток указывает на выход незрелых лимфоцитов из тимуса [12]. С другой стороны, увеличение количества дубль-позитивных CD4+CD8+ лимфоцитов при таких патологических состояниях, как вызванный вирусом Эпштейн-Барра мононуклеоз, ВИЧ-инфекция, хронический лимфолейкоз и другие [13]. Представители данной субпопуляции лимфоцитов являются высокодифференцированными клетками памяти и могут участвовать в реакциях адаптивного иммунитета в ответ на действие вирусных агентов [14]. В наших исследованиях обнаружено резкое повышение уровня дубль-позитивных CD4+CD8+ лимфоцитов во всех обследованных группах – в 4,1 раз при ХОБЛ (рис. № 1). Мы считаем это вполне закономерным, так как почти у всех обследованных пациентов с ХОБЛ обнаружен заметно высокий титр вируса Эпштейна-Барр, персистирующего в лимфоцитах. Появление большого количества дубль-позитивных CD4+CD8+ лимфоцитов, возможно, обусловлено длительной антигенной стимуляцией и компенсаторной напряженностью иммунитета при персистировании вирусной инфекции.

Иммунные нарушения, обнаруженные при ХОБЛ, предполагают включение в схемы лечения иммуномодулирующих препаратов, способствующих восстановлению обнаруженных отклонений.

Применение различных методик лечения при ХОБЛ дало следующие результаты

(рис. № 2). Наибольшая эффективность наблюдалась при использовании инозин пранобекса. Эффективным являлся также и ПА. Так, сниженное при ХОБЛ содержание CD4+-лимфоцитов имело тенденцию к повышению, составляя 25,6±2,1 и 38,5±2,7 процента. Количество цитотоксических $CD8^+$ клеток также. После проведения ПА их уровень был ниже контрольных величин (в пределах нижней границы референтных значений).

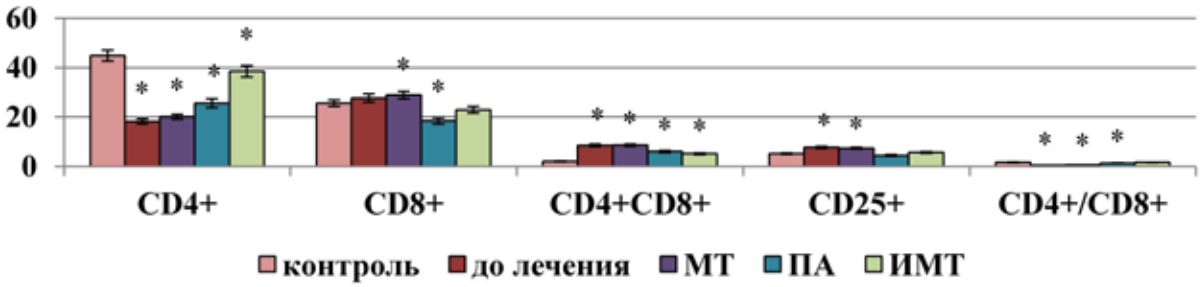

Рисунок № 2. Основные показатели состояния клеточного звена иммунитета при ХОБЛ после различных схем лечения (в %)

*Примечание: * – P<0.05; без обозначений – данные статистически не достоверны; P – сравнение данных с контролем*

МТ не приводит к нормализации уровня обоих корецепторов, что, несомненно, отражается на значении иммунорегуляторного индекса. После МТ CD4 +/CD8 +< 1, что является свидетельством наличия иммундефицитного состояния, даже после предпринятого лечения. После ПА и противовирусной терапии наблюдается почти полная нормализация иммунорегуляторного индекса, особенно после применения иммуномодулятора. Применение ПА и иммуномодулирующей терапии приводит к уменьшению содержания как $CD25^+$, так и CD4+CD8+ клеток. Это является свидетельством снижения антигенной нагрузки у пациентов данных групп после лечения. Применение стандартной МТ, не влияет на эти параметры. При ХОБЛ количество остается на том же уровне, что и до проводимой медикаментозной терапии.

Список литературы:

1. COPD and Cardiovascular Disease / S. André, B. Conde, E. Fragoso [et al.] // Pulmonology.– Vol. 25.– No. 3. 2019.– P. 168–176.
2. Чучалин А. Г. Респираторная медицина. – Том 1. 2017. – 234с.
3. Emiel F. M. Wouters. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc.– 2. 2005.– P. 26–33. Doi: 10.1513/pats.200408–039ms.
4. Новиков Д. К. Клиническая иммунопатология.– М.: Мед. Литер., 2009.– 464 с.
5. Larche M., Robinson D., Kay A. The role of T lymphocytes in pathogenesis of asthma. J. Allergy Clin. Immunol.,– 111. 2003.– P. 450–463. Doi: 10.1067/mai.2003.169.
6. Старикова И. В., Радышевская Т. Н., Чаплиева Е. М., Патрушева М. С., Триголос Н. Н., Алешина Н. Ф. Эффективность мембранного плазмафереза у больных хроническим генерализованным парадонтитом на фоне метаболического синдрома, Современные проблемы науки и образования,– 6. 2015.– P. 54–57.

7. Wiesel M., Walton S., Richter K., Oxenius A. Virus-specific CD8 Tcells: activation, differentiation and memory formation, APMIS,– 117 (5–6). 2009.– P. 356–381. Doi: 10.1111/j.1600–0463.2009.02459.x.
8. Freeman C. M., Han M. K., Martinez F. J. et al. Cytotoxic Potential of Lung CD8+ T Cells Increases with COPD Severity and with In Vitro Stimulation by IL-18 or IL-15J. Immunol.,– 184 (11). 2010.– P. 6504–6513. Doi:10.4049/ jimmunol.1000006
9. Ярилин А. А., Донецкова А. Д. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3. Иммунология,– 3. 2006.– P. 176–188.
10. Karagiannidis C. et al. Glucocorticoid supregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma J. Allergy Clin. Immunol.,– 114. 2004.– P. 1425–1433. Doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.014.
11. Mills K. H. G. Regulatory T-cells: friend or foe in immunity to infection, Nature Reviews Immunology,– 4. 2004.– P. 841–845. Doi: 10.1038/nri1485.
12. Jimenez E., Sacedon R., Vicente A. et al. Rat peripheral CD4+CD8+ T lymphocytes are partially immunocompetent thymus-derived cells that undergo post-thymic maturation to become functionally mature CD4+ T Lymphocytes. J. Immunol.,– Vol. 168. 2002.– P. 5005–5013. Doi: 10.4049/jimmunol.168.10.5005.
13. Sullivan Y. B., Landay A. L., Zack J. A. et al. Upregulation of CD4 on CD8+ T cells: CD4dim CD8bright T cells constitute an activated phenotype of CD8+ T cells. Immunology,– Vol. 103.– 3. 2001.– P. 270–280. Doi: 10.1046/j.1365–2567.2001.01243.x.
14. Naschimbeni M., Shin E. C., Chiriboga L. et al. Peripheral CD4+ CD8+ T cells are differentiated effector memory cells with antiviral functions. Blood,– Vol. 104.– 2. 2004.– P. 478–486. Doi: 10.1182/blood-2003–12–4395.