

**ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, врожденный и адаптивный иммунитет, цитокины, спирометрия.

Повторные обострения хронической обструктивной болезни легких обуславливают прогрессирование данного заболевания и ведут к неблагоприятному его исходу. Профилактика первого обострения хронической обструктивной болезни легких и смягчение обострений являются ключевыми целями лечения заболевания.

В связи с тем, что иммунные механизмы занимают центральное место в патогенезе хронической обструктивной болезни легких, целью исследования явилось изучение иммунологических показателей у больных хронической обструктивной болезнью легких в начале обострения и в период завершения обострения, а также влияния изменений иммунологических показателей на динамику функциональных показателей легких в процессе лечения больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. В исследование включено 116 пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение в связи с первым обострением хронической обструктивной болезни легких. Больным проводили помимо стандартного комплекса исследований фенотипирование лимфоцитов с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD20, оценку фагоцитарной активности нейтрофилов в латекс-тесте, определение в сыворотке крови концентрации иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM, циркулирующих иммунных комплексов и цитокинов (интерлейкина (IL)-1 β , IL-4, IL-8, интерферона- γ (IFN- γ)). Данный спектр исследований проводили на 2-й день стационарного лечения и на 10–12-й дни лечения. Результаты исследования показали, что обострение хронической обструктивной болезни легких ассоциировано с количественной недостаточностью клеточного звена адаптивного иммунитета на фоне активации гуморального его звена. Особенности цитокинового профиля у больных хронической обструктивной болезнью легких в стадии обострения свидетельствовали об активации выработки провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8) и основных цитокинов, связанных с активацией гуморального (IL-4) и клеточного (IFN- γ) компонентов адаптивного иммунитета. При этом в большей степени активировалась функция клеточного звена, на что указывало повышение соотношения IFN- γ /IL-4. Анализ показателей функции внешнего дыхания позволил установить, что все скоростные показатели у больных были ниже, чем у здоровых. Функциональные показатели легких, как и иммунологические показатели, не претерпевали существенных изменений в результате лечения, что обуславливает дальнейшее прогрессирование заболевания.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным и часто встречающимся заболеванием, которое представляет серьезную угрозу для здоровья человека. Распространенность ХОБЛ в целом по миру составляет 12,2% (15,7% среди мужчин и 9,9% среди женщин) [14]. При этом осложнения ХОБЛ уносят около 3 млн жизней ежегодно [7]. Заболеваемость ХОБЛ постепенно увеличивается под влиянием загрязнения воздуха, пыли, курения и других факторов. Как правило, ХОБЛ характеризуется кашлем с отхаркиванием мокроты, ощущением стеснения в груди и одышкой. В тяжелых случаях может возникнуть дыхательная недостаточность, серьезно влияющая на качество жизни пациентов [10]. Ускоренное снижение функции легких связано с частыми обострениями заболевания [17]. Обострения ХОБЛ – это эпизоды нарастания симптомов

[15], которые приводят к значительным неблагоприятным последствиям для пациентов: ухудшению качества жизни [3] и росту смертности [8, 16]. Поэтому профилактика первого с момента выставления диагноза ХОБЛ обострения и смягчение обострений являются ключевыми целями лечения ХОБЛ. В настоящее время иммунным механизмам приписывают центральную роль в патогенезе ХОБЛ [13]. В этой связи большой интерес представляет изучение иммунологических показателей у больных ХОБЛ в начале обострения и в период завершения обострения, а также влияния изменений иммунологических показателей на динамику функциональных показателей легких в процессе лечения больных с обострением ХОБЛ.

Цель работы – изучение функциональных и иммунологических изменений в результате терапии обострения ХОБЛ.

Материал и методы исследования. В исследование отбирали больных ХОБЛ легкой и средней тяжести, которые госпитализировались впервые в пульмонологическое отделение при БУ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Чувашской Республики» по поводу первого обострения заболевания, наступившего с момента постановки диагноза. Диагноз ХОБЛ ставили в соответствии с существующими международными рекомендациями по ведению больных ХОБЛ – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease (GOLD) [5], ориентируясь на снижение основного спирометрического показателя – отношения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ниже 70%. Согласно положению GOLD, данный показатель определялся после проведения пациентам ингаляции β_2 -агониста короткого действия – сальбутамола. В исследование было отобрано 116 пациентов. В процессе стационарного лечения преобладающее большинство пациентов ввиду установления связи обострения с бактериальной инфекцией получали антибиотики, бронхолитики короткого действия (сальбутамол или ипратропия бромид) и муколитики. Перед выпиской больных переводили на длительно действующие бронхолитические препараты (преимущественно тиотропия бромид). Больным проводили следующие исследования: общеклинические лабораторные анализы, инструментальные исследования (рентгенография, спирометрия, бронхоскопия), иммунологические исследования периферической крови по стандартным методикам исследования – фенотипирование лимфоцитов с использованием моноклональных антител (МКАТ) CD3, CD4, CD8, CD20, оценку фагоцитарной активности нейтрофилов в латекс-тесте, определение в сыворотке крови концентрации иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM методом радиальной иммунодиффузии в геле, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем и цитокинов (интерлейкина (IL)-1 β , IL-4, IL-8, интерферона- γ (IFN- γ) методом иммуноферментного анализа [2]. Описанный спектр исследований проводили на 2-й день стационарного лечения и перед выпиской на 10–12-й дни лечения. Контрольная группа состояла из 40 практически здоровых лиц, средний возраст и гендерный состав данной группы обследованных не отличались от аналогичных показателей группы больных. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения «Statistica 10.0». При этом было проведено сравнительное изучение клинико-лабораторных, функциональных показателей между группами больных и здоровых по *t*-критерию Стьюдента, а также в группах больных в динамике до и после лечения с использованием парного критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена (*r*).

Результаты исследования и их обсуждение. У поступивших на стационарное лечение пациентов с обострением ХОБЛ обнаружены существенные изменения в ряде изучаемых показателей по сравнению со значениями здоровых: увеличение числа лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов при уменьшения количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперных клеток ($CD3^+CD4^+$), фагоцитарного индекса. Больше всего изменений было выявлено в показателях гуморального звена иммунитета: были повышены уровни IgM, IgA, IgE и ЦИК. Также оказались повышенными концентрации всех изучаемых цитокинов. Особенности цитокинового профиля у больных ХОБЛ в стадии обострения свидетельствовали об активации выработки провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8) и основных цитокинов, связанных с активацией гуморального (IL-4) и клеточного (IFN- γ) компонентов адаптивного иммунитета. При этом в большей степени активировалась функция клеточного звена, на что указывало повышение соотношения IFN- γ /IL-4. Анализ лабораторных показателей позволяет заключить, что обострение ХОБЛ ассоциировано с увеличением палочкоядерных нейтрофилов, повышенной продукцией цитокинов. Проведенные ранее исследования позволили обнаружить в бронхоальвеолярной жидкости пациентов с обострением ХОБЛ преобладание нейтрофилов при уменьшении содержания макрофагов и лимфоцитов [1]. Выявленные иммунологические сдвиги, по всей видимости, связаны с инфекцией, вызывающей обострение ХОБЛ. В период обострения ХОБЛ у двух третей пациентов обнаруживают в нижних дыхательных путях бактерии, вирусы или их сочетание: при этом аэробные бактерии выделяются у половины пациентов, респираторные вирусы выделяются у одной трети, а бактериально-вирусная ассоциация у одной четверти больных [18]. Обострению ХОБЛ обычно предшествует присоединение нового штамма бактерий *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* или *Moraxella catarrhalis* [11]. Что касается вирусов, среди них наиболее часто ассоциируется с обострениями ХОБЛ риновирусная инфекция, тогда как коронавирус, вирус парагриппа, аденовирус, вирус гриппа обнаруживаются реже при обострении ХОБЛ [9]. Особенно неблагоприятны обострения, которые связаны с коинфекцией, вызванной ассоциацией вирусов и бактерий. В этих случаях наблюдаются более высокая бактериальная нагрузка, увеличение содержания эозинофилов в мокроте, выраженные функциональные нарушения в легких и увеличивается длительность стационарного лечения и число госпитализации [18].

Сравнение иммунологических показателей до и после завершения лечения в стационаре показало, что в ходе лечения уменьшалось число палочкоядерных нейтрофилов, Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперных клеток ($CD3^+CD4^+$). При этом повышался значительно уровень IgA. Существенно снижались уровни циркулирующих в крови цитокинов – IL-1 β , IL-8 и IFN- γ . Лишь уровень IL-4, определенный в конце стационарного лечения, не отличался от уровня, определенного в начале лечения. Представленные данные свидетельствуют о том, что в процессе лечения не происходит восстановления иммунологических сдвигов, характерных для обострения ХОБЛ, более того, усугубляется количественная недостаточность клеточного компонента адаптивного иммунитета, гуморальное звено активируется за счет повышения продукции IgA, связанного, как известно, с инфекцией респираторного тракта. Лишь уровни цитокинов, за исключением IL-4, снижались в процессе лечения относительно исходных значений, однако при этом продолжали значительно превышать соответствующие уровни здоровых лиц. Можно сделать вывод, что предлагаемый на сегодня комплекс терапии обострения ХОБЛ не способен восстановить вызванные в иммунной системе

изменения. Если бы вызванные обострением иммунологические сдвиги были обусловлены лишь присоединением инфекции, можно было бы рассчитывать на то, что входящие в стандартный комплекс лечения антимикробные препараты прервали бы воспалительный процесс и связанные с ним иммунологические события. Действительно, к концу госпитализации число палочкоядерных нейтрофилов возвращается к нормальному значению, что свидетельствует о прекращении нейтрофильного воспаления, вызванного бактериальной инфекцией. Однако иммунологические сдвиги в гуморальном и клеточном звеньях адаптивного иммунитета не исчезают, что позволяет думать о продолжающемся персистирующем воспалении и развитии аутоиммунных процессов с участием клеточного адаптивного иммунитета у больных ХОБЛ [4, 13]. Развитие аутоиммунных процессов при ХОБЛ во многом связано с табакокурением, являющимся основной причиной развития данного заболевания [12]. Однако отказ от табакокурения у лиц с развившейся ХОБЛ не вызывает обратного развития заболевания. Определенный вклад в поддержание персистирующего системного воспаления при ХОБЛ вносит IgE-опосредованный (атопический) компонент повреждения тканей легких, что подтверждается существенным превышением уровня IgE показателя взрослых на всем протяжении стационарного лечения больных. Атопия может рассматриваться как триггерный фактор ХОБЛ. Известно, что табакокурение на фоне атопии повышает риск развития ХОБЛ. По данным D.B. Jamieson et al., наличие аллергической сенсibilизации обуславливает увеличение выраженности респираторных симптомов и учащение частоты обострений ХОБЛ [6].

Таблица 1

**Динамика иммунологических показателей у пациентов
с обострением ХОБЛ в процессе лечения**

Показатель	Здоровые (n = 40) M±SD	Больные ХОБЛ (n = 116)		p
		2-й день лечения	10–12-й дни лечения	
		M±SD	M±SD	
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,38±0,96	7,63±2,53***	7,98±1,21***	NS
Нейтрофилы п/я, %	4,7±2,4	5,78±3,97*	4,66±2,94	0,05
Нейтрофилы с/я, %	52,5±5,6	49,78±13,30	49,25±10,48	NS
Лимфоциты, %	31,2±7,23	33,50±11,96	32,82±11,52	NS
CD3 ⁺ -клетки, %	62,5±6,4	57,23±10,23***	51,00±10,67***	0,001
CD20 ⁺ -клетки, %	14,1±4,1	16,33±8,31	14,82±5,76	NS
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки, %	37,0±6,33	33,17±9,27**	30,50±8,98***	0,01
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -клетки, %	24,3±3,2	23,28±5,75	22,95±5,51	NS
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,50±0,32	1,43±0,57	1,39±0,58	0,05
IgM, г/л	1,14±0,21	1,63±0,84***	1,62±0,64***	NS
IgG, г/л	11,6±1,4	12,33±4,96	11,20±2,77	NS
IgA, г/л	1,76±0,47	3,12±2,03***	5,12±7,38***	0,001
IgE общий, МЕ/л	36,2±9,2	70,8±17,8***	70,77±88,51***	NS
ЦИК, у.е.	8,6±4,1	13,29±8,41***	12,48±8,80***	NS
Фагоцитарный индекс, %	64,2±14,2	52,0±18,6***	52,55±15,25***	NS
IL-1β, пг/мл	0,4±0,1	202,7±270,3***	135,82±93,68***	0,001
IL-4, пг/мл	1,75±0,5	9,83±4,11***	10,54±5,67***	NS
IL-8, пг/мл	2,6±0,7	26,87±39,44***	17,07±27,58***	0,001
IFN-γ, пг/мл	6,2±2,1	112,1±53,0***	105,77±51,56***	0,01
IFN-γ/IL-4	3,5±0,8	11,3±4,8***	10,2±3,5***	NS

Примечания. п/я – палочкоядерные, с/я – сегментоядерные, р – степень достоверности изменений значений показателей больных в динамике в ходе лечения по парному критерию Стьюдента; звездочками обозначены степени достоверности различий показателей больных относительно значений здоровых по t-критерию Стьюдента: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Анализ показателей функции внешнего дыхания позволил установить, что все скоростные показатели у больных были ниже, чем у здоровых, как перед лечением, так и в конце госпитализации. Причем данные показатели не претерпевали существенных изменений в результате лечения, лишь максимальная объемная скорость выдоха при 75%-й ФЖЕЛ (МОС75) значительно увеличивалась относительно исходной величины. МОС75 характеризует скорость выдоха, измеренную после выдоха 75% ФЖЕЛ, и отражает проходимость дыхательных путей на уровне самых мелких бронхов.

Таблица 2

Динамика основных показателей функции внешнего дыхания у пациентов с обострением ХОБЛ в процессе лечения

Показатель	Здоровые (n = 40)	Больные ХОБЛ (n = 116)		p
		до лечения	после лечения	
		M±SD	M±SD	
ОФВ ₁	98,7±11,5	46,85±17,20*	48,35±12,51*	NS
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	96,6±11,9	63,09±15,75*	62,66±11,36*	NS
МОС25	102,1±11,1	43,24±17,96*	40,14±13,28*	NS
МОС50	99,5±10,7	28,75±18,28*	29,43±9,25*	NS
МОС75	94,2±12,3	28,10±17,74*	37,88±15,23*	0,001

Примечания. Спирометрические показатели определены после ингаляции пациентам бронхолитика и представлены в % от должных величин; МОС – максимальная объемная скорость выдоха; p – степень достоверности изменений значений показателей больных в динамике в ходе лечения по парному критерию Стьюдента; звездочками обозначены степени достоверности различий показателей больных относительно значений здоровых по t-критерию Стьюдента: * – p < 0,001.

Итак, в процессе лечения не происходит заметного улучшения функционального состояния легких, что, видимо, объясняется продолжением воспалительного процесса аутоиммунной природы в легких и респираторном тракте. Результаты корреляционного анализа подтверждают связь основных спирометрических показателей с иммунологическими параметрами (табл. 3).

Таблица 3

Статистически значимые корреляционные связи между функциональными и иммунологическими показателями

Показатель спирограммы	Иммунологический показатель	r	p<
<i>На 2-й день стационарного лечения</i>			
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	Лимфоциты	0,62	0,001
	Нейтрофилы п/я	–0,64	0,001
	Нейтрофилы с/я	–0,52	0,001
	IL-4	–0,35	0,05
МОС75	ЦИК	–0,32	0,01
	IL-4	–0,45	0,01
<i>На 10–12-й день стационарного лечения</i>			
ОФВ ₁	Лимфоциты	0,45	0,01
	CD3 ⁺ -клетки	0,40	0,01
	CD4 ⁺ -клетки	0,48	0,01
	IgE общий	–0,86	0,001
	IL-4	–0,8	0,001
МОС75	Лимфоциты	0,63	0,001
	CD3 ⁺ -клетки	0,69	0,001
	IL-4	–0,80	0,05

Примечания. п/я – палочкоядерные, с/я – сегментоядерные.

Обнаруживались прямая связь между рядом показателей, характеризующих проходимость дыхательных путей (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС75), с одной стороны, и содержанием в крови лимфоцитов, Т-клеток (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺) – с другой. Показатели проходимости дыхательных путей находились в обратной зависимости от уровня цитокина – IL-4, концентрации ЦИК и IgE и содержания нейтрофилов в крови, на основании чего можно сделать вывод об ухудшении бронхиальной проходимости под влиянием реактивного, иммунокомплексного и нейтрофильного компонентов системной реакции у больных ХОБЛ. Стандартный комплекс терапии, включающий антимикробные препараты, способен купировать нейтрофильное воспаление, но мало действует на иммунопатологические процессы. Следовательно, необходимо пересмотреть подходы к выбору фармакологических средств для терапии обострения ХОБЛ, делая акцент на иммуномодулирующие препараты.

Выводы. 1. У больных ХОБЛ в стадии обострения активирован как гуморальный, так и клеточный компонент адаптивного иммунитета с преобладанием активности последнего.

2. Существующие стандартные методы терапии прерывают вызванное обострением ХОБЛ нейтрофильное воспаление, но не способны восстановить иммунологические изменения.

3. В процессе лечения обострения ХОБЛ не происходит заметного улучшения функционального состояния легких, что, видимо, объясняется продолжением системного воспалительного процесса.

Литература

1. Карзакова Л.М., Ухтерова Н.Д., Борисова Л.В., Сунгоркина Е.П., Мучукова О.М., Сунгоркина Т.М. Роль иммунологических и иммуногенетических факторов в развитии хронической обструктивной болезни легких // Здравоохранение Чувашии. 2008. № 2. С. 45–50.
2. Карзакова Л.М., Кудряшов С.В., Луткова Т.С., Соколова Е.В., Сидоров И.А. Основы общей иммунологии. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2020. 200 с.
3. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2002, vol. 57, no. 10, pp. 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
4. Forsslund H., Yang M., Mikko M., Karimi R., Nyrén S., Engvall B., Grunewald J., Merikallio H., Kaarteenaho R., Wahlström J., Wheelock A.M., Sköld C.M. Gender differences in the T-cell profiles of the airways in COPD patients associated with clinical phenotypes. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2016, vol. 12, pp. 35–48.
5. Gupta N., Malhotra N., Ish P. GOLD 2021 guidelines for COPD – what's new and why. *Adv Respir Med.*, 2021, vol. 89, no. 3, pp. 344–346. DOI: 10.5603/ARM.a2021.0015.
6. Jamieson D.B., Matsui E.C., Belli A., McCormack M.C., Peng E., Pierre-Louis S., Curtin-Brosnan J., Breyse P.N., Diette G.B., Hansel N.N. Effects of allergic phenotype on respiratory symptoms and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2013, vol. 188, no. 2, pp. 187–192. DOI: 10.1164/rccm.201211-2103OC.
7. Lortet-Tieulent J., Soerjomataram I., López-Campos J.L., Ancochea J., Coebergh J.W., Soriano J.B. "International trends in COPD mortality, 1995–2017. *European Respiratory Journal*, 2019, vol. 54, no. 6, pp. 1901791. DOI: 10.1183/13993003.01791-2019.
8. MacLeod M., Papi A., Contoli M., Beghé B., Celli B.R., Wedzicha J.A., Fabbri L.M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*, 2021, vol. 26, no. 6, pp. 532–551. DOI: 10.1111/resp.14041.
9. Mohan A., Chandra S., Agarwal D., Guleria R., Broor S., Gaur B. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology*, vol. 2010, no. 15, pp. 536–542. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01722.x.
10. Rabe K.F., Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2017, vol. 389, pp. 1931–1940. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31222-9.
11. Sethi S. Molecular diagnosis of respiratory tract infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis.*, 2011, vol. 52, suppl. 4, S290–S295. doi: 10.1093/cid/cir044.

12. Sigari N., Moghimi N., Shahraki F.S., Mohammadi S., Roshani D. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody in patients with wood-smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.*, 2015, vol. 35, no. 1, pp. 85–91. DOI: 10.1007/s00296-014-3083-2.
13. Tam A., Tanabe N., Churg A., Wright J.L., Hogg J.C., Sin D.D. Sex differences in lymphoid follicles in COPD airways. *Respiratory research*. 2020, vol. 21, no. 1, p. 46. DOI: 10.1186/s12931-020-1311-8.
14. Varmaghani M., Dehghani M., Heidari E., Sharifi F., Moghaddam S.S., Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Heal J.*, 2019, vol. 25, no. 1, pp. 47–57. DOI:10.26719/emhj.18.014.
15. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2017, vol. 195, no. 5, pp. 557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
16. Waeijen-Smit K., Houben-Wilke S., DiGiandomenico A., Gehrmann U., Franssen F.M.E. Unmet Needs in the Management of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Intern. Emerg. Med.*, 2021, vol. 16, no. 3, pp. 559–569. DOI: 10.1007/s11739-020-02612-9.
17. Wedzicha J.A., Brill S.E., Allinson J.P., Donaldson G.C. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.*, 2013, vol. 11, pp. 181. DOI: 10.1186/1741-7015-11-181.
18. Wilkinson T.M., Hurst J.R., Perera W.R., Wilks M., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*, 2006, vol. 129, pp. 317–324. DOI: 10.1378/chest.129.2.317.

АЛЕКСЕЕВА ЕВГЕНИЯ ПАВЛОВНА – ассистент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evgenia010307@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3799-4278>).

Evgenia P. ALEKSEEVA

DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL AND FUNCTIONAL INDICATORS IN THE COURSE OF TREATING EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, innate and adaptive immunity, cytokines, spirometry.

Repeated exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease cause progression of this disease and result in its unfavorable outcome. Prevention of the first exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and alleviation of exacerbations are key goals in the treatment of the disease.

Due to the fact that immune mechanisms occupy the central place in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease, the aim of the study was to study immunological parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease at the beginning of exacerbation and in the period of exacerbation termination, as well as the way how changes in immunological indicators affect the dynamics of pulmonary functional parameters in the process of treating patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. The study included 116 patients hospitalized in the pulmonology department due to the first exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In addition to the standard set of studies, patients underwent lymphocyte phenotyping using CD3, CD4, CD8, CD20 monoclonal antibodies, evaluation of neutrophils' phagocytic activity in a latex test, determination of immunoglobulins – IgG, IgA, IgM concentrations, circulating immune complexes and cytokines (interleukin (IL)-1 β , IL-4, IL-8, interferon- γ (IFN- γ) in the serum. The above-described range of studies was carried out on the 2nd day of inpatient treatment and on the 10th–12th days of treatment. The results of the study showed that COPD exacerbation is associated with quantitative insufficiency of the cellular link in adaptive immunity against the background of activation of its humoral link. The features of the cytokine profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease in exacerbation stage testified to the activated production of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-8) and the main cytokines associated with the activation of humoral (IL-4) and cellular (IFN- γ) components of adaptive immunity. At this, the function of the cellular link was activated to a greater extent, as indicated by an increase in the ratio of IFN- γ / IL-4. Analysis of indicators of external respiration function enabled us to establish that all speed indicators in patients were lower than in healthy ones. The functional parameters of the lungs, as well as immunological parameters, did not undergo significant changes as a result of treatment, which determines further progression of the disease.

References

1. Kazakova L.M., Mukhtarova N.D., Borisova L.V., Sungorkina E.P., Muchukova O.M., Sungorkina T.M. *Rol' immunologicheskikh i immunogeneticheskikh faktorov v razviti khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh* [The role of immunological and immunogenetic factors in the development of chronic obstructive pulmonary disease]. *Healthcare of Chuvashia*, 2008, no. 2, pp. 45-50.
2. Karzakova L.M., Kudryashov S.I., Lutkova T.S., Sokolova E.V., Sidorov I.A. *Osnovy obshchei immunologii* [Fundamentals of general immunology]. Cheboksary, Chuvash University Publ., 2020, 200 p.
3. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2002, vol. 57, no. 10, pp. 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
4. Forsslund H., Yang M., Mikko M., Karimi R., Nyren S., Engvall B., Grunewald J., Merikallio H., Kaarteenaho R., Wahlström J., Wheelock A.M., Sköld C.M. Gender differences in the T-cell profiles of the airways in COPD patients associated with clinical phenotypes. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2016, vol. 12, pp. 35–48.
5. Gupta N., Malhotra N., Ish P. GOLD 2021 guidelines for COPD – what's new and why. *Adv Respir Med.*, 2021, vol. 89, no. 3, pp. 344–346. DOI: 10.5603/ARM.a2021.0015.
6. Jamieson D.B., Matsui E.C., Belli A., McCormack M.C., Peng E., Pierre-Louis S., Curtin-Brosnan J., Breyse P.N., Diette G.B., Hansel N.N. Effects of allergic phenotype on respiratory symptoms and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2013, vol. 188, no. 2, pp. 187–192. DOI: 10.1164/rccm.201211-2103OC.
7. Lortet-Tieulent J., Soerjomataram I., López-Campos J.L., Ancochea J., Coebergh J.W., Soriano J.B. "International trends in COPD mortality, 1995–2017," *European Respiratory Journal*, 2019, vol. 54, no. 6, pp. 1901791. DOI: 10.1183/13993003.01791-2019.
8. MacLeod M., Papi A., Contoli M., Beghé B., Celli B.R., Wedzicha J.A., Fabbri L.M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*, 2021, vol. 26, no. 6, pp. 532–551. DOI: 10.1111/resp.14041.
9. Mohan A., Chandra S., Agarwal D., Guleria R., Broor S., Gaur B. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review. *Respirology*, vol. 2010, no. 15, pp. 536–542. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01722.x.
10. Rabe K.F., Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2017, vol. 389, pp. 1931–1940. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31222-9.
11. Sethi S. Molecular diagnosis of respiratory tract infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis.*, 2011, vol. 52, suppl 4, S290–S295. DOI: 10.1093/cid/cir044.
12. Sigari N., Moghimi N., Shahraki F.S., Mohammadi S., Roshani D. Anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody in patients with wood-smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.*, 2015, vol. 35, no. 1, pp. 85–91. DOI: 10.1007/s00296-014-3083-2.
13. Tam A., Tanabe N., Churg A., Wright J.L., Hogg J.C., Sin D.D. Sex differences in lymphoid follicles in COPD airways. *Respiratory research*, 2020, vol. 21, no. 1, p. 46. DOI: 10.1186/s12931-020-1311-8.
14. Varmaghani M., Dehghani M., Heidari E., Sharifi F., Moghaddam S.S., Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Heal J.*, 2019, vol. 25, no. 1, pp. 47–57. DOI: 10.26719/emhj.18.014.
15. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.*, 2017, vol. 195, no. 5, pp. 557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
16. Waeijen-Smit K., Houben-Wilke S., DiGiandomenico A., Gehrmann U., Franssen F.M.E. Unmet Needs in the Management of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Intern. Emerg. Med.*, 2021, vol. 16, no. 3, pp. 559–569. DOI: 10.1007/s11739-020-02612-9.
17. Wedzicha J.A., Brill S.E., Allinson J.P., Donaldson G.C. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.*, 2013, vol. 11, pp. 181. DOI: 10.1186/1741-7015-11-181.
18. Wilkinson T.M., Hurst J.R., Perera W.R., Wilks M., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest*, 2006, vol. 129, pp. 317–324. DOI: 10.1378/chest.129.2.317.

EVGENIA P. ALEKSEEVA – Assistant Lecturer, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evgenia010307@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3799-4278>).

Формат цитирования: Алексеева Е.П. Динамика иммунологических и функциональных показателей в процессе лечения обострения хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 4. – С. 1–8. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/4/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-4-1-8.