

УДК-616.24:616.15

Иммунодефицит и антифосфолипидные иммуноглобулины при обострении хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы

Ю.Р. Агапова, А.В. Гулин, Е.В. Малышева

Липецкий государственный технический университет, г. Липецк

Immunodeficiency and antiphospholipid immunoglobulin for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma

Y.R. Agarova, A.V. Gulin, E.V. Malysheva

Lipetsk State Technical University, Lipetsk, Russian Federation

Аннотация

Изучено содержание в сыворотке крови фракции γ -глобулинов (методом электрофореза на ацетатцеллюлозе) и антител к фосфолипидам (методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа - ELISA) у больных с обострением ХОБЛ и бронхиальной астмы. Выявлено снижение процентных показателей γ -фракции ниже нормы у 35,7%, 60,7% и 75,0% пациентов с ХОБЛ II, III, и IV степеней соответственно и у 22,2% пациентов с бронхиальной астмой ($p < 0,01$). Причем степень выраженности дефицита составила 10,9%, 16,2, 20,0% и 34,8% при ХОБЛ I, II, III, и IV степени соответственно ($p < 0,001$) и 25,2% при тяжелой, длительной и /или с частыми обострениями астме. Избыток антител к фосфолипидам обнаружен у 16,4% пациентов с ХОБЛ и у 29,6% пациентов с астмой ($p < 0,001$). Аутоантитела в 2 раза чаще встречались у пациентов с низким уровнем γ -глобулинов, длительным стажем заболевания, среднетяжелым и тяжелым течением. Рекомендовано выявление и коррекция подобных сдвигов.

Ключевые слова

ХОБЛ, бронхиальная астма, обострение, фракция γ -глобулинов, антитела к фосфолипидам, сыворотка крови.

Антифосфолипидный феномен был впервые описан в 1985 году G.R.V. Hughes. В настоящий момент антифосфолипидный синдром (АФС) представляет из себя системное нарушение гемостаза, сопровождающееся гиперпродукцией

Summary

The content of serum γ -globulin fraction (by electrophoresis on cellulose acetate) and antiphospholipid antibodies (by indirect enzyme linked immunosorbent assay - ELISA) in patients with acute exacerbation of COPD and bronchial asthma. Showed a reduction in percentages of γ -fraction below normal in 35.7%, 60.7% and 75.0% of patients with COPD II, III, and IV, respectively, and 22.2% of patients with asthma ($p < 0, 01$). The extent of deficits was 10.9%, 16.2, 20.0% and 34.8% in patients with COPD I, II, III, and IV, respectively ($p < 0.001$) and 25.2% for heavy and prolonged / or frequent exacerbations of asthma. Excess antibodies to phospholipids found in 16.4% of patients with COPD and in 29.6% of patients with asthma ($p < 0.001$). Autoantibodies in 2 times more frequent in patients with low γ -globulins long experience disease with moderate to severe disease severity. It was recommended that the identification and correction of such shifts.

Keywords

COPD, asthma, aggravation, γ -globulin fraction, antibodies to phospholipids, serum.

антител к отрицательно заряженным фосфолипидам, со склонностью к тромбообразованию и, как следствие, полиорганной недостаточностью. Распространенность АФС в популяции мало изучена. Антифосфолипидные антитела

(АФЛ) обнаруживаются в сыворотке у 2 - 4% пациентов (в высоком титре - менее чем у 0,2%), чаще пожилого, чем молодого возраста. АФЛ могут обнаруживаться у больных воспалительными, аутоиммунными и инфекционными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, гепатит С и др.), у пациентов со злокачественными новообразованиями, на фоне приема лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, психотропные средства и др.) [1]. АФЛ представляют собой семейство антител (АТ), распознающих антигенные детерминанты анионных и нейтральных фосфолипидов (кардиолипина (КЛ), фосфатидилинозитола, фосфатидилсерина (ФС), фосфатидиловой кислоты) и комплексные эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и фосфолипид-связывающих белков. Связанные с фосфолипидами клеточных мембран белки плазмы – протромбин, β 2-Гликопротеин I (β 2-ГП I), аннексин V, высокомолекулярный кининоген, протеины С и S и ряд других служат кофакторами, в присутствии которых фосфолипиды связываются с аутоАТ. Предполагается, что особенно важную роль в процессе взаимодействия АФЛ и эндотелиальных клеток играет β 2-ГП I с молекулярной массой 50 кДа, присутствует в нормальной плазме в концентрации примерно 200 мкг/мл, циркулирует в ассоциации с липопротеинами и обладает естественной антикоагулянтной активностью. Аннексин V, также известный как плацентарный антикоагулянтный протеин (РАР I), принадлежит семейству кальций-зависимых белков, связывающих фосфолипиды. Аннексин V представлен во многих тканях, главным образом на эндотелиальных клетках и плаценте, в низких концентрациях он присутствует в тромбоцитах, в более высоких – в эритроцитах и лейкоцитах и обладает выраженными антикоагулянтными свойствами. Это свойство аннексина V обусловлено высоким сродством к анионным фосфолипидам и способностью препятствовать активированным факторам свертывания крови связываться с клеточными мембранами. Сродство аннексина V к фосфатидилсерину в 1000 раз выше, чем протромбина. Аннексин V покрывает фосфолипиды по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект. У больных АФС возможна выработка аутоАТ к этому белку. Эти АТ вытесняют аннексин V с поверхности эндотелиоцитов, что приводит к гиперкоагуляции. У пациентов с положительным результатом на

наличие АТ к аннексину V доказана очень высокая частота артериального или венозного тромбоза. Учитывая, что на международном уровне исследование антифосфолипидного не стандартизировано, по мнению специалистов, обнаружение в сыворотке кофактор-зависимых АФЛА в сочетании с суммарными антителами к фосфолипидам – наиболее достоверный признак причастности аутоАТ к АФС. Особенный интерес представляет участие АФЛ в апоптозе (программированной гибели клеток). При нормальных условиях фосфатидилсерин локализуется на цитоплазматической (внутренней) стороне клеточной мембраны, при апоптозе он экспонируется на наружной поверхности, где высокоспецифично связывается с аннексином V, который, как и КЛ, служит мишенью для АФЛ [2].

В рамках АФС описаны следующие формы легочной патологии [3]:

- Эмболия и инфаркт легких (примерно у трети пациентов с рецидивирующим тромбозом глубоких вен голени);
- Острый респираторный дистресс-синдром взрослых;
- Внутривнеолеарные легочные кровоизлияния;
- Тромбоз крупных и мелких легочных сосудов;
- Фиброзирующий альвеолит;
- Послеродовый кардиопульмональный синдром, характеризующийся высокой лихорадкой, плевритом, одышкой и легочными инфильтратами;
- Рефрактерная невоспалительная легочная васкулопатия.

Основное, достаточно хорошо изученное легочное проявление АФС — легочная тромбоэмболическая болезнь — практически не отличается от “обычной” тромбоэмболии у пациентов без АФЛ и может быть первым проявлением заболевания. Весьма характерны рецидивы легочных тромбозов. Тем не менее, в доступной нам научной литературе практически не встречается сведений об исследованиях антифосфолипидного феномена при наиболее распространенных бронхолегочных заболеваниях, таких как ХОБЛ и бронхиальная астма. Прогрессию ХОБЛ и рост смертности от ХОБЛ на настоящий момент остановить не удастся, в болезнь вовлекается все больше населения земного шара вне зависимости от социального уровня [4]. Близкое по клиническим проявлениям ХОБЛ заболевание бронхиальная астма – не менее актуальная проблема медицины: распро-

страненность среди популяции колеблется в пределах 5-18% [5]. Обострение хронической обструктивной болезни легких клиницисты рассматривают как фактор риска глубоких тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Если такой пациент прикован к постели больше 3-х дней, имеет острую пневмонию на фоне дыхательной недостаточности - он входит в группу риска ТЭЛА, а при появлении жалоб на боли в нижних конечностях риск еще более увеличивается. У 9,7% больных с обострением ХОБЛ выявлен глубокий тромбоз вен нижних конечностей [6]. В 1997-м году Duan S. и соавт. [7] анализировали результаты аутопсий умерших от обострения ХОБЛ и обнаружили **недиагностированную ТЭЛА мелких артерий в 89,9% случаев** (множественные поражения) и в 18,4% - тромбозы проксимальных ветвей легочных артерий. Сама по себе летальность от обострения ХОБЛ составляла 8% в течение срока госпитализации и 23% в течение года после выписки из стационара, тромбоэмболизм оказался главной причиной такого роста летальности. Клиника обструктивных болезней легких в фазе обострения мимикрирует с клиникой ТЭЛА, диагностику зачастую осложняет правожелудочковая недостаточность. Эти факторы затрудняют адекватные исследования эпидемиологии и патофизиологии ТЭЛА у данной категории больных. В исследованиях Rutschmann O.T. [8] наоборот отмечено, что, не смотря на серьезные клинические подозрения ТЭЛА (48%) у больных с обострением ХОБЛ, только в 23% случаев диагноз был подтвержден повышением концентрации Д - димеров, и в 6,2% случаев были обнаружены характерные изменения при КТ легких. Следовательно, у больных ХОБЛ доказан высокий риск развития ТЭЛА, а в практической медицине широко применяются прямые антикоагулянты при лечении обострений ХОБЛ 3-4 степени, но патогенетические механизмы данного осложнения еще достаточно не изучены. Не исключена и антифосфолипидная природа тромботических осложнений при ХОБЛ. Сравнительный анализ показателей гуморального иммунитета и аутоиммунных сдвигов при ХОБЛ и БА может пролить свет на причину различий в клинике, а самое главное в прогнозе и исходе данных страданий. Кроме того, сейчас много говорится о системных проявлениях при различной патологии. Аутоиммунный синдром при ХОБЛ и БА так же можно расценивать как выход болезни за рамки бронхо-легочного комплекса. Так, в работах Saulea J., [9], посвя-

щенных доказательству аутоиммунной природы ХОБЛ показано, что у 34 процентов пациентов с данной патологией были аномально высокие уровни титра антинуклеарных антител (ANA), что в 11 раз превышало аналогичные показатели в контрольной группе. Ганцева Х.Х. и соавт. в 2012 году [10] описали обнаружение АТ к ДНК, β 2-ГП I, Fc-Ig, β 1-адренорецепторам, к ANCA-маркеру дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ., а Авраменко В.П. и соавт. [11] обнаружили в крови женщин, больных ХОБЛ повышенный уровень интерлейкина-4 при всех стадиях заболевания, что свидетельствует о наличии аутоиммунного механизма в формировании заболевания. Курбанов Р.А. указал на наличие аутоантител к нативной ДНК при атопической бронхиальной астме у детей [12], а Кириллова Н.А. [13] косвенно доказала активацию иммуносупрессивных механизмов при ХОБЛ Т-регуляторными клетками с фенотипом CD4+CD25h,gh. Причем, при ХОБЛ и бронхиальной астме сдвиги имеют разнонаправленный характер: содержание Т-регуляторных клеток при ХОБЛ выше, чем в группе контроля, при бронхиальной астме - ниже контроля. В работах других авторов отмечена иммунодепрессия, угнетение окислительной активности, снижение резервной возможности фагоцитов на фоне дислипидемии (в том числе увеличение доли фосфатидилсерина) у пациентов с ХОБЛ [14]. Следовательно, присутствие аутоагрессии при бронхолегочной патологии очевидно, но мало изучено и не систематизировано, а исследование АФС у больных с патологией дыхательной системы является перспективным направлением в плане влияния на лечение и прогноз заболеваний. Учитывая, что сывороточная белковая фракция γ -глобулинов представлена в основном защитными антителами, в данном исследовании нами предпринята попытка выявить связь между содержанием данной фракции и присутствием аутоантител к фосфолипидам в плазме пациентов с обострением ХОБЛ и БА.

Цель исследования:

Определить уровень γ -иммуноглобулинов, наличие и суммарных аутоантител к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидил-инозитолу и фосфатидидиловой кислоте (анти-фосфолипид-скрининг), антител к аннексину V классов IgG, IgM (АТА), суммарных антител к анти- β 2-гликопротеину классов IgG, IgM, IgA (АТ I2ГП) в сыворотке крови пациентов с обострением ХОБЛ и бронхиальной астмы.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 135 госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ, 90 пациентов с обострением бронхиальной астмы. Общими критериями включения пациентов в исследование были возраст старше 30 лет; документированный диагноз ХОБЛ, астмы, наличие признаков обострения данных заболеваний [4,5,15]. Критериями исключения из исследования были другие хронические и острые заболевания, в том числе легких, онкопатология, хронический алкоголизм, наркомания, токсикомания, психические заболевания, беременность. В качестве контроля использовались показатели сыворотки крови 25 студентов Липецкого государственного технического университета, возраста 18-20 лет, не имеющих в анамнезе каких-либо хронических заболеваний и добровольно давших письменное согласие на участие в эксперименте. Общая характеристика пациентов с ХОБЛ представлена в табл. 1.

Распределение пациентов БА в зависимости от степени тяжести заболевания осуществлялось следующим образом: с легким

течением астмы 25,6%, со средней степенью тяжести – 50%, а пациентов, страдающих тяжелой астмой – 24,4%.

Забор венозной крови осуществляли утром натощак на второй день после поступления в стационар. Белковые фракции сыворотки крови определяли методом электрофореза на ацетатцеллюлозе с последующим фотометрическим определением белковых фракций с использованием устройства электрофореза сыворотки крови УЭР-01-«Астра». Уровень суммарных аутоантител к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидил-инозитолу и фосфатидиловой кислоте (анти-фосфолипид-скрининг), антител к аннексину V классов IgG, IgM (АТА), суммарных антител к анти-β2-гликопротеину классов IgG, IgM, IgA (АТ I2ГП) в сыворотке крови определяли путем непрямого твердофазного иммуноферментного анализа - ELISA. Использовали иммуноферментные наборы для количественного и полуколичественного определения компании ORGENTEC (таб. 3) [16].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с определением средних

Таблица 1. Характеристика пациентов с ХОБЛ

Параметры	Значения
Пол, м/ж	70/45
Средний возраст, лет	63,7±19,4
ИМТ, кг/м ²	26,7±8,4
Индекс курения, пачек/лет	34,8±12,9
Длительность ХОБЛ, лет	8,5±5,3
Стадии ХОБЛ (GOLD), n(%)	
I	12(8,9)
II	42(31,1)
III	69(51,1)
IV	12(8,9)
Частота обострений в год	2,2±0,8
Одышка по шкале Borg, баллы	6,8±1,8

Таблица 2. Характеристика пациентов с бронхиальной астмой

Параметры	Значения
Пол, м/ж	28/62
Средний возраст, лет	54,3±12,6
Длительность астмы, лет	14±12,3
Частота обострений в год	1,4±0,6
Одышка по шкале Borg, баллы	4,1±1,2

Таблица 3. Диапазон значений антифосфолипид-скрининга (суммарные АТ к ФЛ), антител к аннексину V, антител к 2-гликопротеину

Вид аутоантител	Нормальный уровень	Повышенный уровень
Суммарные антитела к к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидил-инозитолу и фосфатидидиловой кислоте (антифосфолипид-скрининг) [Ед/мл]	<10	e [»] 10
Антитела к аннексину V IgG и IgM [Ед/мл]	<5	e [»] 5
Антитела к β2-гликопротеину IgG и IgM [Ед/мл]	<10	e [»] 10

значений полученных показателей (M) и стандартных отклонений ($\pm\sigma$). Доверительный интервал >95% принимался как статистически значимый. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных ХОБЛ значения фракции γ -глобулинов имели четкую тенденцию по мере прогрессии заболевания. Диаграмма (рис. 1) отображает процент от контроля содержания данной фракции у больных ХОБЛ на разных стадиях. Возможно, это связано с истощением гуморального иммунитета на фоне усиленного потребления антител при хроническом воспалительном процессе. У больных с бронхиальной астмой показатель также несколько снижен по сравнению с контролем, но, как и при ХОБЛ I и II, не выходит за рамки лабораторного норматива-минимума.

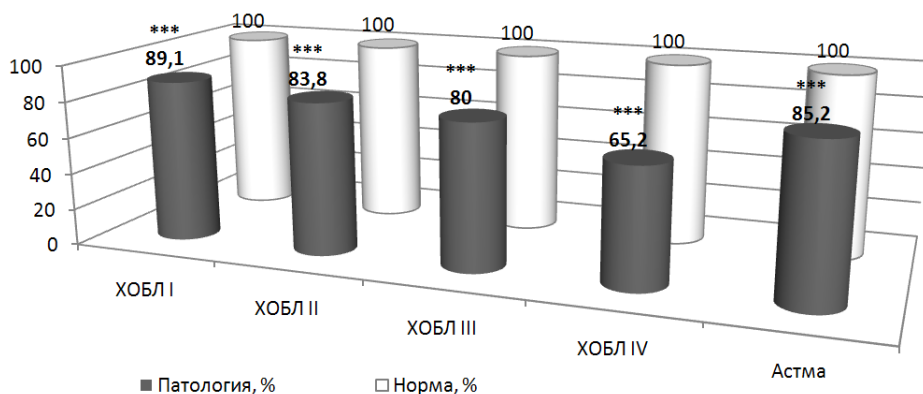
Но не у всех пациентов с ХОБЛ были зафиксированы сниженные цифры γ -фракции (и по сравнению с контролем и, что важнее, **ниже допустимых норм**). Число подобных случаев в группах значимо нарастало по мере перехода в следующую стадию заболевания (рис. 2).

Группа пациентов с бронхиальной астмой так же оказалась неоднородной (рис. 3), причем четкой зависимости отклонения показателя от тяжести заболевания (а в данном случае и от тяжести обострения) обнаружено не было. Суммарно по группе и у конкретной подгруппы больных (77,8%) статистически значимых отклонений фракции иммуноглобулинов получено не было. В тоже время имелась другая подгруппа пациентов с бронхиальной астмой (22,2%), у которых наблюдалось отчетливое снижение процента содержания γ -глобулинов в сыворотке крови ниже допустимой нормы, а

отклонение от среднего значения в подгруппах было минимальным. Клинически в эту группу входили два типа пациентов – с самым длительным стажем бронхиальной астмы (от 15 до 35 лет) - 7 человек и пациенты с небольшим стажем (2-4 года), но частыми обострениями, в период которых регистрируется тяжелая стойкая обструкция и потребность в высоких дозах стероидов для купирования последней. На рис. 3 показано, что отклонение от контрольных значений в группе с гипогаммаглобулинемией значительно и составляет 33,1% ($p < 0,001$).

Параллельно с данным исследованием те же пациенты были включены в серию опытов с определением аутоантител к фосфолипидам в сыворотке крови. В ходе эксперимента в каждой группе вновь четко выделилось две подгруппы – с нормальными (подгруппа «норма») и превышающими допустимую норму значениями АФЛ (подгруппа «патология») (таб. 4).

Интересной особенностью было обнаружение всех типов определяемых антигенов у подгруппы «патология» 16,0% пациентов с ХОБЛ и неравномерное распределение антител среди пациентов с бронхиальной астмой. Так, суммарные антитела к ФЛ определялись у большего количества АТ-положительных больных с астмой (29,6%), практически более, чем в 2 раза реже встречались АТ к аннексину и в 2,5 раза реже АТ к β2-гликопротеину у тех же больных той же подгруппы «патология». Это говорит о том, что у доли пациентов с ХОБЛ системный аутоиммунный сдвиг имеет неспецифический и тотальный характер и отражает высокий риск тромбозов в присутствии всех компонентов АФС-каскада. У больных астмой выработка антител носит некий специфический оттенок: при достаточно высокой концентрации суммарных АТ к ФЛ в общей группе астмы имеет место от-



*** - достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,001$).

Рис. 1. Содержание (%) фракции γ -глобулинов относительно контрольных величин у пациентов с обострением ХОБЛ и бронхиальной астмой.

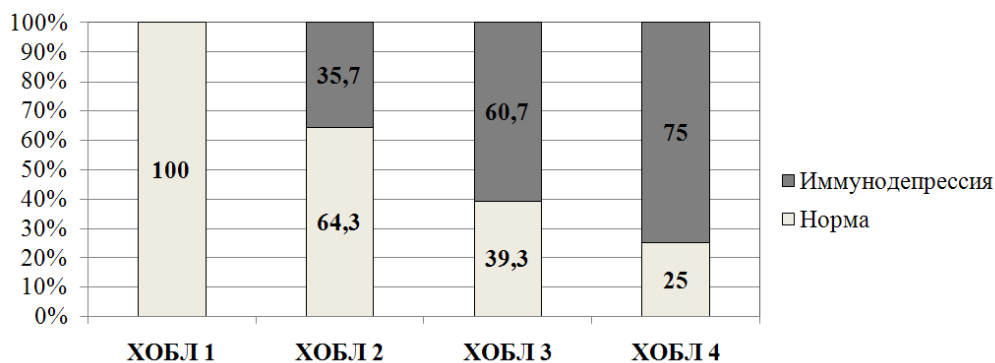
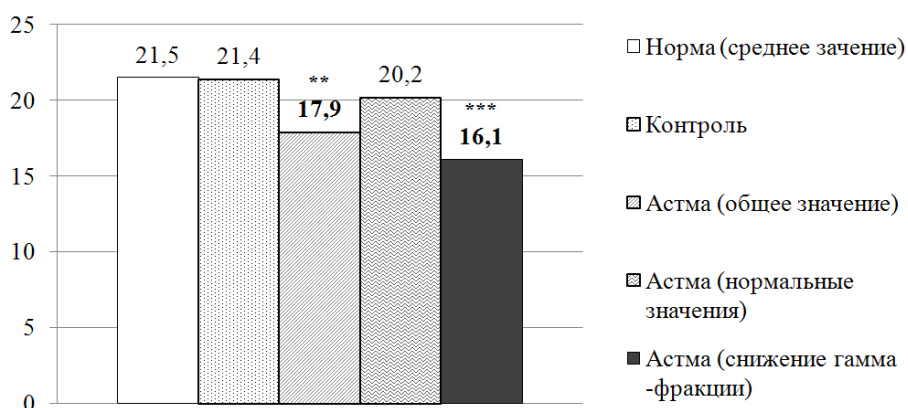


Рис. 2. Процентное соотношение пациентов с ХОБЛ с нормальными и сниженными величинами γ -глобулинов в зависимости от стадии заболевания.



** - достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,01$).

*** - достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,001$).

Рис. 3. Значения (%) фракции γ -глобулинов в неоднородной группе пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с контрольными и нормальными значениями.

Таблица 4. Значения суммарных антител (к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидил-инозитолу и фосфатидидиловой кислоте), антител к аннексину V, антител к β 2-гликопротеину в сыворотке крови пациентов с обострением ХОБЛ и бронхиальной астмы

Группа больных	Суммарные антитела к фосфолипидам	Антитела к β 2-гликопротеину	Антитела к аннексину V
Контроль	2,7 \pm 0,8	3,2 \pm 0,9	2,3 \pm 0,6
ХОБЛ подгруппа «норма»/ (% пациентов от общей группы)	3,1 \pm 1,4(84,0%)	5,4 \pm 1,4(84,0%)	2,4 \pm 1,0(84,0%)
ХОБЛ подгруппа «патология»/ (% пациентов от общей группы)	26,5 \pm 6,0***(16,0%)	13,9 \pm 0,9***(16,0%)	16,3 \pm 3,1***(16,0%)
Бронхиальная астма подгруппа «норма» /(% пациентов от общей группы)	3,6 \pm 0,9(70,4%)	3,7 \pm 1,1(75,0%)	2,3 \pm 0,6(50,0%)
Бронхиальная астма подгруппа «патология»/(% пациентов от общей группы)	25,3 \pm 7,3***(29,6%)	13,3 \pm 2,5***(7,4%)	9,8 \pm 1,9***(14,8%)

*** - достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,001$).

носительный недостаток АТ к кофакторным белкам β 2-гликопротеину и аннексину V, что характеризует неэффективность АФЛ-каскада у 22,2% АТ-позитивных, и является решающим положительным моментом в плане прогноза «неслучаемости» АФС-зависимых артериальных тромбозов.

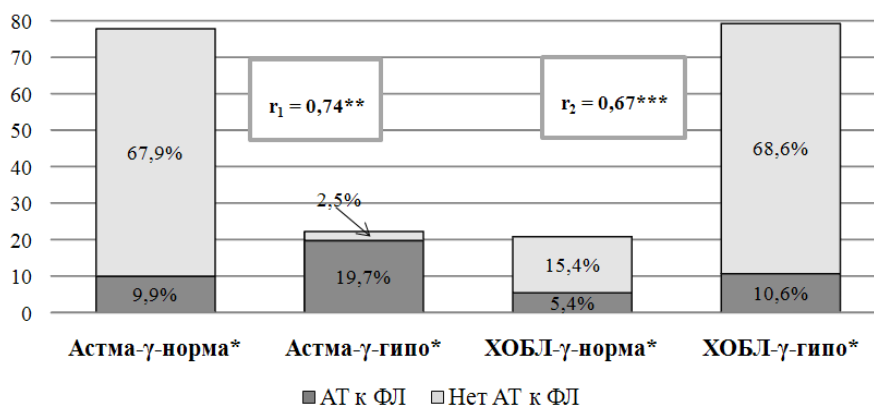
Следующим этапом было определение наличия (или отсутствия) взаимосвязи между гипогаммаглобулинемией и наличием аутоантител к ФЛ, т.к. и тот и другой факт является признаком нарушения гуморального звена иммунитета. Был проанализирован пофамильный состав и дополнительно проанализирован анамнез заболевания у пациентов с патологическими сдвигами. В результате оказалось, что в обеих группах большая часть пациентов с аутоиммунными сдвигами принадлежит к подгруппам с гипогаммаглобулинемией, что в обоих случаях в 2 раза больше по сравнению с подгруппой нормогаммаглобулинемии – 19,7% против 9,9% и 10,6% против 5,4% при астме и ХОБЛ соответственно (рис. 4).

Обнаружение АТ к ФЛ у больных ХОБЛ было характерно только для среднетяжелого и особенно тяжелого течения заболевания, и все больные имели стаж курения и хронического кашля более 30 лет. В группе астмы аутоантитела к ФЛ сочетались с длительным стажем заболевания (более 25 лет), среднетяжелым и тяжелым течением, а среди выявленных носителей

антител были как курильщики, так и никогда не курящие пациенты.

Следовательно, наличие гипогаммаглобулинемии у больных с ХОБЛ и с бронхиальной астмой на фоне длительного стажа заболевания (более 25 лет) повышает риск появления аутоиммунных антител против фосфолипидов.

Резюмируя полученные результаты, отметим, что снижение содержания γ -глобулинов в сыворотке крови у ряда пациентов - это признак длительного прогрессивного тяжелого течения, или/и опасного для жизни прогноза у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. На фоне угнетения гуморального иммунитета в 2 раза чаще выявляются аутоантитела к фосфолипидам у длительно болеющих на фоне тяжелых обострений ХОБЛ и бронхиальной астмы и многолетнего курения при ХОБЛ. Очевидно, дисбаланс антител с формированием аутоагрессии связан с финальным дефицитом усиленного потребления γ -фракции на фоне многолетнего воспаления, бактериальной колонизации и включения механизмов иммуносупрессии при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Причем, синтез АТ именно этого класса свидетельствует о тяжелых системных нарушениях в организме с запуском механизмов гиперкоагуляции, что в сочетании с доказанной эндотелиальной дисфункцией [17] усугубляет гипоксию, нарушение микроциркуляции и запускает порочный круг нарушения кровоснабжения не



* - За 100% взято общее количество пациентов в отдельных группах ХОБЛ и бронхиальной астмы;

** - коэффициент корреляции между гипогаммаглобулинемией и наличием аутоантител в группе бронхиальной астмы;

*** - коэффициент корреляции между гипогаммаглобулинемией и наличием аутоантител в группе ХОБЛ.

Рис. 4. Доля аутоантител к фосфолипидам в подгруппах ХОБЛ и бронхиальной астмы с нормальными и сниженными значениями γ -глобулинов сыворотки крови.

только в легочной ткани, но и в организме в целом. В результате прогнозируемы микро- и макротромбозы, клеточный апоптоз, нарушение регенерации легочной ткани с прогрессией пневмофиброза. Очевидно, что переход болезни на этап системных сдвигов резко увеличивает риск летального исхода. Данную категорию пациентов следует особо выделять, что позволит разработать индивидуальную программу ведения и иммунокоррекции.

Вывод. Определение белковых фракции сыворотки крови, выявление гипогаммаглобулинемии особенно в сочетании с антителами к фосфолипидам, аннексину V и к β 2-гли-

копротеину является эффективным методом отбора прогностически неблагоприятных случаев обострения ХОБЛ и бронхиальной астмы. У данных пациентов значительно выше риск опасных для жизни осложнений (артериальных тромбозов) на фоне угнетения гуморального иммунитета и системных аутоиммунных сдвигов. Обнаружение подобных изменений в сыворотке крови является показанием для усиленной профилактики и коррекции нарушения микроциркуляции, динамического наблюдения с повторным анализом протеинограммы и определением AT к ФЛ в динамике.

Литература

1. Насонов Е. Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004.
2. Насонов Е. Л. Ревматология. Клинические рекомендации. М., ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Espinosa G., Cervera R., Font J., Asherson R.A. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 195—198.
4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011г.) / Пер. с англ. Под ред. А.С. Белевского. – М.: российское респираторное общество, 2012. – 80 с., ил.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011г.) / Пер. с англ. Под ред.

- А.С. Белевского. – М.: российское респираторное общество, 2012. – 108 с., ил.
6. Комаров, Ф. И., Сагинова В. С. Моисеев. Венозные тромбозы и эмболии при обострениях ХОБЛ. *Клиническая медицина*. 2007; 85, N 8.
7. Duan S, Yang Y, Li Xu, Liang Xi et al. Prevalence of deep venous thrombosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J* 2010; 123(12): 1510-1514.
8. Rutschmann O.T., Cornuz J., Poletti P.A. et al. Should Pulmonary Embolism be Suspected in Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Thorax* 2007; 62: 121-125.

<http://thoracic.org/newsroom/press-releases/resources/111510Sauleda.pdf>

9. Ганцева Х.Х., Габитова Д.М., Сулейманова Л.Т., Гумерова Л.Д. Определение содержания маркерных аутоантител для оценки системных проявлений у больных ХОБЛ/ Научные труды XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания, Москва, 23-26 октября, 2012: 123-124.

10. Авраменко Л. П., Куимова Ж. В., Болотнова Т. В. Показатели цитокинового профиля у женщин хронической обструктивной болезнью легких. Медицинская наука и образование Урала. 2009; 10(2): 7-9.

11. Курбанов, Р.А. Изучение уровня антител к ДНК и внеклеточной ДНК при бронхиальной астме / Р.А. Курбанов, З.И. Абрамова. Биология - наука XXI века: сб. тез / 10-я Международная Пуцинская школа-конференция молодых ученых.- Пузино, 2006: 26

12. Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э. и др. Субпопуляции Т-регуляторных клеток при бронхиальной астме и гетерогенных фенотипах хронической обструктивной болезни легких. Бюллетень сибирской медицины. 2011; 1: 48 - 54.

13. Кнышова В.В., Антонюк М.В., Борщев П.В. особенности нарушений липидного обмена у больных хронической обструктивной болезнью легких/ Научные труды XXII Национального конгресса по болезням органов дыхания, Москва, 23-26 октября, 2012: 330-331.

14. Казолла М., Мак-Ни В., Мартинес Ф.Дж., Рабе К.Ф., Франчиози Л.Дж. и др. от имени рабочей группы Американского торакального общества / Европейского респираторного общества по показателям, оцениваемым при ХОБЛ. Показатели, оцениваемые в фармакологических исследованиях ХОБЛ: от легочной функции до биомаркеров. Пульмонология. 2010; 1: 13-65.

15. Клиническая лабораторная диагностика: руководство. В 2 томах. / Под ред. В.В. Долгова. М.: Национальные руководства ; 2012.

16. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Функция эндотелия у больных с хронической обструктивной болезнью легких/ Научные труды XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания, Уфа, 25-28 октября, 2011: 385.

Сведения об авторах:

Агапова Юлия Рефатовна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры физики и биомедицинской техники Липецкого государственного технического университета, заведующая отделением пульмонологии ГУЗ Липецкая городская больница №3 «Свободный сокол».

ГОУ ВПО Липецкий государственный технический университет. 398036, г. Липецк, ул. Московская, 30;

ГУЗ Липецкая городская больница №3 «Свободный сокол». 398000, г. Липецк, ул. Ушинского, 10.

e-mail: yuly_a@mail.ru, тел. (4742)-32-81-40¹, (4742)-48-02-39

Гулин Александр Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин Липецкого государственного педагогического университета.

ФГБОУ ВПО Липецкий государственный педагогический университет 398020, г. Липецк, ул. Ленина, 42. e-mail: gulin49@yandex.ru, тел. (4742)-32-84-48

Мальшева Елена Владимировна³ - доктор медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин Липецкого государственного педагогического университета

ФГБОУ ВПО Липецкий государственный педагогический университет. 398020, г. Липецк, ул. Ленина, 42. e-mail: malu555@yandex.ru, тел. (4742)-32-84-48

Поступила 16.07.2013 г.