

APŽVALGINIS STRAIPSNIS

Autoimuninio mechanizmo reikšmė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos patogenezei

Daiva Urbonienė¹, Raimundas Sakalauskas¹, Brigita Šitkauskienė^{1, 2}
Kauno medicinos universiteto ¹Pulmonologijos ir imunologijos klinika,
²Biomedicininių tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Raktažodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, autoimunitetas, limfocitas.

Santrauka. Rūkymo sukelta kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos uždegiminė reakcija, kurioje dalyvauja neutrofilai ir alveoliniai makrofagai, seniai pripažinta pagrindiniu mechanizmu, sąlygojančiu kvėpavimo takų pakitimu, emfizemos ir dėl šių priežasčių lėtinės obstrukcinės plaučių ligos išsivystymą. Neutrofilinio uždegimo reakcija grindžiama patogenezės samprata iki šiol neduoda pageidaujamo ankstyvos diagnostikos ir efektyvaus gydymo rezultatų. Patogenezės suvokimo spragos, pasiekimai molekulinės ir ląstelių biologijos srityje sudarė prielaidas naujoms lėtinės obstrukcinės plaučių ligos patogenezės mechanizmų idėjoms iškelti.

Straipsnyje, remiantis naujausiais tyrimų duomenimis, aptariama autoimuniteto ir T limfocitų reikšmė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos patogenezei, apibūdinamas autoimuninio T limfocitų atsako galimas mechanizmas.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena didžiausių visuomenės sveikatos apsaugos problemų. Ji užima ketvirtąją vietą tarp mirties priežasčių ir yra viena dažniausių laikinojo nedarbingumo ir invalidumo priežasčių (1). Daugelyje šalių LOPL paplitimo, sergamumo ir mirštamumo rodikliai nuolat didėja, tačiau dėl skirtingų diagnostikos kriterijų tikslių duomenų nėra. Prognozuojama, kad 2020 m. ši liga taps trečioji tarp mirties priežasčių, o jos sąlygotas invalidumas užims penktąją vietą (1).

Mokslo pasiekimai, siekiant išsiaiškinti patogenezės ypatumus, leidžiančius pagerinti diagnostiką ir taikyti jais pagrįstą gydymą, iki šiol neatitinka gydytojų ir pacientų poreikių. Išlieka daug neatsakytų klausimų.

LOPL apibrėžiama kaip patologinė būklė, pasižyminti kvėpavimo takų obstrukcija, kuri nėra visiškai išnykstanti (2). Obstrukcija yra progresuojančio pobūdžio ir susijusi su neįprastu uždegiminiu atsaku į įkvėpiamas kenksmingas daleles arba dujas (2, 3).

LOPL išsivystymui neabejotinai reikšmės turi rūkymas, kuris pripažįstamas kaip uždegimą sukeltantis veiksnys. Tačiau tai, kad tik apie 15 proc. rūkalių suserga LOPL, o, netgi ir nutraukus rūkymą, pakitęs uždegiminis atsakas vyksta toliau kaip savaime tebesitęsiantis procesas, kol kas nepakankamai ištirta (1–4).

Klinikinėje praktikoje LOPL dažniausiai tenka

skirti nuo astmos. LOPL, kaip ir astma, priskiriamos lėtinėms obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms, kurių pasireiškimas yra bronchų obstrukcija ir lėtinis persituojuojantis uždegimas. Jų diagnostika bei gydymas paremti klinikinių ir kvėpavimo funkcijos rodiklių įvertinimu. Kai kuriais atvejais, netgi ir naudojant šiuolaikinius kvėpavimo fiziologijos ir laboratorinius tyrimo metodus, atskirti šias ligas sudėtinga (3). Patikimų laboratorinių žymenų, skirtų ankstyvajai LOPL diagnostikai, ligos eigos stebėsenai nėra. Netgi stabilios LOPL metu, tiriant morfologiškai, nustatomas lėtinis uždegimas, kurio ne tik paleidžiamasis mechanizmas, bet ir tolesnė imuninė reguliacija nėra visiškai aiški. Tai galbūt lemia, kad LOPL metu skiriamas įprastas priešuždegiminis gydymas daugeliu atveju nėra pakankamai efektyvus.

Šie teiginiai ir kylantys klausimai skatina analizuoti turimų duomenis ir tikslinti LOPL patogenezės sampratą, ieškoti naujų patogenezės mechanizmų komponentų.

Tradicinis požiūris į LOPL patogenezę: vyraujantis komponentas – neutrofilinė uždegiminė reakcija

Daug metų pagrindiniu LOPL patogenezės mechanizmu laikoma uždegiminė reakcija, kurioje dalyvauja neutrofilai ir jų elastazės, taip pat makrofagai ir jų metaloproteinazės, t. y. neutrofilinio uždegimo ir

proteazių – antiproteazių pusiausvyros teorija (5–11).

Atliekant bronchoalveolinio lavažo (BAL) ir indukuotų skreplių tyrimus, nustatyta, kad, sergant LOPL, lėtinio kvėpavimo takų uždegimo pagrindiniai ląsteliniai komponentai yra neutrofilai, makrofagai ir CD8+ limfocitai (citotoksiniai T limfocitai) (6, 7). Net ir stambesniuose kvėpavimo takuose, sergant LOPL, dažniau aptinkama vyraujanti neutrofilų infiltracija negu eozinofilija. Aprašyta, kad neutrofilinio uždegimo žymenimis vadinami granulocitai, sergant LOPL, aktyviai degranuliuojasi (8). Nustatytas eozinofilų bazinio baltymo kiekio padidėjimas, nors eozinofilų skaičius neauga. Tai galėtų būti paaiškinama dėl neutrofilų elastazės poveikio pasireiškiančia eozinofilų degranuliacija, o dėl šios jų negalima aptikti (9).

Neutrofilų ir makrofaugų sąlygotos uždegiminės reakcijos hipotezė grindžiama duomenimis studijų, kurių metu buvo aptikti padidėję minėtų ląstelių kiekiai BAL. Tačiau pokyčiai BAL ne visais atvejais rodo pakitimus, esančius plaučių parenchimoje (12, 13). Nustatyta, kad ląstelių kiekis, randamas BAL pacientams, sergantiesiems LOPL, skiriasi nuo ląstelių kiekio, nustatomo bronchų gleivinės subepitelinėje zonoje (lamina propria), kurioje pokyčiai vertinami ištyrus bronchų biopsijos medžiagą (10, 14).

LOPL sergančiųjų BAL ir indukuotuose skrepliuose vyrauja neutrofilai, tačiau bronchų biopsiatuose randama ryški mononuklearinių ląstelių, CD4+ ir ypač

CD8+ T limfocitų infiltracija, tuo tarpu neutrofilų infiltracija labai saikinga. Panašus ląstelių pasiskirstymas randamas ir plaučių parenchimoje, kur parenchimos destruktijos vietose dominuoja makrofaugų ir CD8+ T limfocitų infiltracija (15, 16). Skirtingai negu sergant astma, dauguma patologiškų pokyčių randama periferinėse kvėpavimo takų dalyse, kuriose nustatoma fibrozė. Sergant LOPL, nėra epitelio sluoksniovimosi, o labiau būdinga epitelio metaplazija (17).

Lėtinio persistuojančio uždegimo sąlygotas padidėjęs bronchų reaktyvumas nebūdingas LOPL, nors jis gali pasireikšti dėl histamino ar cholinerginių agentų poveikio (18). Sergant LOPL, padidėjęs bronchų reaktyvumas gali būti paaiškinamas geometrinio fiksuotų kvėpavimo takų siaurėjimu (17). Bronchų obstrukcijos išnykimas, sergant LOPL, gana saikingas. Pagal visuotinai priimtas LOPL gydymo rekomendacijas bronchų obstrukcijai mažinti vartojama β_2 -agonistai, o kvėpavimo takų uždegimui slopinti skiriama gliukokortikosteroidų (2).

LOPL uždegiminio proceso ypatumai pateikiami lentelėje, kurioje jie lyginami su astmos metu pasireiškiančio uždegimo charakteristikomis.

Nauja hipotezė: autoimuninis komponentas LOPL patogenezėje

Dėl prieštaringų mokslinių tyrimų rezultatų, nagrinėjant LOPL patogenezės mechanizmus, bei nepakan-

Lentelė. LOPL ir astmos uždegiminio proceso lyginamosios charakteristikos

Charakteristika	LOPL	Astma
Uždegime dalyvaujančios ląstelės	Neutrofilai Makrofagai (ryškus padidėjimas) CD8+ T limfocitai	Eozinofilai Makrofagai (saikingas padidėjimas) CD4+ Th ₂ limfocitai Bazofilai
Uždegimo mediatoriai	Leukotrienas B ₄ IL-8, GRO- α TNF- α Oksidacinis stresas (labai ryškus)	Leukotrienas D ₄ IL-4, IL-5, IL-13 Eotaksinas ir kt. Oksidacinis stresas (saikingas)
Uždegimo išraiška	Periferiniai kvėpavimo takai Epitelio metaplazija Parenchimos destruktija Gleivių sekrecija (labai ryški) Padidėjęs bronchų reaktyvumas (saikingas)	Visos kvėpavimo takų dalys Trapus epitelis Bazinės membranos išplonėjimas Gleivių sekrecija (saikinga) Padidėjęs bronchų reaktyvumas (labai ryškus)
Atsakas į prieš uždegiminį gydymą	Gliukokortikosteroidai neveikia arba duoda silpnai veikia	Gliukokortikosteroidai slopina uždegimą

Parengta pagal GOLD (2).

IL – interleukinas; TNF- α – navikų nekrozės faktorius alfa; GRO- α – augimo onkogenas alfa.

kamo įprasto priešuždegiminio gydymo, skiriamo sergant LOPL, efektyvumo, keliamos naujos patogenezės teorijos, atliekami tyrimai siekiant nustatyti imuninius pokyčius, kurių atsiranda sergant šia liga.

2003 m. A. Augusti ir kt., remdamiesi kvėpavimo takuose randamais morfologiniais pakitimais, ligos eigos panašumu su kitomis autoimuninės kilmės ligomis, pvz., reumatoidiniu artritu, tebeegzistuojančiomis LOPL diagnostikos ir gydymo problemomis, išklėlė hipotezę, kad LOPL patogenezei galėtų būti svarbus autoimuninis komponentas (19). Nors pirmoji publikacija, kurioje buvo užsiminta, kad LOPL galėtų būti autoimuninės kilmės liga, buvo paskelbta 2002 m. M. G. Cosio ir bendraautorių (20). Šioje publikacijoje pabrėžta, kad tokios sudėtingos ir kompleksinės ligos kaip LOPL patogenezė negali būti grindžiama vien tik izoliuota neutrofiline uždegimine reakcija. Straipsnio autoriai analizavo T limfocitų vaidmenį sergant LOPL ir, jų nuomone, šios ląstelės turėtų būti reikšmingos LOPL patogenezei, dalyvaudamos autoimuninio atsako mechanizmuose.

S. Birring ir benraautoriai, atlikę tyrimus, nustatė kvėpavimo pakitimų ryšį su autoimunine patologija, t. y. Crohn liga ir hipotiroiditu (21, 22). Jie aprašė, kad sergantiesiems šiomis ligomis kvėpavimo takų obstrukcijos simptomai pasireiškia dažniau nei kontrolinės grupės tiriamiesiems. O kvėpavimo takuose randamus morfologinius pakitimus sudaro bronchoalveolinė limfocitų infiltracija. Be to, nurodoma autoimuninių ligų, tokių kaip hipotiroiditas, reumatoidinis artritas, Crohn liga sąsaja su kvėpavimo takų obstrukcija nerūkantiems asmenims (21–23).

Autoimuninio komponento dalyvavimo LOPL patogenezėje idėja kelia ir gvildena daug mokslininkų (5, 19, 20, 23–25).

Normalus imuninis atsakas susiformuoja esant natūraliam įgimtam ir įgytam komponentams. Įgimto imuniteto atsake dalyvauja mononukleariniai fagocitai ir granulocitai (neutrofilai, eozinofilai, bazofilai), išskiriantys uždegimo mediatorius (26). Makrofagai fagocituoja ir naikina antigenines makromolekules. Specifinio imuninio atsako reakcijose jie ir dendritinės ląstelės dalyvauja kaip profesionalios limfocitams antigeną pateikiančios ląstelės. Subrendę, tačiau dar neturėję kontakto su antigenais (angl. *naive*) T ir B limfocitai, sąveikaudami su antigenu, yra suaktyvinami. Jie proliferuoja ir diferencijuojasi į efektorines bei atminties ląsteles. Efektorinės ląstelės sąveikauja su antigeniškai svetimomis ląstelėmis, naikina jas, išskiria citokinus, kurie į uždegimo vietą pritraukia ir aktyvina kitas uždegimines ląsteles (26).

Kontaktas su antigenu ne visais atvejais sukelia adekvatų imuninį atsaką, o gali sukelti imuninio atsako

sutrikimus, tokius kaip autoimuninės ligos arba imuniniai uždegimai, pažeidžiantys audinį. Jų metu efektoriniai mechanizmai yra tokie patys kaip ir normalaus imuninio atsako, tačiau imuninių reakcijų eiga pakinta, tampa nebe kontroliuojama arba sutrinka antigenų atpažinimas (26).

Sergant LOPL, tiek įgimto, tiek ir įgyto imuninio atsako komponentai būna pakitę (27, 28). Neutrofilų ir makrofagų uždegiminę reakciją, sergant LOPL, galima vertinti kaip įgimto imuniteto reakciją (5). Įgytam imuniniam atsakui svarbūs yra T ir B limfocitai. Įgyto imuniteto suaktyvėjimo išraiška – tai CD4+ ir CD8+ limfocitų susikaupimas plaučių audinio parenchimoje. Sergant vidutinio sunkumo LOPL, plaučių alveolių sienos bei smulkiuosiuose kvėpavimo takuose aptinkama limfoidinių folikulų, susiformavusių iš folikulo centre išsidėsčiusių B limfocitų, kuriuos supa folikulo periferijoje išsidėstę T limfocitai (19).

Ilgą laiką įgyto imuninio atsako mechanizmams ir sutrikimams nebuvo skiriama pakankamai dėmesio. T limfocitų pokyčių svarba, sergant LOPL, pirmą kartą buvo įvertinta R. Finkelsteino ir bendraautorių (16). Autoriai nurodė T limfocitų kiekio (T limfocitai/mm²) koreliaciją su emfizemos pasireiškimu. Vėliau nustatyta, kad, sergant LOPL, padidėja abiejų T limfocitų subpopuliacijų ląstelių kiekiai, t. y. CD4+ ir CD8+ limfocitų, tačiau paaiškėjo, kad CD8+ limfocitų subpopuliacija dominuoja (29). CD8+ limfocitų dominavimas ir reikšmė LOPL patogenezei tyrinėta daugelio mokslininkų (15, 27, 28). Jų pateikti duomenys neprieštarauja prielaidai, kad autoimuniniai mechanizmai galimi LOPL patogenezėje, tačiau CD4+ limfocitų vaidmuo neįvertintas.

2004 m. Di Stefano su bendraautoriais paskelbė publikaciją apie sergančiųjų LOPL bronchų biopsijose ir BAL tirtos T limfocitų populiacijos sudėtį (24). Įdomu tai, kad šių ląstelių populiacijoje aptikta ne tik CD8+ limfocitų, bet ir aktyvintų CD4+ limfocitų. Po šio straipsnio paskelbimo atkreiptas dėmesys į CD4+ limfocitus, kurie yra reikšmingi T ir B limfocitų sąlygotoms įgyto (specifinio) imuniteto reakcijoms. CD4+ limfocitų buvimu pakitusiame audinyje gali būti paaiškinami LOPL įgyto imuniteto mechanizmai ir pripažinta jų reikšmė LOPL patogenezei.

Potencialus LOPL imuninių audinių pažeidimo mechanizmas galėtų vykti taip. Rūkymo įtaka LOPL išsivystymui jau neabejotina (1, 2, 17, 29). Dėl jo sukeliama uždegimo įvairiais mechanizmais (pvz., proteazių ar oksidacijos) gali būti sąlygojami plaučių ląstelių pažeidimai ir intersticiumo irimas. Bakterinių ar virusinių infekcijų vaidmuo LOPL procesuose kol kas neaiškus (30, 31). Gali būti, kad plaučių audinio

pažeidimą sąlygoja mikroorganizmai, tačiau ne sukeldami patį pažeidimą, o kostimuliuodami arba dėl molekulinės mimikrijos (mikroorganizmo antigeninių determinantų panašumo į šeimininko ląstelių komponentus) palaikydami jį (25). Plaučių audinio pažeidimas gali sąlygoti savųjų antigenų struktūrinius pokyčius, kryžmiškai reaguojančių naujų antigenų (neoantigenų) susiformavimą ar sekvestruotų (nepatenkančių į cirkuliaciją) antigenų išskyrimą (26, 32, 33). Šie antigenai gali būti atpažįstami autoreaktyviųjų T limfocitų. Tuo gali būti sukeliama autoreaktyviųjų T limfocitų aktyvacija ir proliferacija. Aktyvinti T limfocitai (CD4+ Th1 ir CD8+ Tc1 tipų) infiltruoja plaučių audinį ir persistuoja jame. T limfocitai atlieka efektorinę funkciją, pritraukdami uždegimines ląsteles į pataloginio proceso vietą (25). CD4+ limfocitai yra būtini visavertei CD8+ ląstelių aktyvacijai. Antigeno pateikimo metu (makrofagų ar dendritinių ląstelių jis pateikiamas visiems T limfocitams) CD4+ limfocitai siunčia stimuliuojantį signalą CD8+ limfocitams. Aktyvinti CD8+ T limfocitai, taip pat CD4+ T limfocitai

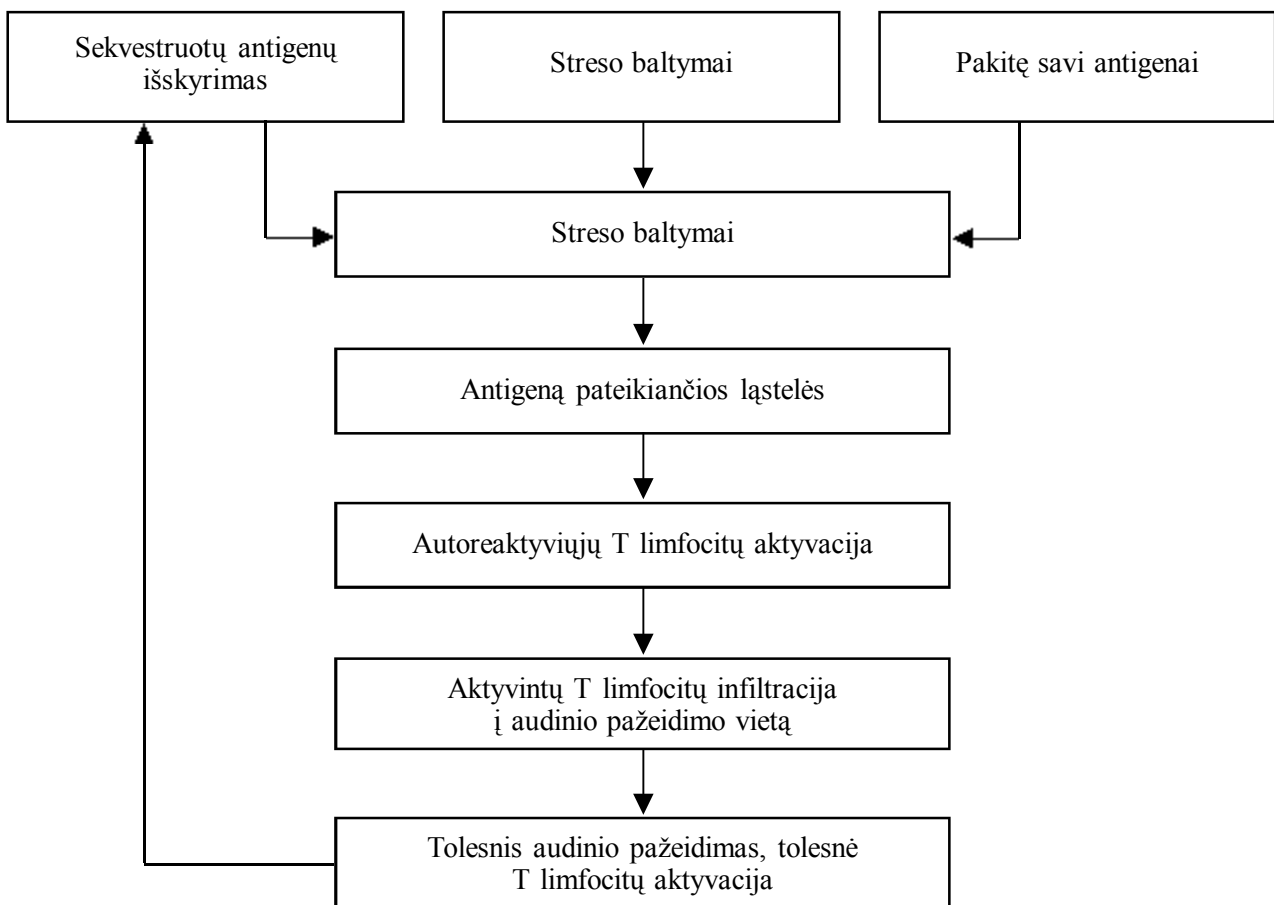
gali palaikyti ląstelinį uždegimą ir, sukeldami perforino indukuotą ląstelių–taikinių nekrozę ar apoptozę, pažeisti plaučių audinį (33).

Išvados

Rūkymas neabejotinai reikšmingas imuninį uždegimą sukeliantis veiksnys. Netgi nutraukus rūkymą, pakitęs uždegiminis atsakas vyksta toliau kaip savaimė tebesitęsiantis procesas. Tačiau svarbiausia, kad, sergant LOPL, nustatomi būdingi kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos pakitimai yra galimi tik dalyvaujant visoms uždegiminėms ląstelėms, t. y. CD4+, CD8+ limfocitams, neutrofilams, makrofagams (20).

Neabejotina, kad T limfocitų dalyvavimas nebūtų įmanomas be įgimto imuninio atsako, t. y. neutrofilų ir makrofagų sąlygoto persistuojančio imuninio uždegimo, kuris yra svarbi patogenezės grandis, bet tik viena iš kelių galimų (25). Uždegiminį audinį gali infiltruoti tik aktyvinti T limfocitai (5), o pastarųjų ląstelių aktyvacija ir proliferacija gali būti sukeliama tik antigenų. Deja, antigenų, indukuojančių uždegimą,

Lokalus audinių pažeidimas



Pav. Autoimuninio atsako mechanizmas

sergant LOPL, kilmė nėra visiškai aiški. Manoma, kad šiais antigenais galėtų būti autoantigenai.

Taigi jei plaučių audinį infiltruoja aktyvios T ląstelės, tai jos kartu su kitomis uždegiminėmis ląstelėmis turėtų būti atsakingos už plaučių audinio pažeidimą ir LOPL progresavimą. T limfocitų atsakas gali būti

vertinamas kaip atsakas į antigeninį (savųjų antigenų ar pakitusių savųjų antigenų) stimulą plaučių audinyje. Dėl šio T limfocitų atsako ir LOPL patogenezėje dominuojančio T limfocitų vaidmens galima daryti prielaidą, kad LOPL yra autoimuninių mechanizmų sąlygota liga, sukelta rūkymo.

Autoimmunity in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease

Daiva Urbonienė¹, Raimundas Sakalauskas¹, Brigita Šitkauskienė^{1, 2}

¹Department of Pulmonology and Immunology, ²Laboratory of Pulmonology, Institute for Biomedical Research, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: autoimmunity, chronic obstructive pulmonary disease, lymphocyte.

Summary. For years, smoking induced inflammatory reaction, comprised mainly of neutrophils and macrophages, has been accepted to be the major component in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. New developments in molecular and cell biology have provided scientists with new knowledge and understanding of inflammatory processes in lung. Recent reports have underlined the role of autoimmunity and T lymphocytes as a potential important factor, which takes place in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease.

This article reviews potential mechanism of T cell mediated immune response in chronic obstructive pulmonary disease.

Correspondence to D. Urbonienė, Department of Pulmonology and Immunology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: daivaurboniene@one.lt

Literatūra

- Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343(4):269-80.
- NHLBI/WHO Workshop report updated 2004. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). National Institutes of Health, updated 2004. Available from: URL: <http://www.goldcopd.com/goldwr2004clean.pdf>
- Sakalauskas R, Bagdonas A, Nargėla R, et al. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Metodinės rekomendacijos. (Diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Methodical recommendations.) Kaunas; 2002.
- Van Parijs L, Abbas AK. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science* 1998; 280:243-8.
- Cosio MG. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;24:3-5.
- Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:537-48.
- De Jong JW, Van Der Belt-Gritter B, Koeter GH, Postma DS. Peripheral blood lymphocyte cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function. *Respir Med* 1997;91:67-76.
- Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma and normal subjects. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;155:449-53.
- Liu H, Lazarus SC, Caughey GH, et al. Neutrophilic elastase and elastase-rich cystic fibrosis sputum degranulate human eosinophils in vitro. *Am J Physiol* 1999;276:L28-34.
- O'Shaughnessy TC, Ansari T W, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: Inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:852-7.
- Šitkauskienė B, Malakauskas K, Sakalauskas R. Peculiarities of bronchial obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicina (Kaunas)* 2001;9:865-71.
- Mqartin TR, Ganesh R, Maunder RJ, et al. The effects of chronic bronchitis and chronic air-flow obstruction on lung cell populations recovered by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1985;135:254-60.
- Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O, et al. Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* 1997;97:149-206.
- Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, Van Vyve T, Simony-Lafontaine J, Lequeu N, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92: 537-48.
- Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini MF, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:822-6.
- Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am*

- J Respir Crit Care Med 1995;152:1666-72.
17. Barnes PJ. Mechanisms in COPD. Chest 2000;117S:10-14.
 18. Sitkauskienė B, Sakalauskas R, Malakauskas K, Lotvall J. Reversibility to a beta2-agonist in COPD: relationship to atopy and neutrophil activation. Respir Med 2003;97(6):591-8.
 19. Augusti A, MacNee W, Donaldson K, Cosio MG. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? Thorax 2003; 58:832-4.
 20. Cosio MG, Majo J, Cosio MG. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells. Chest 2002; 121 Suppl 5:160-5.
 21. Birring SS, Morgan AJ, Prudon B, et al. Respiratory symptoms in patients with treated hypothyroidism and inflammatory bowel disease. Thorax 2003;58:533-6.
 22. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1078-83.
 23. Saravanan V, Kelly CA. Airway obstruction and autoimmunity. Thorax 2004;59:355.
 24. Di Stefano A, Caramori G, Capelli A, et al. STAT4 activation in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2004;24:78-85.
 25. Barnes PJ, Cosio MG. Characterisation of T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. PLoS Med 2004;1(1): e20.
 26. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. In: Cellular and molecular immunology. 4th ed. Saunders Text and Review Series. New York (NY): W. B. Saunders; 2000. p. 291-308.
 27. Cosio MG, Guerassimov A. Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation of small airways and lung parenchyma. Am J Respir Crit Care Med 1999;160(5 Pt 2):21-5.
 28. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1304-9.
 29. Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turatto G, Braccioni F, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:711-7.
 30. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, et al. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. Eur Respir J 2001;17:1112-9.
 31. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. Eur Respir J 2001;17:1024-33.
 32. Enelow RI, Mohamed AZ, Stoler MH, et al. Structural and functional consequences of alveolar cell recognition by CD8+ T-lymphocytes in experimental lung disease. J Clin Invest 1998;102:1653-61.
 33. Chau-Ching L, Young LHY, et al. Lymphocyte-mediated cytolysis and disease. N Engl J Med 1996;335:1651-9.

Straipsnis gautas 2005 02 28, priimtas 2005 03 24

Received 28 February 2005, accepted 24 March 2005