

Сабитов А.У., Маракулина А.В.

Иммунологическая реактивность при разных вариантах контроля течения бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста

МАУ ДГКБ№9, г. Екатеринбург

Sabitov A.U., Marakulina A.V.

Immunological reactivity in different variants of control bronchial asthma in preschool children

Резюме

Определены особенности иммунного статуса у детей с БА в зависимости от уровня контроля течения заболевания. Улучшение клинического контроля БА сопровождалось переключением реакций иммунной системы Th 2 типа на Th 1 типа.
Ключевые слова: бронхиальная астма, уровень контроля, иммунологические особенности

Summary

Specific features of immune status in children with asthma depending on the level of control of the course of the disease are determined. Improvement of clinical control of asthma was accompanied in the immunological aspect by switching reactions of the immune system of Th type 2 to Th type 1.

Key words: bronchial asthma, level of control, immunological feature

Введение

В настоящее время наиболее предпочтительным и общепринятым динамическим критерием стабильности пациентов с БА является уровень контроля ее течения, который определяет риск возникновения будущих обострений индуцируемых, в том числе острыми респираторными вирусными инфекциями [2]. Многие отечественные и зарубежные авторы в своих работах указывают на ведущую роль иммунных механизмов, определяющих характер течения БА [1,6,8].

Цель исследования. Определить особенности иммунного статуса у детей дошкольного возраста при контролируемом и неконтролируемом течении БА и охарактеризовать изменения иммунологических параметров, регистрируемых при улучшении контроля течения БА на фоне включения в схему лечения препарата с релиз-активностью.

Материалы и методы

В исследование включены 90 детей дошкольного возраста с верифицированным диагнозом БА легкого и среднетяжелого течения. В зависимости от уровня контроля течения БА проведена рандомизация пациентов на три группы [2]. В каждом случае получено информированного согласия законных представителей пациентов (родителей, опекунов) в письменной форме на участие в исследовании.

Анализ крови на иммунный статус проводили в Муниципальном бюджетном учреждении «Клинико-диагностический центр» (главный врач - д.м.н., профессор Я. Б. Бейкин). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител CD3-FITC/CD20-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD16+56-PE («Ю Test») методом проточной цитофлюорометрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson»). В сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле определяли количество иммуноглобулинов классов G, M, A (G. Mancini (1965). Содержание циркулирующих иммунных комплексов определяли методом их преципитации в 4% растворе ПЭГ-6000 (Гриневич Ю. Л., 1981). Результаты оценивали с помощью спектрофотометрии на аппарате СФ-46 в единицах экстинкции. Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста (Демин, 1981).

Определение общего IgE и sIgA осуществлялось методом ИФА с помощью набора производства «Вектор Бест», анализатор фотометр-ридер «Multiscan fs cenb» (Thermo Eitron).

Проведено вычисление следующих иммунорегуляторных индексов (ИРИ) для выявления направленности реакций иммунной системы у детей с БА, степени иммунологического дисбаланса клеток, содержащих про- и противовоспалительные эндоплазматические цитокины:

Таблица 1. Отличия, выявленные в показателях иммунного статуса у детей с бронхиальной астмой в зависимости от уровня контроля заболевания

Показатель	Контролируемая БА Me(LQ-UQ) (n=30)	Частично- контролируемая БА Me(LQ-UQ) (n= 22)	Неконтролируемая БА Me(LQ-UQ) (n=38)	Здоровые
IgM, г/л	1,0(0,9-1,1)*/**	1,2(0,9-1,4)	1,3(1,1-1,4)*/**	0,47-1,33
IgE, г/л	90,0(22,0-240,0)*/**	150,0(100,0,0-280,0)**	220,0(120,0-408,0)*/**	0,00-52,00
CD4+, 10E9/л	1,3(0,8-1,5)*	1,0(0,7-1,3)	0,7(0,5-1,1)*	0,90-1,50

* - достоверность результатов при сравнении показателей между пациентами с контролируемым течением БА и неконтролируемым течением БА; ** - достоверность результатов при сравнении показателей между пациентами, включенными в исследование, и показателями здоровых детей [7].

Таблица 2. Показатели иммунорегуляторных индексов в сравниваемых группах (M±m)

ИРИ	Неконтролируемое течение БА (n= 38)	Контролируемое течение БА (n=30)	p
CD4+/CD8+	0,7±0,1	1,5±0,2	< 0,05
CD3+ IL2/CD3+ IL4	26,0±4,0	37,0±5,0	< 0,05
CD3+ IL4/CD3+ INFg	0,09±0,01	0,05±0,007	< 0,05

CD4+/CD8+; CD3+/(IL2(ст))/CD3+/(IL4(ст)); CD3+/(IL4(ст))/CD3+/(INFg(ст)). Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ MicrosoftOfficeXP и дополнительной программы с набором функций для Excel с использованием прикладных рабочих пакетов статистического анализа «Statistica 6.0» (StatSoft). Поскольку количественные данные имели распределение, отличное от нормального, то при статистическом анализе использовались методы непараметрической статистики [9].

Результаты и обсуждение

Контролируемое течение БА на момент включения в исследование было у 30 пациентов (33,3%), частично контролируемое - у 22 пациентов (24,4%) и неконтролируемое - у 38 (42,2%). При сопоставлении 22 иммунологических параметров в выделенных группах больных с показателями здоровых детей отличия были выявлены только по трем значениям, которые отражены в таблице 1.

Неконтролируемое течение БА отличалось снижением CD4+ клеток, более высоким уровнем реактивных антител (IgE), признаками активации гуморального первичного иммунного ответа (повышение IgM) при сравнении со здоровыми детьми и с больными БА, имеющими достаточный контроль заболевания ($p < 0,05$).

Показатели иммунорегуляторных индексов в группе детей с неконтролируемым и контролируемым течением БА приведены в таблице 2.

Пациенты с неконтролируемым течением БА в отличие от контролируемого течения имели более низкие значения таких ИРИ, как отношение CD4+/CD8+ и CD3+/(IL2(ст))/CD3+/(IL4(ст)), но более высокое соотно-

шение CD3+/(IL4(ст))/CD3+/(INFg(ст)) при сравнении с контролируемым течением. Полученные данные дополнительно свидетельствуют о преобладании Th2-реакций иммунного ответа у детей с неконтролируемым течением БА. Триггерами обострения БА были частые рекуррентные заболевания (ОРВИ), что объясняет повышение IgM и снижение CD3+/(INFg(ст)).

В связи с отклонениями в иммунном статусе, выявленными у детей с БА при неконтролируемом ее течении на фоне частых эпизодов ОРВИ, с целью профилактики и лечения ОРВИ у 20 детей (основная группа) в дополнение к базисной терапии БА был использован препарат с релиз-активностью, содержащий антитела в сверхмалых дозах к CD4+, INF-g, гистамину (эргоферон), согласно инструкции по применению с учетом ранее описанных клинических эффектов [3,4,5]. В группу сравнения включены 18 больных, получавших только базисную терапию. Оценивалась частота обострений БА, вызванных ОРВИ, через 1 и 3 мес. Данные динамического наблюдения представлены в таблице 3.

В динамике в основной группе в отличие от группы сравнения отмечено достоверное сокращение частоты эпизодов ОРВИ и обострений БА, вызванных ОРВИ, на фоне приема препарата с релиз-активностью.

Снижение числа эпизодов ОРВИ и обострений БА, индуцируемых ОРВИ, сопровождалось увеличением ИРИ CD4+/CD8+ с $0,7 \pm 0,01$ до $1,2 \pm 0,1$ ($p < 0,05$); CD3+/(IL2(ст))/CD3+/(IL4(ст)) с $28,0 \pm 4,5$ до $33,0 \pm 3,5$ ($p > 0,05$) при уменьшении соотношения CD3+/(IL4(ст))/CD3+/(INFg(ст)) с $0,09 \pm 0,01$ до $0,06 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). В иммунологических показателях отмечено снижение медианы IgE с $144,0$ ($90,0-190,0$) МЕ/мл до $128,0$ ($90,0-170,0$) МЕ/мл, и уровня эозинофилов с $7,9$ ($7,2-8,9$) % до $5,8$ ($5,0-6,5$) %.

Таблица 3. Число эпизодов ОРВИ и обострений БА на фоне ОРВИ у больных с неконтролируемым течением БА (абс.,%)

Выделенные группы	Основная группа (n=20)		Группа сравнения (n=18)	
	За 1 мес	За 3 мес	За 1 мес	За 3 мес
1. Число эпизодов ОРВИ, абс.	12*	18*	27*	43*
2. Число обострений БА на фоне ОРВИ, абс.	5*	7*	10*	29*

* - статистическая значимость результатов при сравнении показателей между выделенными группами, $p < 0,05$

В настоящее время IL-4 рассматривается как главный продукт субпопуляции Th2-хелперов. Снижение численности CD3+лимфоцитов, содержащих IL4(ст), повышение ИРИ CD4+/CD8+ и CD3+/(IL2(ст))/CD3+/(IL4(ст)) при снижении соотношения CD3+/(IL4(ст))/CD3+(INFg(ст)) указывают на активизацию Th-1 пути реализации иммунного ответа у детей с контролируемым течением БА. Таким образом, у пациентов с улучшением контроля течения БА на фоне приема релиз-активного препарата, содержащего сверхмалые дозы антител к CD4+, INF-g, гистамину, происходит переключении иммунных реакций с Th-2 типа на Th-1 тип, что важно при защите от ОРВИ.

Улучшение уровня контроля БА за счет уменьшения частоты обострений на фоне эпизодов ОРВИ у 17 пациентов (13 пациентов из основной группы и 4 - из группы сравнения) подразумевал под собой соответствующий пересмотр получаемой ими базисной терапии. Согласно данным нашего исследования изначально 52,9% (n=9) детей данной группы находились на комбинированных препаратах (серетид, симбикорт). В динамике необходимость в продолжении приема данных препаратов осталась только у 11,8% детей (n=2), причем доза их была снижена (GINA, 2014 год). Отмена препаратов базисной терапии проведена у 29,4% детей (n=5), коррекция дозы или замена ингаляционных ГКС (бекламетазона дипропионат) на антилейкотриеновые препараты (сингуляр, синглон) - у 58,8% (n=10).

Выводы

1. Выявлены изменения иммунологической реактивности, свидетельствующие о наличии в организме детей дошкольного возраста с неконтролируемым течением БА аллергизации, воспаления, подавления T-зависимых реакций, разнонаправленных изменений гуморального ответа, проявившихся низкими ИРИ CD4+/CD8+ и CD3+/(IL2(ст))/CD3+/(IL4(ст)) и высоким ИРИ CD3+/(IL4(ст))/CD3+(INFg(ст)), что указывает на реактивный тип иммунной реакции и активацию провоспалительных цитокинов, отражающих преобладание субпопуляции Th2-лимфоцитов.

2. Применение у пациентов с БА наряду с препаратами базисной терапии дополнительно эргоферона, содержащего в сверх малых дозах антитела к CD4+, INF-g, гистамину, способствовало снижению CD3+/IL4(ст), уровня IgE, эозинофилов и переключению иммунных реакций с Th-2 на Th-1 типа. ■

Сабитов А.У., д.м.н., зав.кафедрой кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии; Маракулина А.В., врач пульмонолог МАУ ДТКБ №9, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Маракулина А.В., адрес для переписки: г. Екатеринбург, ул. Пехотинцев 2/2-30, тел. 89030855460, e-mail: alena-zl@mail.ru

Литература:

1. Вальчук, И. Н. Распространенность бронхиальной астмы и острых респираторных инфекций среди детей / И. Н. Вальчук, Г. Н. Чистенко // *Терапевтический архив*. - 2012. - Т. 84, № 9. - С. 29-32.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / под редакцией // *Mark FitzGerald; пер. с англ. А. С. Белевского*. - 14-ый пересмотр. - Москва: Российское респираторное общество, 2015. - 148 с., ил.
3. Еришова, А. В. Новые аспекты в профилактике острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой / А. В. Еришова, А. У. Сабитов // *Уральский медицинский журнал*. 2013. №5(110). - С.91-94.
4. Еришова, А. В. Профилактическая и терапевтическая эффективность эргоферона при вирусиндуцированной бронхиальной астме / А. У. Сабитов, А. В. Еришова // *Журнал инфектологии*, 2015. №4, С.71-72.
5. Инструкция Фармакологического комитета МЗ и СР РФ по медицинскому применению препарата «эргоферон». ЛРС-007362/10-290710; РК-ЛС-5№020791.
6. Наврузова, Ш. И. Уровень цитокинов у детей с бронхиальной астмой / Ш. И. Наврузова, Ш. К. Рахмонова, С. Ф. Сулейманов [и др.] // *Вятский медицинский вестник*. - 2015. - № 2. - С. 87-88.

7. Оленькова О.М., Ковтун О.П., Бейкин Я.Б., Лазерева Ю.Г., Сбитнева Н.Н., Павленко Т.П. // *Медицинская наука и образование Урала*, №4, 2013, с.131-137.
8. Рамазанова, З. К. Состояние иммунной системы, интерферогенез и продукция цитокинов у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой в разные периоды заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36: защищена 18.05.2007 / Рамазанова Зарема Керимовна; ФГУН "московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского" Роспотребнадзора. - Москва, 2007. - 33 с.
9. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян. - М.: Бином, 2008. - 508 с.