

РОЛЬ РЕАКЦИЙ ЗАМЕДЛЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Проф. В. Г. Чернуский

Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

На достаточном фактическом материале показаны особенности изменений показателей маркеров клеточного иммунитета у детей, больных бронхиальной астмой. Выявлены изменения по гипосупрессивному типу маркеров CD₃, CD₈ и В-лимфоцитов — CD₁₉, повышение на их фоне CD₉₅. Указанные изменения являются патогенетической основой для развития гиперчувствительности замедленного типа и хронического воспаления в бронхолегочной системе и усугубления тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, иммунный статус, маркеры клеточного иммунитета, иммунодефицитные состояния.

РОЛЬ РЕАКЦІЙ УПОВІЛЬНЕНОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ В РАЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

Проф. В. Г. Чернуский

На достатньому фактичному матеріалі показані особливості змін показників маркерів клітинного імунітету в дітей, хворих на бронхіальну астму. Виявлено зміни за гіпосупресивним типом маркерів CD₃, CD₈ та В-лімфоцитів — CD₁₉, підвищення на їх тлі CD₉₅. Зазначені зміни є патогенетичною основою для розвитку реакцій гіперчутливості вповільненого типу та хронічного запалення в бронхолегеневій системі та поглиблення тяжкості перебігу захворювання.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, імунний статус, маркери клітинного імунітету, імунodefіцитні стани, гіперчутливість повільного типу.

SLOWER HYPERSENSITIVITY REACTION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

V. G. Chernusky

In this issue there are shown the features of marker activities of cellular immunity in children with B A. It is done in a pretty factual material. The changes are discovered in hyposuppressive type of markers CD₃, CD₈, B-lymphocytes — CD₁₉ and the increase of CD₉₅. Shown changes are pathogenetic basis for the development of chronic inflammation in bronchopulmonary system and the increase of heaviness of the clinical course.

Keywords: bronchial asthma, children, immune state, cellular immunity markers, immunodeficiency states, hypersensitivity reaction.

Бронхиальная астма (БА) по распространенности уровня заболеваемости и смертности, экономическим затратам занимает одно из ведущих мест среди детей всех возрастных групп [1, 4].

На современном этапе развития проблема БА рассматривается как хронический воспалительный процесс в трахеобронхиальном дереве (ТБД) преимущественно аллергической природы с преобладанием реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [4, 5].

В ответ на попадание в организм аллергена образуются так называемые сенсibilизированные лимфоциты. Они относятся к Т-популяции лимфоцитов и в их клеточную мембрану встроены также структуры, которые выполняют роль антител, способных соединиться с соответствующим антигеном.

При повторном попадании аллергена, он соединяется с сенсibilизированными Т-лимфоцитами, что ведет к ряду морфологических, биохимических и функциональных изменений в Т-лимфоцитах.

Это приводит к синтезу цитокинов. Под влиянием цитокинов сенсibilизированных Т-лимфоцитами происходит хемотаксис макрофагов, эозинофилов, тромбоцитов в бронхолегочную систему и развитие хронического аллергического воспаления [5, 8, 9]. При аллергических реакциях замедленного типа повреждающее действие на структуры бронхолегочной системы может развиваться несколькими путями.

Прямое цитотоксическое действие сенсibilизированных Т-лимфоцитов на клетки-мишени бронхолегочной системы, которые вследствие разных причин приобрели аутоаллергические свойства. Цитотоксическое действие Т-лимфоцитов опосредуется через цитокины. Действие цитокинов неспецифично и повреждаться могут не только те клетки, которые вызвали их образование, но и интактные клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы.

Выделение в процессе цитотоксического действия сенсibilизированных Т-лимфоцитов на клетки-мишени бронхолегочной системы,

протеолитических ферментов приводит к стимуляции альвеолярных макрофагов и выработке ими хемоаттрактантов с бронхообструктивными и цитотоксическими свойствами.

Реакции ГЗТ вызывают развитие процесса апоптоза клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы, перевода патологический процесс при БА у детей на аутоиммунную основу.

Механизмы аллергической реакции замедленного типа принципиально сходны с механизмами клеточного иммунитета и различия между ними выявляются только на конечном этапе их включения. Если развивается повреждение тканей, то этот механизм обозначают как аллергические реакции замедленного типа. Если включение этого механизма не приводило к повреждению тканей, то говорят о клеточном иммунитете [8, 9].

Цель работы — изучение реакций замедленного типа по показателям маркеров клеточного иммунитета у детей с БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование 228 детей в возрасте от 5 до 14 лет, больных БА в периоде обострения. Диагноз заболевания устанавливали согласно классификации, принятой съездом педиатров и утвержденной приказом МЗ Украины № 04.01.12-8-1178 от 14.12.2009 и МКБ-10. Обследованные дети были распределены по формам заболевания: с неаллергической (НАБА) — 82, со смешанной (СМБА) — 70, с атипической бронхиальной астмой (АТБА) — 76 детей.

Исследование клеточного звена иммунитета (CD₁₉-В-лимфоциты, CD₃-Т_{общ}-лимфоциты, CD₄-Т-хелперы, CD₈-Т-супрессоры, CD₉₅-моноклеары, несущие на клеточной мембране один из маркеров апоптоза) проводили с помощью моноклональных антител, используя коммерческие наборы, полученные в иммунохимической компании («Сорбент-ЛТД», Москва), в реакции непрямой поверхностной иммуофлюоресценции [7].

Результаты, полученные нами в процессе исследования, подвергнуты математическому анализу с определением среднearифметических величин (M), среднего отклонения от средней (m), среднего квадратичного отклонения (α), степени достоверности различия (p) по таблице Стьюдента. Проверку вариационных рядов на нормальность распределения выборки осуществляли на основе вычисления показателей асимметрии и эксцесса [6]. Для оценки степени отклонений того или иного показателя от норматива был использован нормативный показатель t-критерий [2, 3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая данные оценки показателей маркеров клеточного иммунитета у обследованных

детей с БА, необходимо отметить, что со стороны маркеров Т-лимфоцитов отмечалось снижение CD₃ Т-лимфоцитов при НАБА, АТБА и демонстративно при СМБА. При всех формах БА установлено снижение маркеров CD₈ Т-лимфоцитов. Соотнося полученные результаты с особенностями патогенеза основных клинических форм БА, можно заключить, что система клеточного иммунитета адекватно не реагирует на динамику развития заболевания в результате снижения продукции сенсibilизированными Т-лимфоцитами регуляторных цитокинов и переключения синтеза на цитокины, определяющие патогенез и тяжесть течения БА (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, TNF2, GM-CSF) [1, 8], которые обладают бронхоконстрикторным, цитотоксическим действием, а также способностью индуцировать апоптоз клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы. Последнее подтверждается повышенными значениями CD₉₅, несущих на своей поверхности один из маркеров апоптоза, в зависимости от тяжести течения заболевания, что приводит к стимуляции продукции цитотоксических тканевых и клеточноспецифических аутоантител и прогрессированию хронического воспалительного процесса при БА у детей (табл. 1, 2).

Определение степени отклонения значений показателей Т-системы иммунитета у детей больных НАБА показало, что лишь увеличение содержания CD₉₅ вызвало высокое (t = 11,32) отклонение от контроля (рис. 1). По остальным параметрам установлены лишь тенденции. В порядке ранжирования они имели следующий вид: CD₃ (t = 1,38) → CD₈ (t = 1,28) → CD₄/CD₈ (t = 1,14) → CD₄ (t = 0,44).

У детей больных СМБА (рис. 2), как и при НАБА, ведущим отклонением Т-системы иммунитета явилось увеличение содержания CD₉₅ (t = 13,73). На втором ранговом месте оказалось снижение CD₈ (t = 2,26). При этом степень отклонения от норматива CD₉₅ более чем в 6 раз превосходила таковые у CD₈. Затем согласно рейтингу следуют: CD₃ (t = 1,80) → CD₄/CD₈ (t = 1,22) → CD₄ (t = 0,44).

В группе детей больных АТБА (рис. 3), как и при других формах заболевания, наиболее значимым нарушением отмечено увеличение CD₉₅ (t = 9,41). Затем в порядке ранговой иерархии следуют: CD₈ (t = 3,61) → CD₄/CD₈ (t = 2,52) → CD₄ (t = 1,48) → CD₃ (t = 0,62). Полученные результаты свидетельствуют о том, что независимо от формы заболевания ведущим нарушением из изученных параметров Т-системы явилось увеличение CD₉₅, определяющих возможный апоптоз клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы.

Комплексная оценка степени нарушения Т-системы иммунитета в группах больных в зависимости от тяжести заболевания установила,

Таблиця 1

Показатели маркеров клеточного иммунитета у обследованных детей с различными формами БА ($M \pm m$)

Маркеры клеточного иммунитета	Нормативные показатели маркеров клеточного иммунитета	Клинические формы		
		НАБА n = 82	СМБА n = 70	АТБА n = 76
CD19, %	18,15 ± 1,2	16,42 ± 1,12 E _x = 0,27	15,34 ± 1,06 E _x = 0,21	16,20 ± 1,09 E _x = 0,31
CD3, %	61,42 ± 1,8	56,7 ± 3,10 E _x = 0,45	55,77 ± 2,89 E _x = 0,37	59,04 ± 3,43 E _x = 0,58
CD4, %	30,15 ± 1,6	31,34 ± 2,19 E _x = 0,64	32,18 ± 1,68 E _x = 0,29	35,12 ± 2,17 E _x = 0,47
CD8, %	26,18 ± 1,3	22,37 ± 1,26 E _x = 0,41	20,98 ± 1,14* E _x = 0,39	18,82 ± 1,16* E _x = 0,54
CD95, %	5,8 ± 0,73	28,06 ± 1,62* E _x = -0,22	34,09 ± 2,18# E _x = -0,43	22,07 ± 1,39# E _x = -0,18
CD4/CD8, усл. ед.	1,19 ± 0,1	1,4 ± 0,07# E _x = -0,12	1,5 ± 0,09 E _x = -0,19	1,9 ± 0,13* E _x = -0,15

Примечания: * — достоверные отличия показателей клинических форм БА и нормативными показателями ($p < 0,05$); # — достоверные отличия показателей СМБА от АТБА ($p < 0,05$); E_x — показатель нормальности распределения выборки (E_x = 0)

Таблиця 2

Данные маркеров клеточного иммунитета у обследованных детей в зависимости от тяжести течения БА ($M \pm m$)

Клинические формы БА	Тяжесть течения БА	Количество больных	Маркеры клеточного иммунитета				
			CD3, % (N 61,42 ± 1,8)	CD4, % (N 30,15 ± 1,6)	CD8, % (N 25,18 ± 1,3)	CD95, % (N 5,8 ± 0,73)	CD4/CD8, усл. ед. (N 1,19 ± 0,1)
НАБА n = 82	Легкая	28	59,42 ± 3,48 E _x = 0,67	30,48 ± 2,24 E _x = 0,52	24,86 ± 1,53 E _x = 0,39	17,83 ± 1,18&#** E _x = 0,48	1,2 ± 0,08 E _x = 0,12
	Средней тяжести	30	57,31 ± 3,03 E _x = 0,72	31,19 ± 2,25 E _x = 0,46	22,71 ± 1,82 E _x = 0,34	26,58 ± 1,73#** E _x = 0,50	1,4 ± 0,13 E _x = 0,18
	Тяжелая	24	53,49 ± 2,65* E _x = 0,63	32,35 ± 2,12 E _x = 0,55	19,54 ± 1,83* E _x = 0,28	39,76 ± 2,27&* E _x = 0,43	1,6 ± 0,17* E _x = 0,22
СМБА n = 70	Легкая	24	58,18 ± 3,08 E _x = -0,69	29,23 ± 1,57 E _x = -0,44	23,34 ± 1,14 E _x = -0,53	22,73 ± 1,09&#** E _x = -0,41	1,2 ± 0,09 E _x = -0,14
	Средней тяжести	22	56,47 ± 3,12 E _x = -0,58	30,54 ± 2,21 E _x = -0,29	21,43 ± 1,54 E _x = -0,37	36,64 ± 2,03#** E _x = -0,40	1,4 ± 0,14 E _x = -0,19
	Тяжелая	24	52,67 ± 2,13* E _x = -0,71	31,97 ± 2,04 E _x = -0,58	18,17 ± 1,26* E _x = -0,62	42,91 ± 2,53&* E _x = -0,47	1,7 ± 0,19* E _x = -0,26
АТБА n = 76	Легкая	30	61,12 ± 4,08 E _x = -0,68	33,76 ± 2,45 E _x = -0,34	21,12 ± 1,83 E _x = -0,43	15,34 ± 1,04&#** E _x = -0,56	1,6 ± 0,20 E _x = -0,11
	Средней тяжести	24	59,24 ± 3,11 E _x = -0,74	31,81 ± 1,45 E _x = -0,19	19,15 ± 1,13* E _x = -0,28	20,37 ± 1,46#** E _x = -0,41	1,8 ± 0,23* E _x = -0,20
	Тяжелая	22	56,75 ± 3,42 E _x = 0,65	36,78 ± 2,18* E _x = 0,51	16,19 ± 0,98* E _x = 0,38	30,49 ± 1,96&* E _x = 0,23	2,3 ± 0,32* E _x = 0,34

Примечания: * — достоверные отличия показателей степеней тяжести течения БА с нормативными показателями ($p < 0,05$); & — достоверные отличия показателей между тяжелой и легкой степенью тяжести течения БА ($p < 0,05$); # — достоверные отличия показателей между среднетяжелой и легкой степенью тяжести течения БА ($p < 0,05$); E_x — показатель нормальности распределения выборки (E_x = 0)

что для всех форм БА отмечено нарушение функции Т-системы иммунитета (рис. 4).

При этом отчетливо выявляется прямая корреляция между степенью отклонения Т-системы иммунитета и тяжестью заболевания. Особенно

резкое увеличение t-критерия наблюдается у больных с тяжелым течением БА.

Что касается степени отклонения от норматива показателей Т-системы иммунитета в целом по каждой из групп, то особых различий не отмечено

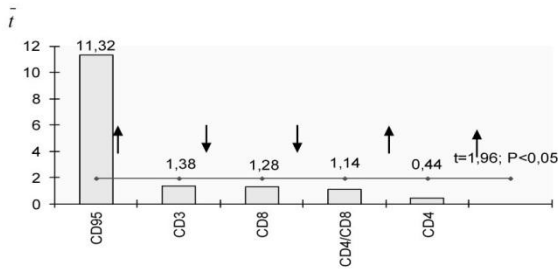


Рис. 1. Рейтинговая оценка степени отклонений от нормативных показателей Т-системы иммунитета у больных с НАБА

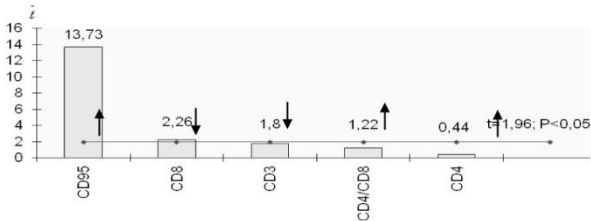


Рис. 2. Рейтинговая оценка степени отклонений от нормативных показателей Т-системы иммунитета у больных со СМБА

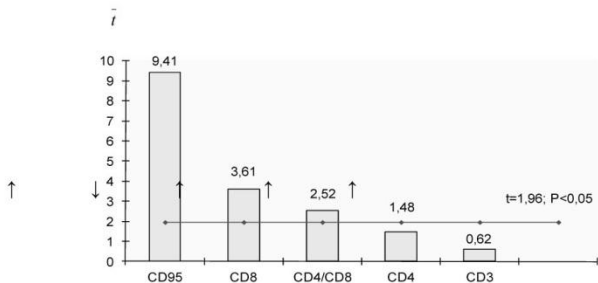


Рис. 3. Рейтинговая оценка степени отклонения от норматива показателей Т-системы иммунитета у больных АТБА

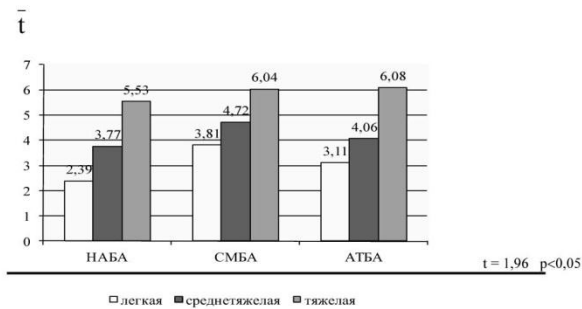


Рис. 4. Комплексная оценка степени отклонения от норматива Т-системы иммунитета в зависимости от формы и тяжести БА

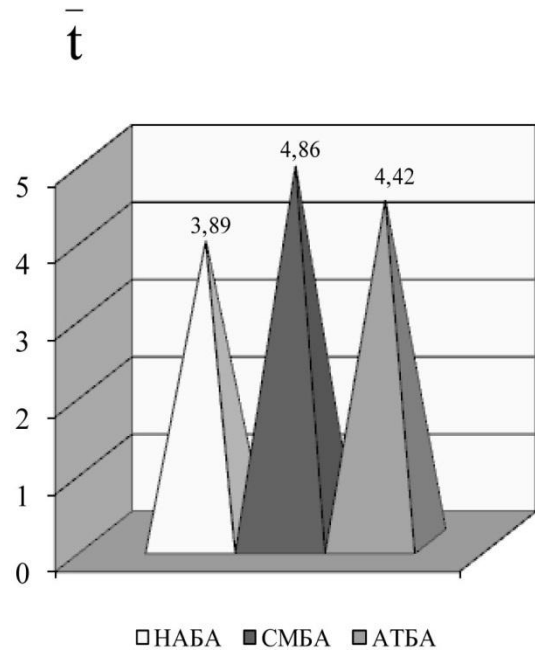


Рис. 5. Комплексная оценка степени отклонений от норматива Т-системы иммунитета в зависимости от формы заболевания

Таблица 3

Доля вклада в нарушения гомеостаза показателей Т-системы иммунитета первичных и вторичных механизмов патогенеза БА у детей

Показатели маркеров клеточного иммунитета	Доля вклада, %		
	НАБА	СМБА	АТБА
CD ₃ , %	$\frac{20,65}{79,35}$	—	—
CD ₄ , %	—	$\frac{50,21}{49,79}$	—
CD ₈ , %	$\frac{6,38}{93,62}$	$\frac{32,79}{67,21}$	$\frac{27,39}{72,61}$
CD ₄ /CD ₈ , усл. ед.	$\frac{3,95}{96,15}$	$\frac{69,92}{31,08}$	$\frac{71,43}{28,57}$
CD ₉₅ , %	$\frac{45,59}{54,41}$	$\frac{49,06}{50,94}$	$\frac{52,91}{47,29}$

Примечание: в числителе доля вклада первичных механизмов; в знаменателе — доля вклада вторичных механизмов патогенеза БА.

(рис. 5). Их величины были несколько выше ($t=4,86$) у детей с СМБА, а наименьшие ($t=3,89$) — у детей, больных НАБА.

Выявленная зависимость нарастания нарушений Т-системы иммунитета может свидетельствовать о значительной роли вторичных механизмов патогенеза БА. Для подтверждения этого положения

была изучена роль первичных и вторичных механизмов в нарушении Т-системы иммунитета (табл. 3). Результаты свидетельствуют, что в отношении увеличения числа CD₃ и снижения CD₈ доминирующую роль (70–80%) играют вторичные механизмы патогенеза, то есть тяжесть течения заболевания. Что касается увеличения CD₄ и CD₉₅, то вклад в этот процесс

первичных и вторичных механизмов оказался примерно равным. Повышение CD₄/CD₈ у больных АТБА и СМБА в большей степени зависит от первичных механизмов (70 %), а у больных НАБА связано только с тяжестью заболевания (96,15 %).

У детей, больных БА, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, имеет место иммунологическая недостаточность Т-звена иммунной системы в виде гипосупрессии в системе маркеров CD₈. Состояние В-звена (CD₁₉) иммунной системы у данного контингента детей характеризуется В-лимфоцитопенией. Можно полагать, что развитие реакций ГЗТ и хронического воспаления при БА у обследованных детей связано с комбинированной иммунологической недостаточностью, сочетающейся с «негативной активацией» ведущих клеток воспаления — мононуклеарных фагоцитов на фоне гипосупрессии по маркерам CD₈, что в свою очередь способствует возникновению рецидивирующих инфекционных осложнений и прогрессированию хронического воспаления в бронхолегочной системе у детей с БА.

ВЫВОДЫ

С нарастанием тяжести течения БА отмечается снижение маркеров CD₃ и CD₈ и развитие процесса апоптоза клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы, на что указывает повышение маркеров CD₉₅.

При БА у детей выявлена комбинированная иммунологическая недостаточность, сочетающаяся с процессом апоптоза, что поддерживает хроническое воспаление и прогрессирование деструктивных изменений клеточно-тканевых структур в бронхолегочной системе.

Развитие и прогрессирование реакций ГЗТ и хронического воспаления при БА у детей может свидетельствовать о значительной роли вторичных механизмов патогенеза БА, что проявляется в общесуммарной величине отклонений показателей Т-системы иммунитета от норматива.

Изучение патогенетических звеньев БА у детей позволит в *перспективе* совершенствовать целенаправленную терапию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. — Одесса: Астропринт, 1999. — 603 с.
2. Зосімов А. М. Дисертаційні помилки / А. М. Зосімов, В. П. Голик. — Х.: Торнадо, 2003. — 199 с.
3. Зосімов А. Н. Системный анализ в медицине / А. Н. Зосимов, В. П. Голик. — Х.: Торнадо, 2000. — 78 с.
4. Кирдей Е. Г. Вторичные или приобретенные иммунодефицитные состояния организма / Е. Г. Кирдей // Журн. инфекц. патологии. — 1999. — № 6. — С. 3–8.
5. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. — М.: Высшая школа, 1990. — 352 с.
6. Майборода А. А. Механизмы индукции и развития воспаления / А. А. Майборода, Б. Н. Цибель, И. Ж. Семинский // Спб. мед. журнал. — 1995. — № 1. — С. 5–8.
7. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун // Современные мед. технологии. — М.: Медицина, 2000. — 544 с.
8. Чучалин А. Г. Бронхиальная астма / А. Г. Чучалин. — М.: Медицина, 1997. — 347 с.
9. Grayson Mitchell H. New concept in the pathogenesis and treatment of allergic asthma / H. Grayson Mitchell, S. Bochner Bruce // Mount Sinai J. Med. — 1998. — № 4. — P. 246–256.