

Н. В. Лобастова, к. м. н. А. Н. Токарев, к.м.н. Н. Р. Куимова, профессор Я. Ю. Иллек, профессор Г. А. Зайцева

ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ БОЛЕЗНИ

Кафедра детских болезней КГМА, лаборатория иммуногематологии КНИИ ГиПК

Введение

Бронхиальная астма у детей представляет собой заболевание, развивающееся на основе хронического аллергического воспаления бронхов, их гиперреактивности и характеризующееся периодически возникающими приступами затрудненного дыхания и удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. В патогенезе бронхиальной астмы ведущее значение придается наследственно закрепленной функциональной недостаточности барьерных тканей респираторного тракта и повышенной способности к синтезу аллергических антител, высокой чувствительности бронхолегочного аппарата к медиаторам аллергического воспаления, сниженной чувствительности бета2-адренорецепторов к эндогенным катехоламинам, изменениям иммунологической реактивности [1]. Вместе с тем, в литературе имеются указания [1, 3], что в патогенезе бронхиальной астмы важная роль принадлежит цитокинам, регулирующим все звенья иммунной системы и иммунный ответ организма. В этой связи представляют интерес данные, полученные при комплексном исследовании показателей клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности и уровней некоторых цитокинов в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой в разные периоды болезни.

Материал и методы исследования

Под наблюдением в Кировской областной детской клинической больнице находилось 95 детей в возрасте 5-14 лет, страдающих atopической бронхиальной астмой. У 63 пациентов диагностировалось среднетяжелое, а у 32 - тяжелое течение болезни. У группы детей со среднетяжелым течением бронхиальной астмы длительность болезни колебалась от 2 до 10 лет, приступы удушья возникали у них с промежутками от 2-3 недель до 1 месяца и продолжались от 30 минут до 2 часов. У группы пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы длительность болезни составляла от 5 до 10 лет и больше, приступы удушья возникали у них с частотой от 1 до 2 недель и чаще, продолжаясь от 3 часов и дольше. Проведенные ранее кожные скарификационные пробы с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами позволили выявить у всех наблюдаемых больных признаки поливалентной сенсibilизации организма.

У наблюдаемых больных бронхиальной астмой при поступлении в стационар (в приступном периоде) и за 1-2 дня перед выпиской (в межприступном периоде болезни) определяли относительное и абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов (реакции спонтанного и комплементарного розеткообразования), CD4- и CD8-лимфоцитов (метод непрямой иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител ИКО-86 и ИКО-31) в крови, исследовали уровни сывороточных иммуноглобулинов (ИГ) G, A, M (метод радикальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток) и общего иммуноглобулина E в сыворотке (метод иммуноферментного анализа), концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови (метод преципитации с раствором полиэтиленгликоля), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и НСТ-теста (с использованием частиц латекса); контрольную группу в этих исследованиях составили 532 ребенка I-II групп здоровья. Наряду с этим, у наблюдаемых больных бронхиальной астмой определяли методом иммуноферментного анализа содержание цитокинов в сыворотке - интерферона-альфа (ИФН-а), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1(3)) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а); контрольную группу в этих исследованиях составляли 80 практически здоровых детей того же возраста. Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты

Исследования показали, что у группы больных со среднетяжелым течением atopической бронхиальной астмы в приступном периоде болезни (таблица 1) констатировалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов ($P < 0,001$) в крови, повышение концентрации ИГ G ($P < 0,001$), A ($P < 0,01$), M ($P < 0,001$) и резко выраженное содержание ИГ E ($P < 0,001$) в сыворотке, снижение показателей ФАН ($P < 0,001$), ФИ ($P < 0,001$) и НСТ-теста ($P < 0,001$), снижение уровня ИФН-а ($P < 0,001$) на фоне повышения средних уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови - ИЛ-1(3) ($P < 0,001$) и ФНО-а ($P < 0,001$). Следует отметить, что содержание ИЛ-1(3) в сыворотке в пределах нормы регистрировалось у 25,4% больных этой группы, а повышенное содержание указанного цитокина в сыворотке (75-1150 пкг/мл) - у 74,6% пациентов. Повышение уровня ФНО-а в сыворотке крови (110-930 пкг/мл) констатировалось у 19,1% больных со среднетяжелым течением бронхиальной астмы, тогда как у большинства пациентов этой группы (80,9%) при отсутствии этого цитокина в сыворотке не обнаруживалось.

Похожие изменения показателей иммунологической реактивности выявлялись в приступном периоде болезни и у группы детей с тяжелым течением atopической бронхиальной астмы (таблица 2). Так, у них регистрировалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов ($P < 0,001$) и CD8 - клеток ($P < 0,05$) в крови, повышение содержания ИГ G ($P < 0,001$), A ($P < 0,001$) и M ($P < 0,001$), резко выраженное повышение уровня ИГ E ($P < 0,001$) в сыворотке, снижение ФАН ($P < 0,001$), ФИ ($P < 0,001$), значений НСТ-теста ($P < 0,001$) и уровня ИФН-а ($P < 0,001$), повышение средних уровней ИЛ-1(3) ($P < 0,001$) и ФНО-а ($P < 0,001$) в сыворотке крови. При этом колебания уровня ИЛ-1(3) в пределах нормы регистрировались у

34,4% пациентов, а высокое содержание этого цитокина в сыворотке крови (75-1100 пкг/мл) - у 65,6% больных. Присутствия в сыворотке крови ФНО-а не обнаруживалось у 43,7% больных с тяжёлым течением бронхиальной астмы, у 37,6% пациентов со среднетяжёлым течением этого цитокина в сыворотке находилось в пределах нормы, а у 18,7% больных было повышенным (100-300 пкг/мл.).

Во время пребывания в стационаре наблюдаемые больные атопической бронхиальной астмой получали комплексную терапию, которая назначалась с учётом тяжести течения и периода болезни /2/.

С целью купирования приступа удушья у группы детей со среднетяжёлым течением заболевания применяли ингаляции беротека и пероральное введение эуфиллина. После купирования приступа им назначалась гипоаллергенная диета, антимедиаторные препараты (терфена, лоратадин, астемизол) в течение 5-7 дней, интал через спинхаллер, бромгексин внутрь, сеансы ультразвуковых ингаляций с эуфиллином, муколитиками и гидрокарбонатом натрия, курс микроволновой терапии на аппарате ДМ В-15 «Ро-машка», витамины В₁, В₆, С. Для купирования приступа удушья у детей с тяжёлым течением бронхиальной астмы использовали внутривенное введение преднизолона и эуфиллина, сердечных гликозидов, оксигенотерапию; после выведения из приступа этой группе больных назначалась гипоаллергенная диета, внутрь преднизолон коротким курсом на 3-5 дней, ингаляции беротека, бромгексин внутрь, АТФ, В₁, В₆, С, сеансы ультразвуковых ингаляций с эуфиллином, муколитиками и гидрокарбонатом натрия, курс микроволновой терапии, индуктотермия на область надпочечников. На фоне проводимой терапии у больных констатировалось улучшение общего состояния, уменьшение и исчезновение клинических проявлений заболевания. Дети со среднетяжёлым течением бронхиальной астмы находились в стационаре в среднем 24,8±1,2 суток, а дети с тяжёлым течением заболевания - 28,1±2,3 суток.

Перед выпиской из стационара у группы детей со среднетяжёлым течением бронхиальной астмы (таблица 1) регистрировалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов ($P < 0,001$) и СБ4-лимфоцитов ($P < 0,05$), относительного и абсолютного числа С08-клеток ($P < 0,01$) в крови, высокие уровни сывороточных ИГ G ($P < 0,001$), А ($P < 0,001$) и М ($P < 0,001$), резко выраженное повышение содержания ИГ Е ($P < 0,001$) в сыворотке, снижение ФАН ($P < 0,001$), ФИ ($P < 0,001$) и значений НСТ-теста ($P < 0,001$), снижение уровня ИФН-а ($P < 0,001$), повышение средних уровней ИЛ-1р ($P < 0,001$) и ФНО-а ($P < 0,01$) в сыворотке крови. При этом нормальные уровни ИЛ-1р отмечались у 30,4%, а высокие уровни этого цитокина в сыворотке крови (75-1100 пкг/мл) - у 69,6% пациентов. Нормальные уровни ФНО-а в сыворотке крови регистрировались у 10,8% детей со среднетяжёлым течением бронхиальной астмы, высокие уровни (95-205 пкг/мл) - у 19,6%, тогда как от отсутствия содержания ФНО-а в сыворотке отмечалось у 69,6% больных.

У группы пациентов с тяжёлым течением заболевания перед выпиской из стационара (таблица 2) констатировалось уменьшение относительного количества Т-клеток ($P < 0,001$) и CD8-лимфоцитов ($P < 0,05$) в крови, повышение уровней ИГ G ($P < 0,001$), А ($P < 0,05$), М ($P < 0,001$) и Е ($P < 0,001$), снижение показателей ФАН ($P < 0,001$), ФИ ($P < 0,001$), НСТ-теста ($P < 0,02$) и уровня ИФН-а ($P < 0,001$), повышение средних уровней ИЛ-1р ($P < 0,001$) и ФНО-а ($P < 0,001$) в сыворотке крови. Нормальные уровни ИЛ-1(3 в сыворотке крови обнаруживались у 19,0%, а высокие уровни (80-1000 пкг/мл) - у 81,0% пациентов. Нормальные уровни ФНО-а в сыворотке регистрировались перед выпиской из стационара у 14,3% пациентов с тяжёлым течением бронхиальной астмы, высокие уровни (62-1000 пкг/мл) - у 19,0%, тогда как у 66,7% пациентов присутствия в сыворотке крови этого цитокина не выявлялось.

Таблица 1

Показатели иммунологической реактивности у группы больных со среднетяжёлым течением бронхиальной астмы (М±ш)			
Показатели	Здоровые дети	Больные бронхиальной астмой:	
		в приступном периоде, п=63	В межприступном периоде, п=46
Популяции и субпопуляции лимфоцитов в крови:	п=532		
Т-лимфоциты, %	53,20±0,68	46,49±1,25*	46,07±1,33*
Т-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,21 ±0,05	1,32±0,15	1,17±0,10
В-лимфоциты, %	28,20±0,43	28,51±1,05	27,73±0,80
В-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,67±0,02	0,80±0,09	0,69±0,06
индекс Т-л/В-л	1,89±0,15	1,64±0,12	1,67±0,20
СБ4-лимфоциты, %	49,20±1,32	47,59±1,95	45,01 ± 1,52*
С04-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,59±0,02	0,63±0,07	0,52±0,04
СDS-лимфоциты, %	25,47±0,96	23,25±1,31	21,88±0,86*
С08-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,31±0,01	0,31±0,03	0,25±0,02*
индекс CD4/CD8	2,07±0,09	2,05±0,15	2,10±0,10
Иммуноглобулины в сыворотке:			
ИГ G, г/л	9,44±0,18	10,94±0,39*	11,03±0,47*
ИГ A, г/л	1,10±0,05	1,41±0,10*	1,32±0,14*
ИГ M, г/л	1,17±0,05	1,78±0,17*	1,61±0,11*
ИГ E, МЕ/мл	164±1	1287±146*	1257±198*
ЦИК в сыворотке, ед. опт. пл.	0,076±0,003	0,081±0,005	0,075±0,006
Показатели фагоцитоза:			

ФАН, %	69,1311,24	52,8412,45*	63,96+0,81*
ФИ	10,6710,18	8,6510,39*	8,36+0,12*
НСТ-тест, %	19,1710,75	13,4110,70*	14,55+0,48*
Цитокины в сыворотке:	n=80		
ИФН-а, пкг/мл	18,7210,81	8,5011,75*	6,95+1,16*
ИЛ-1p, пкг/мл	16,2611,13	472,75130,81*	425,10133,12*
ФНО-а, пкг/мл	8,0611,02	98,40125,03*	96,75131,63*

Примечание: * - P<0,05-0,001

Заключение

Литература

Грачёва Л. А. Цитокины в онкогематологии. - Москва, «Алтус», 1996. - 168 с.

Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» // Москва, - 1997. - 96 с.

Spinozzi F. Cellular mechanisms in the pathogenesis of bronchial asthma // Immunology Today. - 1995. - v. 16. - № 8. - p. 407-408.

THE CHARACTERISTICS OF IMMUNE DISTURBANCES IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA IN DIFFERENT PERIODS OF THE DISEASE

N.V. Lobastova, A.N. Tokarev, N.R. Kuimova, Y.U. Illek, G.A. Zaitseva

The changes of cell and humoral links of the immunity, levels of cytokines in serum of blood and nonspecific resistance were revealed in children with moderate and severe forms of atopic bronchial asthma in attack and interattack periods. The results of investigations substantiate the usage of immunomodulators in complex treatment of patients, because the immunomodulators have immunecorrective, detoxicative and antiinflammatory effects and regulate production of cytokines.

Данные, полученные в ходе исследований, свидетельствуют о том, что у детей со среднетяжёлым и тяжёлым течением атопической бронхиальной астмы в приступном периоде болезни отмечались изменения иммунологической реактивности в виде относительной недостаточности клеточного звена иммунитета, повышения уровней сывороточных иммуноглобулинов основных классов и гипериммуноглобулинемии Е, снижения показателей не специфической резистентности организма; вместе с тем у большинства больных отмечалось повышение уровня интерлейкина-1-бета и у ряда больных повышение уровня фактора некроза опухоли - альфа в сыворотке крови. Аналогичные иммунные нарушения сохранились у обеих групп детей с бронхиальной астмой и в межприступном периоде болезни, что свидетельствует о «готовности» организма больных к возникновению приступа под влиянием разнообразных факторов. Результаты собственных исследований могут служить основанием для включения в комплексное лечение детей со среднетяжёлым и тяжёлым течением атопической бронхиальной астмы иммуномодуляторов нового поколения (имунофан, полиоксидоний, иммуномодулин), которые, наряду с иммунокорригирующим, дезинтоксикационным и противовоспалительным действиями, обладают способностью регулировать продукцию цитокинов. Указанные препараты в отличие от других иммуномодуляторов можно назначать в остром периоде болезни, они не вызывают развития побочных реакций и осложнений, не имеют противопоказаний к применению.

Таблица 2

Показатели иммунологической реактивности у группы больных с тяжёлым течением бронхиальной астмы (M±t)

Показатели	Здоровые дети	Больные бронхиальной астмой:	
		в приступном периоде, n = 32	В межприступном периоде, n = 21
Популяции и субпопуляции лимфоцитов в крови:	n = 53 2		
Т-лимфоциты, %	53,20±0,68	46,10+2,04*	47,5611,13*
Т-лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,21±0,05	1,23+0,11	1,3110,08
В-лимфоциты, %	28,20±0,43	27,68+1,09	27,4211,41
В-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,67±0,02	0,75±0,08	0,6610,05
индекс Т-л/В-л	1,89±0,15	1,67±0,18	1,7310,08
CD4-лимфоциты, %	49,20±1,32	46,78+2,75	44,5712,63
CD4-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,59±0,02	0,57±0,05	0,58+0,03
CD8-лимфоциты, %	25,47±0,96	21,71+1,31*	22,2611,05*
CD8-лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,31±0,01	0,27+0,02	0,2910,02
индекс CD4/CD8	2,07±0,09	2,15+0,21	1,9710,18
Иммуноглобулины в сыворотке:			
ИГ G, г/л	9,44±0,18	10,54±0,34*	10,4710,28*
ИГ A, г/л	1,10±0,05	1,55±0,14*	1,5710,21*
ИГ M, г/л	1,17±0,05	1,95±0,23*	2,1010,26*
ИГ E, МЕ/мл	164±41	1562±218*	1459+241*
ЦИК в сыворотке, ед. опт. пл.	0,076±0,003	0,079±0,008	0,08010,009
Показатели фагоцитоза:			
ФАН, %	69,13±1,24	51,54±3,01*	62,00+1,35*
ФИ	10,67±0,18	8,24±0,55*	8,2510,24*
НСТ-тест, %	19,17±0,75	13,4310,93*	16,71+0,66*
Цитокины в сыворотке:	n = 80		
ИФН-а, пкг/мл	18,72+0,81	5,13±0,08*	5,6710,29*
ИЛ-1P, пкг/мл	16,26+1,13	429,60143,23*	477,53+56,24*

ФНО-п , пкг/мл	8,06± 1,02	5 1,601 1 2,80*	104,47+37,76*
----------------	------------	-----------------	---------------

Примечание: * - P<0,05-0,001.