

А.А. Лягина¹, Н.И. Косякова²¹ Детская городская поликлиника, Серпухов² Больница Научного центра РАН, Пушкино

Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы у детей в йоддефицитных регионах

В РАБОТЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО, АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО, ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ 339 ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (БА), ПРОЖИВАЮЩИХ В ЙОДДЕФИЦИТНЫХ РЕГИОНАХ ЮЖНОГО ПОДМОСКОВЬЯ. В РЕЗУЛЬТАТЕ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ УСТАНОВЛЕНО ПРЕОБЛАДАНИЕ СРЕДНЕТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ БА (47,2%) И ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ (11,5%). БОЛЕЕ ТЯЖЁЛОЕ ТЕЧЕНИЕ НАБЛЮДАЛОСЬ В ГРУППЕ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ (ЧБД) И ДЕТЕЙ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ; ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ РЕМИССИИ У НИХ СОСТАВИЛА $2,3 \pm 0,6$ И $2,4 \pm 0,8$ МЕС СООТВЕТСТВЕННО ($P < 0,05$). ПРИ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОМ ОБСЛЕДОВАНИИ ВЫЯВЛЕНО ПРЕОБЛАДАНИЕ БЫТОВОЙ И ПЫЛЬЦЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ. ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫЯВИЛО ПРЕОБЛАДАНИЕ Th_2 -ИММУННОГО ОТВЕТА. ПРИ БОЛЕЕ ТЯЖЁЛОМ ТЕЧЕНИИ БА ОТМЕЧЕНЫ БОЛЕЕ ВЫСОКИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО IgE ПО СРАВНЕНИЮ С ЛЁГКИМ И СРЕДНЕТЯЖЁЛЫМ ЕЁ ТЕЧЕНИЕМ ($P < 0,05$). В ГРУППЕ ЧБД И У ДЕТЕЙ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОТМЕЧЕНЫ БОЛЕЕ ВЫСОКИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО IgE И IgG₄.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКА, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ЙОДДЕФИЦИТ.

Контактная информация:

Лягина Антонина Алексеевна,
кандидат медицинских наук,
врач аллерголог-иммунолог Центральной
районной больницы г. Серпухова,
главный внештатный аллерголог-иммунолог
г. Серпухова и Серпуховского района
Московской области
Адрес: 142207, г. Серпухов
Московской обл., ул. Ворошилова, д. 132,
тел. (0967) 35-51-65

В последние годы наметилась негативная тенденция более раннего развития бронхиальной астмы (БА) у детей и более тяжёлого её течения [5, 6]. Во многом она обусловлена изменившимися социально-экономическими и экологическими условиями, приводящими к существенному дисбалансу иммунной, нервной и эндокринной систем [8, 11]. Длительное отсутствие Государственной программы профилактики йоддефицитных состояний привело к увеличению частоты как температурных, так и органических изменений щитовидной железы [3, 4]. Проведенные ранее исследования Н.В. Семёновой и соавт. (1998) показали патогенетическую взаимосвязь особенностей клинического течения БА и аутоиммунного тиреоидита. При иммунологическом исследовании у больных было выявлено повышение концентрации специфических IgE и IgG₄, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и концентрации тироксина (T₄) в сыворотке крови. Целью настоящего исследования стало изучение клинико-иммунологических особенностей течения БА у детей в йоддефицитных регионах.

А.А. Ljagina¹, N.I. Kosyakova²¹ Town Children's out-patient clinic, Serpukhov² Hospital of the Centre of science of the Russian Academy of Science, Pushchino

Asthma course in children from iodine deficient region – clinical and immunological characteristic features

THE ARTICLE PRESENTS THE RESULTS OF CLINICAL, ALLERGOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL EXAMINATION OF 399 CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA, WHO LIVE IN THE IODINE-DEFICIENT SOUTHERN PART OF MOSCOW REGION. THE RESULTS OF DYNAMIC FOLLOW-UP HAVE REVEALED A PREVALENCE OF MODERATE ASTHMA (47.2%) AND A HIGH FREQUENCY OF SEVERE ASTHMA (11.5%). RELATIVELY SEVERE ASTHMA WAS NOTED IN A GROUP OF CHILDREN WITH LONG-TERM AND RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS AND IN A GROUP OF CHILDREN WITH THYROID CHANGES, WHERE THE AVERAGE REMISSION PERIOD LASTED FOR 2.3 ± 0.6 AND 2.4 ± 0.8 MONTHS, RESPECTIVELY ($P < 0.05$). THE ALLERGOLOGICAL EXAMINATION HAS DEMONSTRATED THE PREVALENCE OF HOUSEHOLD AND POLLEN SENSITIZATION. THE IMMUNOLOGICAL EXAMINATION HAS SHOWN PREVAILING Th_2 -IMMUNE RESPONSE. HIGHER LEVELS OF TOTAL IgE HAVE BEEN OBSERVED IN CHILDREN WITH MORE SEVERE ASTHMA WHEN COMPARED TO MILD AND MODERATE ($P < 0.05$). HIGHER LEVELS OF TOTAL IgE AND IgG₄ HAVE BEEN REGISTERED IN THE GROUP OF CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS AND IN CHILDREN WITH THYROID CHANGES.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, ALLEGRODIAGNOSTICS, IMMUNOLOGICAL FEATURES, IODINE DEFICIENCY.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под динамическим наблюдением находились 339 детей (229 мальчиков и 110 девочек) с верифицированным диагнозом atopической БА. Средний возраст детей составил $10,5 \pm 1,5$ года.

Для постановки кожных скарификационных и прик-тестов применяли стандартные бытовые, эпидермальные, грибковые и пищевые аллергены (Московский НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова), пыльцевые стандартные водно-солевые аллергены (Ставропольский НИИ вакцин и сывороток). Определение концентрации общего и специфических IgE проводили с помощью иммуноферментного метода (тест-системы Института им. И.И. Мечникова); IgA, IgM, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ определяли методом Манчини с использованием моноспецифических антисывороток (Нижегородское предприятие по производству биопрепаратов). Для определения количества CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺, CD45⁺, CD72⁺, CD45RA⁺ лимфоцитов применялся иммунофлюоресцентный метод с использованием моноклональных антител (ГНЦ-НИИ иммунологии), определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили оптическим методом. В качестве контрольных значений использовали показатели практически здоровых лиц, определяемых при каждой постановке. Концентрацию тиреоидных гормонов в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом в гормональной лаборатории ММА им. И.М. Сеченова и в Эндокринологическом НЦ РАМН. Концентрацию йода в разовых порциях мочи определяли на проточном спектрофотометре с микропроцессором Syston цезий¹⁰³-арсенитовым методом с предварительным влажным озолением образцов мочи (Wowshinc O., 1985, в модификации Мищенко Б.П.). Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ StatSoft Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лёгкое течение БА было выявлено у 117 детей (34,5%), среднетяжёлое — у 160 (47,2%), тяжёлое — у 39 (11,5%). Отягощённый аллергологический анамнез присутствовал у 149 (44%) детей, отягощённый акушерский анамнез — у 151 (44,5%) ребёнка. Низкая масса тела при рождении выявлена у 79 (23,3%) детей, раннее искусственное вскармливание — у 173 (51%). В йоддефицитных регионах проживали с рождения 198 (76%) детей.

Группа часто болеющих детей (ЧБД) включала 156 (46%) детей. Изменения щитовидной железы выявлены в 13 (3,9%) случаях, среди ЧБД — в 14 (4,1%). У 183 (54%) детей был необходимым практический ежедневный приём бронхолитических препаратов короткого действия. В группе ЧБД этот показатель составил 67,3%, а у детей с изменениями щитовидной железы — 62%.

После клиничко-аллергологического и иммунологического обследования базисная терапия была расценена как эффективная только у 134 (39,6%) детей, в группе ЧБД — у 52 (15,2%), у детей с йоддефицитными состояниями — у 4 (1,3%), у остальных пациентов была необходима коррекция базисной терапии. В основном коррекция касалась увеличения доз и ГКС или переходе от промонов на ИГКС.

Средняя продолжительность ремиссии у больных БА составила $6,6 \pm 1,2$ мес, в группе ЧБД — $2,1 \pm 0,7$ мес, в группе с изменениями щитовидной железы — $2,4 \pm 0,8$ мес.

По результатам кожных скарификационных проб и прик-тестов преобладала повышенная чувствительность к аэроаллергенам жилых помещений: сенсibilизация к аллергенам клещей *Dermatophagoids pteronissinus*, *Der-*

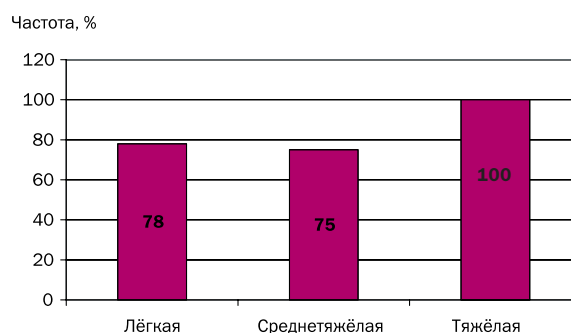
matophagoides farinae выявлена у 52,6% детей, к аллергенам домашней пыли различных серий — у 3,7%, к аллергенам тараканов — у 27,6%. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам была установлена в 49,9% случаев (к пыльце берёзы и ольхи — в 60,9%, тимopheевки, овсяницы и других трав — в 41,6%, полыни — в 37,2%). Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам отмечена в 31,3% случаев.

Йоддефицитные состояния были выявлены у 45 (13,3%) больных БА, в том числе йоддефицит лёгкой степени был у 24 (7%) больных, средней степени — у 15 (4,4%), тяжёлой степени — у 6 (1,8%). Узловой зоб диагностировали у 4 детей с тяжёлой степенью йоддефицита. Диффузное увеличение щитовидной железы I–II степени было выявлено у 20 больных, преимущественно со средней степенью йоддефицита.

При исследовании показателей клеточного иммунитета ($n=127$) снижение субпопуляций CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов было выявлено у 51,9% детей с лёгким течением БА, у 67,7% со среднетяжёлым течением и у 86,8% с тяжёлым течением.

Индикатором степени нарушения соотношения Th₁/Th₂ иммунного ответа служит концентрация общего IgE. Повышение концентрации общего IgE было выявлено у 81,1% больных БА (рис. 1). При тяжёлом течении БА концентрация общего IgE была выше, чем при лёгком и среднетяжёлом течении ($p<0,05$).

Рис. 1. Частота повышенной концентрации общего IgE в зависимости от тяжести течения atopической бронхиальной астмы



При анализе взаимосвязи концентрации в сыворотке крови общего IgE с таковой IgG₁ у больных с БА было установлено, что повышение концентрации общего IgE соответствовало более низким значениям IgG₁ (табл. 1). Особый интерес представляет анализ взаимосвязи тяжести течения atopической БА с концентрацией sIgA и общего IgE (табл. 2). Анализ полученных результатов показал, что чем тяжелее протекала БА, тем ниже была концентрация sIgA ($p<0,05$). Полученные данные согласуются с данными других авторов [10].

Таблица 1. Взаимосвязь концентрации общего IgE и IgG₁ в сыворотке крови больных atopической бронхиальной астмой ($p<0,05$)

Концентрация общего IgE	Концентрация IgG ₁ , г/л
Нормальная (до 100 МЕ/мл), $n = 15$	$1,5 \pm 0,1$
Повышенная в 2–4 раза (200–400 МЕ/мл), $n = 27$	$1,1 \pm 0,1$
Повышенная в 8–10 раз (800 МЕ/мл и выше), $n = 30$	$0,91 \pm 0,09$

Таблица 2. Взаимосвязь тяжести течения atopической бронхиальной астмы с концентрацией sIgA и общего IgE

Степень тяжести	Концентрация sIgA, г/л	Концентрация общего IgE, МЕ/мл
Лёгкая (n = 18)	0,93±0,1	297,1±28,4
Средняя (n = 30)	0,84±0,07	497,6±29,1
Тяжёлая (n = 9)	0,79±0,09	654,3±39,7

Результаты исследования специфических IgE позволили установить сенсибилизацию к плесневым и дрожжевым грибкам (*Aspergillus*, *Alternaria*, *Candida*) у 3,7% детей, особенно проживающих в г. Пушино (5,3%).

Концентрация IgG₄ отражает степень активности Th₂ лимфоцитов. В межприступный период концентрация IgG₄ была незначительно выше, чем у здоровых детей, кроме группы ЧБД и детей с патологией щитовидной железы, что свидетельствует о повышенной готовности пациентов этих групп к IgE-опосредованному иммунному ответу.

Таким образом, проведённые иммунологические исследования показали наличие нарушений в иммунном статусе у детей с atopической БА, проживающих в йоддефицитных регионах. Преобладал Th₂ иммунный ответ, который был наиболее выражен в группах ЧБД и детей с изменениями со стороны щитовидной железы. Было выявлено снижение количества CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов, повышение количества активированных Т лимфоцитов (CD45⁺) и В лимфоцитов (CD22⁺ и CD72⁺), NK клеток (CD16⁺), дисбаланс в гуморальном звене иммунитета: снижение концентрации IgG, IgG₄, IgA и sIgA.

Установлено повышение количества зрелых и активированных В лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD22 (22,3±1,9%). У детей с atopической БА было отмечено снижение количества Т лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD3, тенденция к снижению CD4⁺ и повышению количества цитотоксических Т лимфоцитов (CD8⁺). Иммунорегуляторный индекс при этом оказался снижен у 56,8±3,2% больных.

При исследовании гуморального иммунитета у детей с atopической БА было установлено, что концентрация IgG и

IgM превышала показатели здоровых детей в 1,4 раза, а в группе ЧБД — в 1,1 раза. Уровень ЦИК превышал норму у больных БА в 1,4 раза, а в группе детей с патологией щитовидной железы — в 1,8 раза. Средние значения концентрации общего IgE составили 469,0 ЕД/мл (от 118 до 1210 ЕД/мл). Чем тяжелее протекала БА, тем выше была концентрация общего IgE. В группе больных с заболеваниями щитовидной железы средняя концентрация IgE была в 1,2 раза выше, чем у больных без изменений со стороны щитовидной железы.

При анализе фракций IgG было установлено, что концентрация IgG₂ и IgG₄ мало отличались от таковых у здоровых детей, а концентрации IgG₁ и IgG₃ в группе ЧБД и детей с патологией щитовидной железы были в 1,8 раз ниже, чем у здоровых. В группе детей с концентрацией IgE в 2–4 раза выше нормы концентрации субпопуляций IgG₁ и IgG₃ оказались сниженными в 1,3 раза, а в группе детей с концентрацией IgE в 8–10 раз выше нормы — в 1,6 раза ниже по сравнению с группой детей, у которых концентрация общего IgE не превышала 100 МЕ/мл (p<0,05).

ВЫВОДЫ

1. В йоддефицитном регионе преобладает среднетяжёлое течение БА (у 47,2%), также выше частота (11,5%) тяжёлого течения.
2. Отмечено более тяжёлое течение БА у группы ЧБД и детей с изменениями щитовидной железы. Средняя длительность ремиссии в группе ЧБД составила 2,3±0,6 мес, в группе детей с изменениями щитовидной железы — 2,4±0,8 месяца (p<0,05).
3. Аллергологическое исследование выявило преобладание бытовой (63,7%) и пылевой (49,9%) сенсибилизации.
4. Иммунологические исследования показали существенные изменения в иммунном статусе у детей, проживающих в йоддефицитном регионе, которые характеризуются дисбалансом Th₁/Th₂ иммунного ответа.
5. Наблюдалось преобладание Th₂ иммунного ответа. При более тяжёлом течении БА отмечены более высокие концентрации общего IgE по сравнению с лёгким и среднетяжёлым её течением (p<0,05).
6. В группах ЧБД и у детей с изменениями со стороны щитовидной железы отмечены более высокие концентрации общего IgE и IgG₄.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И., Арсеньева Е.И. и др. Особенности функционального состояния щитовидной железы и коры надпочечников у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. — 1994. — С. 6–8.
2. Баранов А.А., Щеплягина А.А., Римарчук Г.В. и др. Медико-социальные аспекты проблемы йоддефицитных состояний. — Москва-Пермь, 1998. — 31 с.
3. Васильев Р.Г. Молекулярные основы IgE-зависимых аллергических реакций // Первая нац. конф. РААКИ. Мат. докл. — М., 1997 г. — С. 70–73.
4. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. — Екатеринбург, 2002.
5. Балаболкин И.И. Аллергические болезни у детей. — М.: Медицина, 1998.
6. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и терапии бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. — 1999. — № 5. — С. 73–77.

7. Стефани Д.В., Вельтишев Ю.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста. — М.: Медицина, 1996. — 382 с.
8. Аллергология. Материалы III Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». — 2004. — С. 23–44.
9. Аллергология и иммунология в педиатрии. Материалы 11-й Всероссийской конференции. — 2004. — № 2–3. — 176 с.
10. Баранов А.А., Щеплягина А.А., Римарчук Г.В. и др. Медикосоциальные последствия йоддефицитных состояний. Профилактика и лечение: Пособие для врачей. — М.: Пермское отделение, 1999. — 25 с.
11. Семенова Н.В. Клинико-патогенетические основы сочетания бронхиальной астмы с аутоиммунным тиреоидитом. — Дисс. ... канд. мед. наук. — 1998.