

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Смольникова М.В.^{1,2}, Смирнова С.В.^{1,2}, Ильенкова Н.А.²,
Коноплева О.С.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН“» – обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Резюме. Бронхиальная астма – распространенное хроническое аллергическое заболевание легких в детском возрасте. Поиск маркеров неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей – приоритетная задача в аллергологии. Цитокины выполняют регуляторную функцию в патогенезе атопической бронхиальной астмы, принимая участие в инициации, развитии, персистенции аллергического воспаления в дыхательных путях, формируя вариации течения болезни (остроту, тяжесть, частоту обострений). В работе изучены показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также уровни некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови (IL-4, IL-10, IL-2 и TNF α) с целью определения маркеров неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей. В исследование включены дети европеоидного происхождения: 1 группа – больные среднетяжелой атопической бронхиальной астмой с контролируемым течением заболевания в течение последних 3 месяцев (n = 59), 2 группа – больные тяжелой/среднетяжелой атопической бронхиальной астмой с неконтролируемым течением заболевания в течение последних 3 месяцев (n = 51), 3 группа контроля – практически здоровые дети без признаков атопии (n = 33). Все дети, включенные в группу больных атопической бронхиальной астмой, регулярно получали моно/комбинированную базисную терапию в высоких/средних терапевтических дозах. При сравнительном анализе показателей клеточного звена иммунитета определено статистически значимо низкий уровень CD3⁺ лимфоцитов, а также низкий уровень относительного и абсолютного содержания CD4⁺ и CD8⁺ клеток в группе с неконтролируемым течением атопической бронхиальной астмы по сравнению с группой контролируемого течения болезни. При оценке концентрации цитокинов в сыворотке периферической крови у больных с контролируемым и неконтролируемым течением атопической бронхиальной астмы отмечался статистически значимо высокий уровень IL-2, IL-4 и IL-10 в сравнении с группой контроля. Установлено, что концентрация TNF α значимо выше в обеих группах больных атопической бронхиальной астмой и превышает в 2-3 раза уровень этого цитокина в группе контроля. При сравнении групп с различными уровнями контроля над течением заболевания, выявлено, что концентрация TNF α в группе больных неконтролируемой бронхиальной астмой статистически значимо выше, чем в группе с контролируемым течением заболевания. Таким

Адрес для переписки:

Смольникова Марина Викторовна
Научно-исследовательский институт медицинских
проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел./факс: 8 (391) 228-06-83.
E-mail: smarinv@yandex.ru

Address for correspondence:

Smolnikova Marina V.
Scientific Research Institute of Medical Problems of the North
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Partizan Zeleznyak str., 3g.
Phone/Fax: 7 (391) 228-06-83.
E-mail: smarinv@yandex.ru

Образец цитирования:

М.В. Смольникова, С.В. Смирнова, Н.А. Ильенкова,
О.С. Коноплева «Иммунологические маркеры
неконтролируемого течения атопической бронхиальной
астмы у детей» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19,
№ 4. С. 453-460. doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-453-460
© Смольникова М.В. и соавт., 2017

For citation:

M.V. Smolnikova, S.V. Smirnova, N.A. Ilyenkova, O.S. Konopleva
“Immunological markers of uncontrolled atopic bronchial asthma
in children”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 453-460.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-453-460
DOI: 10.15789/1563-0625-2017-4-453-460

образом, в качестве маркеров неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей могут служить: низкий уровень общего количества Т-лимфоцитов в периферической крови и клеток с фенотипом CD4⁺, CD8⁺, гиперпродукция IgE, низкое содержание общего IgA и высокая концентрация TNF α в сыворотке периферической крови.

Ключевые слова: атопическая бронхиальная астма, контролируемая астма, неконтролируемая астма, цитокины, иммуноглобулины, маркер заболевания

IMMUNOLOGICAL MARKERS OF UNCONTROLLED ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Smolnikova M.V.^{a, b}, Smirnova S.V.^{a, b}, Ilyenkova N.A.^b, Konopleva O.S.^{a, b}

^a Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center", Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Krasnoyarsk State V.F. Voyno-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Bronchial asthma is a prevalent chronic allergic disease of lungs at early ages. A priority task in allergology is to search biological markers related to uncontrolled atopic bronchial asthma. Cytokines fulfill their distinct function in pathogenesis of atopic bronchial asthma, participating at the initiation, development and persistence of allergic inflammation in airways, causing different variations of clinical course of the disease (with respect to its acuteness, severity, frequency of exacerbations). The present work has studied indices of cellular and humoral links of immunity, as well as levels of some pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood serum (IL-4, IL-10, IL-2 and TNF α), aiming to determine potential markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. A group of Caucasian (European) children was involved into the research: Cohort 1, moderate atopic bronchial asthma with controlled course during the last 3 months (n = 59); Cohort 2, severe/moderate-severe atopic bronchial asthma with uncontrolled course of the disease within last 3 months (n = 51), Cohort 3 – control, practically healthy children without signs of atopy (n = 33). All the children included in the group with atopic bronchial asthma underwent regular mono/combined basic therapy at high/intermediate therapeutic doses. We performed a comparative analysis of cell population indices reflecting certain cellular immunity links, and determined significantly lower levels of CD3⁺ lymphocytes, as well as decrease in relative and absolute contents of CD4⁺ and CD8⁺ cells in the cohort with uncontrolled course of atopic bronchial asthma, as compared with controlled-course cohort. When evaluating concentrations of cytokines in peripheral blood serum of the patients with controlled and uncontrolled atopic bronchial asthma, we revealed significantly higher levels of IL-2, IL-4, and IL-10, as compared to control group. It was found that TNF α concentration is considerably higher in both cohorts of the patients, being 2- to 3-fold higher than the levels of this cytokine in control group. When comparing the cohorts with different control of the disease course, we have found that TNF α concentration in the cohort with uncontrolled bronchial asthma is statistically higher than among children with controllable course of the disease. Hence, the following parameters may serve as potential markers of pediatric atopic bronchial asthma with uncontrolled course: low levels of total T lymphocyte numbers in peripheral blood, and decreased counts of CD4⁺, CD8⁺ cells; IgE hyperproduction; low contents of common IgA, and high concentration of TNF α in peripheral blood serum.

Keywords: atopic bronchial asthma, controlled asthma, uncontrolled asthma, cytokines, immunoglobulins, marker of the disease

Введение

Бронхиальная астма – распространенное хроническое воспалительное аллергическое заболевание органов дыхания в детском возрасте. Инвалидность среди детского населения при аллергических заболеваниях формируется преимущественно за счет бронхиальной астмы, поэтому приоритетной задачей является поиск методов прогноза развития тяжелой формы и неконтролируемого течения болезни [1, 2, 7, 17]. Бронхиальная астма представляет собой глобальную медико-социальную проблему, что диктует не-

обходимость дальнейшего изучения механизма формирования ее тяжелых форм и поиска методов достижения контроля над течением заболевания. Влияние экзогенных и эндогенных факторов на звенья патогенеза бронхиальной астмы активно изучается [10, 11, 15, 18, 23], однако многие этапы формирования и модификации течения заболевания все еще остаются спорными.

Наибольшее значение в детском возрасте имеет атопический (IgE-опосредованный) тип реагирования [5, 20]. Возможно, отсутствие адекватного контроля атопической бронхиальной астмы обусловлено особенностями эндогенной регуля-

ции межклеточных взаимодействий, осуществляемой цитокинами, в процессе формирования аллерген-специфического иммунного ответа.

Общепринятой считается теория, согласно которой атопические заболевания обусловлены нарушением регуляции в иммунной системе, связанной с активацией аллерген-специфических клонов Th2-типа [10, 14, 25]. Функциональная активность Th2-лимфоцитов связана с секретруемыми ими цитокинами, в частности IL-4 [2, 15, 21, 23]. Одним из главных биологических свойств IL-4 является его способность активировать пролиферацию и функциональную активность В-лимфоцитов. IL-4 стимулирует продукцию активированными В-лимфоцитами определенных типов антител – реагинов (IgE и IgG₄). Известно, что продукция В-клетками отдельных изоформ антител также находится под контролем Т-лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинов [6, 16].

Помимо Th2-лимфоцитов активно изучается влияние Th1- и Treg-лимфоцитов на различные звенья аллерген-специфического воспаления и гиперреактивность бронхов при бронхиальной астме [6, 7]. Основным биологическим эффектом IL-2 является стимуляция клеточного деления Т-лимфоцитов, синтеза антител В-клетками, усиление продукции провоспалительных цитокинов, стимуляция фагоцитоза [2, 3, 12]. Показано, что при дефиците IL-2 наблюдается повышенное содержание иммуноглобулинов классов IgE и IgG₁ в сыворотке крови, что может косвенно свидетельствовать об активации Th2-лимфоцитов. В связи с этим существует гипотеза о нарушении баланса между Th-клонами из-за недостатка IL-2 [6, 12].

Фактор некроза опухоли- α (TNF α) выполняет ряд важнейших функций в период инициации воспаления, а также играет роль в хронизации воспалительного процесса, за счет повышения адгезии макрофагов [6, 11, 25]. В ряде исследований найдены корреляции уровня TNF α с тяжестью симптомов атопической бронхиальной астмы [10, 11]. Treg-клетки и синтезируемый ими IL-10 способны подавлять аллергический ответ. В ряде исследований показано, что сниженная продукция IL-10 ассоциирована с тяжелым течением бронхиальной астмы [18, 24, 25].

Необходимо отметить, что механизмов формирования неконтролируемого течения бронхиальной астмы не выявлено. Сохраняется необходимость дальнейшего изучения иммунопатогенеза бронхиальной астмы для выявления маркеров неконтролируемого течения заболевания у детей.

Цель исследования – изучить показатели гуморального и клеточного звеньев иммунитета, определить концентрацию провоспалительных

и противовоспалительных цитокинов у детей с контролируемым и неконтролируемым течением атопической бронхиальной астмы и определить иммунологические маркеры неконтролируемого течения заболевания.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 143 ребенка европеоидного происхождения, на условиях добровольного информированного согласия родителей. Обследованы дети с верифицированным диагнозом атопической бронхиальной астмы (АБА, n = 110) и практически здоровые дети без признаков атопии в личном и семейном анамнезе (n = 33). В соответствии с поставленной целью выделены группы исследования детей: 1 группа – больные среднетяжелой атопической бронхиальной астмой с контролируемым течением заболевания (КАБА, n = 59, средний возраст 12,5±1,6 лет), 2 группа – больные тяжелой/среднетяжелой АБА с неконтролируемым течением заболевания (НАБА, n = 51, средний возраст 13,1±2,77 лет), 3 группа – практически здоровые дети без признаков атопии (контроль, n = 33, средний возраст 13,56±2,54 года). Все дети, включенные в группу больных АБА, в течение последних трех месяцев получали моно/комбинированную базисную терапию в высоких/средних терапевтических дозах.

Всем детям, больным АБА, проводилось общеклиническое обследование, содержащее оценку выраженности клинических симптомов заболевания за последние 3 месяца. Для определения уровня контроля АБА дети вместе с родителями отвечали на вопросы теста по контролю над астмой (АСТ™) [17]. Использованы методы специфической аллергологической диагностики: сбор аллергологического анамнеза и проведение скарификационных проб с неинфекционными аллергенами в группе КАБА, а в группе НАБА анализ этиологических факторов заболевания проведен ретроспективно по данным амбулаторных карт. Для оценки функции внешнего дыхания проводились: спирометрия, пикфлоуметрический тест на обратимость бронхиальной обструкции.

Иммунологическое обследование включало определение показателей клеточного звена иммунитета методом проточной цитометрии на аппарате FC-500 (Beckman Coulter, США). Гуморальное звено иммунитета оценивалось путем определения уровня иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», г. Новосибирск). Концентрация цитокинов (IL-2, IL-4, IL-10, TNF α) определялась с помощью твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 6.0. Для представления количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, применялся непараметрический критерий U-test Манна-Уитни. Данные в таблицах и тексте представлены в виде медианы, 25 и 75 квартили (Me, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Критический уровень значимости, при проверке статистических гипотез о существовании различий

показателей между группами, р принят равным 0,05.

Результаты

В результате анализа популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов выявлено, что в группе НАБА по сравнению с группой КАБА отмечается статистически значимо ($p = 0,049$) низкое общее количество $CD3^+$ лимфоцитов (табл. 1). В группе с неконтролируемым течением

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ КОНТРОЛЯ НАД ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. INDEXES OF IMMUNE STATUS IN BRONCHIAL ASTHMA DEPENDENT ON DIFFERENT LEVELS OF CONTROL OVER CLINICAL COURSE IN CHILDREN, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Indicators	Группа 1, (КАБА) Cohort 1, (CBA) n = 51	Группа 2, (НАБА) Cohort 2, (UBA) n = 59	Группа 3, (контроль) Cohort 3, (control) n = 33	Уровень значимости, р* Achieved significance level, р*
Лимфоциты (%) Lymphocytes (%)	38,0 (31,0; 44,0)	30,0 (25,0; 37,0)	37,0 (34,0; 39,0)	$p_{1,2} = 0,023$ $p_{1,3} = 0,086$ $p_{2,3} = 0,032$
$CD3^+$ (%)	38,0 (31,0; 44,0)	60,0 (54,0; 67,0)	65,0 (61,0; 68,0)	$p_{1,2} = 0,049$ $p_{1,3} = 0,025$ $p_{2,3} = 0,028$
$CD3^+$ (cells/ μ l)	1536 (1010; 1600)	695,5 (594,0; 1065,0)	1388 (1065; 1739)	$p_{1,2} = 0,014$ $p_{1,3} = 0,022$ $p_{2,3} = 0,0014$
$CD4^+$ (%)	34,0 (19,0; 40,0)	24,0 (18,0; 30,0)	37,0 (20,0; 30,0)	$p_{1,2} = 0,007$ $p_{1,3} = 0,0022$ $p_{2,3} = 0,0004$
$CD4^+$ (cells/ μ l)	490 (101; 707)	207 (146; 263)	754 (573; 964)	$p_{1,2} = 0,039$ $p_{1,3} = 0,0073$ $p_{2,3} = 0,001$
$CD8^+$ (%)	26,0 (21,0; 29,0)	38,0 (31,2; 42,0)	25,0 (21,0; 39,0)	$p_{1,2} = 0,038$ $p_{1,3} = 0,048$ $p_{2,3} = 0,0002$
$CD8^+$ (cells/ μ l)	316 (133; 531)	288 (211; 419)	402 (238; 533)	$p_{1,2} = 0,05$ $p_{1,3} = 0,123$ $p_{2,3} = 0,014$
$CD4^+/CD8^+$ ratio	1,3 (0,7; 1,9)	0,7 (0,49; 0,85)	1,8 (1,4; 2,7)	$p_{1,2} = 0,047$ $p_{1,3} = 0,0006$ $p_{2,3} = 0,0046$
IgA (g/L)	1,2 (0,9; 2,1)	1,6 (0,9; 2,5)	1,9 (0,7; 2,1)	$p_{1,2} = 0,075$ $p_{1,3} = 0,048$ $p_{2,3} = 0,06$
IgM (g/L)	1,2 (1,0; 1,3)	1,1 (1,0; 1,3)	1,2 (0,7; 1,9)	$p_{1,2} = 0,117$ $p_{1,3} = 0,42$ $p_{2,3} = 0,36$
IgG (g/L)	15,1 (11,8; 18,9)	12,6 (10,0; 17,7)	10,7 (8,2; 14,8)	$p_{1,2} = 0,113$ $p_{1,3} = 0,06$ $p_{2,3} = 0,11$
IgE (IU/mL)	128,0 (151; 296)	235,5 (169,9; 599,9)	31,13 (1,79; 49,5)	$p_{1,2} = 0,047$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$

Примечание. * – р – достоверность различий, критерий Манна–Уитни.

Note. * p, significance of differences, Mann–Whitney U-test.

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ КОНТРОЛЯ НАД ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ, Ме (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. CONCENTRATION OF CYTOKINES IN BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH DIFFERENT LEVELS OF CONTROL OVER CLINICAL COURSE OF THE DISEASE, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Наименование группы Title of group	IL-2 (пг/мл) IL-2 (pg/mL)	IL-4 (пг/мл) IL-4 (pg/mL)	IL-10 (пг/мл) IL-10 (pg/mL)	TNF α (пг/мл) TNF α (pg/mL)
Группа 1 (КАБА) n = 51 Cohort 1 (CBA)	24,06 (7,96; 38,4)	5,27 (2,85; 7,8)	36,52 (20,5; 48,7)	16,61 (5,29; 29,5)
Группа 2 (НАБА) n = 59 Cohort 2 (UBA)	11,8 (8,5; 30,6)	5,83 (3,97; 14,8)	37,39 (21,7; 42,6)	25,6 (18,6; 31,5)
Группа 3 (контроль) n = 33 Cohort 3 (control)	5,2 (2,4; 7,2)	2,45 (0,84; 4,9)	15,89 (6,74; 27,8)	6,63 (2,58; 11,9)
p*	p _{1,2} = 0,048 p _{1,3} = 0,006 p _{2,3} = 0,005	p _{1,2} = 0,48 p _{1,3} = 0,0019 p _{2,3} < 0,001	p _{1,2} = 0,98 p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} < 0,001	p _{1,2} = 0,006 p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} < 0,001

Примечание. * – p – достоверность различий, критерий Манна–Уитни

Note. * p, significance of the differences, Mann–Whitney U-test.

болезни выявлено статистически значимо низкое содержание CD4⁺ лимфоцитов (p = 0,039), CD8⁺ лимфоцитов (p = 0,05) по сравнению с группой контролируемого течения болезни. Вследствие этого в группе НАБА при сравнении с группой КАБА статистически значимо ниже CD4⁺/CD8⁺ соотношение (p = 0,047). Также показано статистически значимо низкое содержание CD3⁺ клеток (p = 0,025) и CD4⁺ клеток (p = 0,022) в группе КАБА в сравнении группой контроля.

Выявлены изменения гуморального звена иммунитета, характерные для атопической бронхиальной астмы в целом – гиперпродукция IgE по сравнению с группой контроля (p < 0,01). Показано, что концентрация IgE в группе НАБА статистически значимо выше, чем в группе КАБА (p = 0,047). Также определена статистически значимо низкая концентрация IgA при неконтролируемом течении атопической бронхиальной астмы в сравнении с группой контроля (p = 0,048), тогда как при контролируемой АБА статистических различий не выявлено. Достоверных отличий в концентрации IgM в исследуемых группах не отмечено. Выявлена более высокая концентрация IgG в группе КАБА в сравнении с группой контроля (p = 0,06).

Для анализа патогенетических особенностей воспалительной реакции при атопической бронхиальной астме с различным уровнем контро-

ля над течением заболевания у детей изучены концентрации цитокинов провоспалительного (IL-2, TNF α) и противовоспалительного профиля (IL-4, IL-10) (табл. 2).

Выявлен более высокий уровень цитокинов Th1- (IL-2, TNF α) и Th2-профиля (IL-4, IL-10) в сыворотке крови при атопической бронхиальной астме, независимо от уровня контроля над течением заболевания, по сравнению с группой контроля. Содержание IL-2 в сыворотке крови при КАБА статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (p = 0,006). Уровень IL-4 в сыворотке крови у больных из групп АБА статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (p=0,0019), однако значимых отличий в концентрации IL-4 между группами КАБА и НАБА не выявлено (p=0,48). Концентрация IL-10 в сыворотке крови в группах АБА статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (p < 0,001). Показано, что концентрация TNF α при атопической бронхиальной астме статистически значимо выше по сравнению с группой контроля (p < 0,001), наиболее выраженное повышение отмечено в группе НАБА по сравнению с группой КАБА (p = 0,006).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали статистически значимые различия некото-

рых иммунологических показателей в зависимости от уровня контроля над течением атопической бронхиальной астмы у детей.

При изучении показателей иммунного статуса в группе обследованных с отсутствием контроля над течением АБА нами выявлено низкое содержание Т-лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперных клонов лимфоцитов с CD4⁺ и CD8⁺ фенотипом в сыворотке крови. Возможно, снижение суммарного содержания Т-лимфоцитов свидетельствует о миграции этих клеток в очаг повреждения либо о подавлении дифференцировки Т-клеток, либо селективном апоптозе определенных фенотипов Т-лимфоцитов. При атопической бронхиальной астме происходит усиление инфильтрации слизистой оболочки бронхов активированными Т-лимфоцитами, эозинофилами, тучными клетками, макрофагами. Персистируя в дыхательных путях, эти клетки обеспечивают пролонгацию аллергического воспаления [2, 13, 17], переключая дифференцировку Th0-клеток в сторону Th2-типа, ответственных за секрецию цитокинов, участвующих в реакции гиперчувствительности немедленного типа [6, 7]. Показано, что при активном воспалении Т-лимфоциты утрачивают способность к миграции и апоптозу [16]. Выявлена обратная корреляционная связь между тяжестью бронхиальной астмы и количеством лимфоцитов периферической крови [2, 17, 18]. Изменения в гуморальном звене иммунитета обусловлены приоритетным синтезом IgE и увеличением концентрации тех иммуноглобулинов, которые реализуют реакцию гиперчувствительности немедленного типа [19, 20]. Закономерно, что при отсутствии контроля над течением атопической бронхиальной астмы, вследствие персистенции воспаления, наблюдается гиперпродукция IgE.

В группе с контролируемым течением атопической бронхиальной астмы нами отмечена статистически значимо низкая концентрация общего IgA в сыворотке крови ($p = 0,048$) в сравнении с группой контроля. Большое значение имеет способность IgA связывать аллергены и тем самым участвовать в аллерген-специфических иммунных механизмах аллергических реакций, в том числе при атопической бронхиальной астме. Селективный дефицит IgA характерен для пациентов с атопией [13, 19].

В ходе нашего исследования выявлено, что концентрация IL-4 статистически значимо выше у больных бронхиальной астмой по сравнению с группой контроля. Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследований, что доказывает значимость IL-4 в поддержании персистенции воспаления и формировании тяжести

течения АБА [2, 15, 17, 22]. Одним из ключевых цитокинов, стимулирующих переключение синтеза иммуноглобулинов на IgE изотип, является IL-4, при атопии наблюдается усиленная его продукция [10, 21, 22]. Потенциально важная роль IL-4 в аллергическом воспалении – это его способность активизировать экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов, что приводит к усилению процесса адгезии в стенке сосудов Т-лимфоцитов, эозинофилов, базофилов и моноцитов, а это является характерным признаком аллергического воспаления [3, 4, 6, 8, 17].

По результатам настоящего исследования, концентрация в сыворотке крови иммунорегуляторного цитокина IL-10 достоверно выше в группе атопической бронхиальной астмы по сравнению с группой контроля. В ряде исследований показано, что снижение концентрации IL-10 коррелирует с тяжестью бронхиальной астмы [9, 17, 24, 25]. Интерлейкин-10 посредством ингибирования продукции провоспалительных цитокинов уменьшает активность Th1-лимфоцитов, способствуя В-клеточной активации и развитию иммунного ответа по Th2-типу [4, 6, 7].

В нашем исследовании показано, что концентрация TNF α достоверно выше у больных атопической бронхиальной астмой по сравнению с группой контроля, а также в группе НАБА в сравнении с группой КАБА. Провоспалительный цитокин TNF α ответственен не только за инициацию воспалительного процесса, но и за хронизацию атопического воспаления, усиливая гиперреактивность респираторного тракта [4, 7, 14]. TNF α обладает эффектом усиления воспаления при атопической бронхиальной астме, на что указывает повышение его концентрации в сыворотке крови в приступный период и при тяжелых неконтролируемых формах атопической бронхиальной астмы [1, 3, 18].

Таким образом, изучение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов при контролируемом и неконтролируемом течении атопической бронхиальной астмы у детей позволило определить иммунологические маркеры неконтролируемого течения заболевания – снижение содержания в периферической крови Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺. Из показателей гуморального звена иммунитета в качестве прогностических признаков неконтролируемого течения болезни следует отметить следующие параметры: гиперпродукция IgE, низкое содержание общего IgA. При неконтролируемом течении АБА в сравнении с контролируемым течением выявлена более высокая концентрация TNF α в сыворотке крови, что также позволяет рассматривать данный показатель

в качестве маркера неконтролируемого течения заболевания.

Выявленные нами особенности некоторых иммунологических показателей, в зависимости

от уровня контроля атопической бронхиальной астмы, можно рекомендовать в качестве критериев прогноза неконтролируемого течения заболевания у детей.

Список литературы / References

1. Архипов В.В. Новые перспективы повышения контроля над бронхиальной астмой. От науки к практике // Практическая пульмонология, 2014. № 1. С. 67-76. [Arkhipov V.V. New prospects for increasing control over bronchial asthma. From science to practice. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*, 2014, no. 1, pp. 67-76. (In Russ.)]
2. Барабаш Е.Ю., Калинина Е.П., Гвозденко Т.А., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Ходосова К.К. Регуляция иммунного ответа у пациентов с частично контролируемой и контролируемой бронхиальной астмой // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 1. С. 65-72. [Barabash E.Yu., Kalinina E.P., Gvozdenko T.A., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Khodosova K.K. Regulation of the immune response in patients with partially controlled and controlled bronchial asthma. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 65-72. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-65-72.
3. Гурьева Л.Л. Сывороточное содержание иммунорегуляторных цитокинов у детей, больных атопической бронхиальной астмой с разной степенью контроля над заболеванием // Медицинский вестник Башкортостана, 2014. Т. 9, № 3. С. 61-65. [Gurueva L.L. Serum content of immunoregulatory cytokines in children with atopic bronchial asthma with varying degrees of control over the disease. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan*, 2014, Vol. 9, no. 3, pp. 61-65. (In Russ.)]
4. Горячкина Л., Кашкин К. Клиническая аллергология и иммунология. М.: Миклош, 2009. 432 с. [Goryachkina L., Kashin K. *Clinical allergology and immunology*. Moscow: Miklosh, 2009. 432 p.
5. Кайб И.Д., Петрушина А.Д., Никогосян А.С., Шайтарова А.В., Мальченко Л.А. Иванова Е.Е. Патогенетические аспекты воспаления при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста // Медицинская наука и образование Урала, 2016. № 4. С. 80-82. [Kayb I.D., Petrushina A.D., Nikoghosyan A.S., Shaytarova A.V., Malchenko L.A., Ivanova E.E. Pathogenetic aspects of inflammation in bronchial asthma in preschool children. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals*, 2016, no. 4, pp. 80-82. (In Russ.)]
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines*. St. Petersburg: Folio, 2008. 552 p.
7. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России, 2011. 668 с. [Namazova-Baranova L.S. *Allergy in children: from theory to practice*. Moscow: Union of Pediatricians of Russia, 2011. 668 p.
8. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Коноплева О.С. Цитокины и полиморфизм промоторных регионов генов (С-590Т IL4, С-597А IL10) как маркеры неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей // Сибирский научный медицинский журнал, 2015. Т. 35, № 3. С. 4-8. [Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Konopleva O.S. Cytokines and polymorphism of promoter regions of genes (C-590T IL4, C-597A IL10) as markers of uncontrolled flow of bronchial asthma in children. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*, 2015, Vol. 35, no. 3, pp. 4-8. (In Russ.)]
9. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Тютинина О.С., Бычкова С.В. Полиморфизм генов цитокинов (IL4, IL10) и особенности иммунного реагирования в зависимости от уровня контроля над течением атопической бронхиальной астмы у детей // Российский аллергологический журнал, 2013. № 2. С. 23-28. [Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Tyutina O.S., Bychkovskaya S.V. Polymorphism of genes of cytokines (IL-4, IL-10) and feature of immune reaction depending on the level of control over the course of atopic bronchial asthma at children. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergology Journal*, 2013, no. 2, pp. 23-28. (In Russ.)]
10. Al-Daghri N.M., Alokail M.S., Draz H.M., Abd-Alrahman S.H., Yakout S.M., Clerici M. Th1/Th2 cytokine pattern in Arab children with severe asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2014, Vol. 44, no. 2, pp. 222-230.
11. Brown S.D., Brown L.A., Stephenson S., Dodds J.C., Douglas S.L., Qu H., Fitzpatrick A.M. Characterization of a high TNF α phenotype in children with moderate-to-severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 135, no. 6, pp. 1651-1654.
12. Brzozowska A., Majak P., Jerzyńska J., Smejda K., Bobrowska-Korzeniowska M., Stelmach W., Koczkowska M., Stelmach I. Exhaled nitric oxide correlates with IL-2, MCP-1, PDGF-BB and TIMP-2 in exhaled breath condensate of children with refractory asthma. *Postepy Dermatol. Alergol.*, 2015, Vol. 32, no. 2, pp. 107-113.
13. Carlier F.M., Sibille Y., Pilette C. The epithelial barrier and immunoglobulin A system in allergy. *Clin. Exp. Allergy*, 2016, Vol. 46, no. 11, pp. 1372-1388.
14. Chkhaidze I., Zirakishvili D., Shavshvishvili N., Barnabishvili N. Prognostic value of TH1/TH2 in infants with wheezing in a three year follow-up study. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2016, Vol. 84, no 3, pp. 144-150.
15. Cui A.H., Zhao J., Liu S.X., Hao Y.S. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2014, Vol. 15, no. 7 (8), pp. 2286-2291.

16. Giovannini-Chami L., Albertini M., Scheinmann P., de Blic J. New insights into the treatment of severe asthma in children. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2015, Vol. 16, no. 3, pp. 167-173.
17. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Update 2015 // <http://www.ginasthma.org>
18. Irvin C., Zafar I., Good J., Rollins D., Christianson C., Gorska M.M., Martin R.J., Alam R. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 5, pp. 1175-1186.
19. Kim W.J., Choi I.S., Kim C.S., Lee J.H., Kang H.W. Relationship between serum IgA level and allergy/asthma. *Korean J. Intern. Med.*, 2017, Vol. 32, no. 1, pp. 137-145.
20. Lama M., Chatterjee M., Chaudhuri T.K. Total serum immunoglobulin E in children with asthma. *Pediatr. Pulmonol.*, 2013, Vol. 48, no. 11, pp. 1062-1069.
21. Michaud B., Gouvis-Echraghi R., Candon S., Couderc R., Jais J.P., Bach J.F., Chatenoud L., Just J. Quantification of circulating house dust mite-specific IL-4- and IL-13-secreting T cells correlates with rhinitis severity in asthmatic children and varies with the seasons. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2013, Vol. 28, no. 2, pp. 197-200.
22. Smirnova S., Smolnikova M., Tereshchenko S. Immune response and polymorphism of the cytokine genes (IL4, IL10 and IL2, TNFA) in atopic bronchial asthma in Russian children. *Allergy*, 2014, Vol. 69, p. 227 (551).
23. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Freidin M.B., Tyutina O.S. Immunological parameters and gene polymorphisms (C-590T IL4, C-597A IL10) in severe bronchial asthma in children from the Krasnoyarsk region. *West Siberia J. Circumpolar. Health.*, 2013, Vol. 5, p. 72.
24. Tomiita M., Campos-Alberto E., Shima M., Namiki M., Sugimoto K., Kojima H., Watanabe H., Sekine K., Nishimuta T., Kohno Y., Shimojo N. Interleukin-10 and interleukin-5 balance in patients with active asthma, those in remission, and healthy controls. *Postepy Dermatol. Allergol.*, 2015, Vol. 32, no. 2, pp. 107-113.
25. Vizmanos-Lamotte G., Moreno A., Munoz X., Gomez S., Gartner S., Cruz M.J. Induced sputum cell count and cytokine profile in atopic and non-atopic children with asthma. *Asia Pac. Allergy*, 2015, Vol. 5, no. 4, pp. 210-215.

Авторы:

Смольникова М.В. — к.б.н., ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН“» — обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Смирнова С.В. — д.м.н., профессор, руководитель научного направления, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН“» — обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Ильenkova Н.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Коноплева О.С. — к.м.н., младший научный сотрудник, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр „Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН“» — обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Authors:

Smolnikova M.V., PhD (Biology), Leading Research Associate, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center”, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; Krasnoyarsk State V.F. Voyno-Yasensky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Smirnova S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Scientific Direction, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center”, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; Krasnoyarsk State V.F. Voyno-Yasensky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Ilyenkova N.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatric Diseases with a PE course, Krasnoyarsk State V.F. Voyno-Yasensky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Konopleva O.S., PhD (Medicine), Junior Research Associate, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center”, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; Krasnoyarsk State V.F. Voyno-Yasensky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 21.04.2017
Отправлена на доработку 02.05.2017
Принята к печати 20.06.2017

Received 21.04.2017
Revision received 02.05.2017
Accepted 20.06.2017