

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ ПРИАМУРЬЯ И ЯКУТИИ

Ефименко М.В.¹, Самсонова М.И.², Супрун Е.Н.¹,
Бурцева Т.Е.², Николаева Л.Е.², Козлов В.К.¹

¹ Хабаровский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского Отделения РАМН — Научно-исследовательский Институт Охраны материнства и детства, г. Хабаровск, Россия

² Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН, г. Якутск, Россия

Резюме. В работе проведен анализ особенностей иммунного статуса у 102 детей с бронхиальной астмой (БА), проживающих в условиях Якутского и Дальневосточного регионов. Особенности географического расположения и экологического окружения способствуют перестройке иммунной системы детей-аллергиков в направлении развития иммунодефицита, который имеет некоторые отличия в зависимости от региона проживания. Показано, что у детей с БА наблюдается дисбаланс Th1-/Th2-механизмов иммунной защиты, стимуляция гуморальных факторов иммунитета, дефицит фагоцитарных компонентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, иммунитет, дети

Адрес для переписки:

Супрун Евгений Николаевич
ассистент кафедры детских болезней
педиатрического факультета
Дальневосточного государственного
медицинского университета,
врач-аллерголог института охраны
материнства и детства
680021, Россия, г. Хабаровск, ул. Се-
рышева, 74-49.
Тел.: 8 (4212) 25-76-85.
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

Авторы:

Ефименко М.В. — к.м.н., старший научный сотрудник группы
эндокринологии и иммунологии клинко-диагностической
лаборатории, заведующая лабораторией комплексных методов
исследования, Хабаровский филиал ФГБУ «Дальневосточный
научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского
Отделения РАМН — Научно-исследовательский Институт
Охраны материнства и детства, г. Хабаровск

Самсонова М.И. — д.м.н., научный сотрудник лаборатории
мониторинга состояния здоровья детей и медико-экологических
исследований Якутского научного центра комплексных
медицинских проблем СО РАМН, г. Якутск

Супрун Е.Н. — ассистент кафедры детских болезней
педиатрического факультета, Хабаровский филиал ФГБУ
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии
дыхания» Сибирского Отделения РАМН, врач-аллерголог
Института охраны материнства и детства, г. Хабаровск

Бурцева Т.Е. — д.м.н., заместитель директора по научной
работе Якутского научного центра комплексных медицинских
проблем СО РАМН, г. Якутск

Николаева Л.Е. — лаборант лаборатории мониторинга
состояния здоровья детей и медико-экологических исследований
Якутского научного центра комплексных медицинских проблем
СО РАМН, г. Якутск

Козлов В.К. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой детских
болезней педиатрического факультета, Хабаровский филиал
ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии
дыхания» Сибирского Отделения РАМН, директор Института
охраны материнства и детства, г. Хабаровск

Поступила 04.02.2013

Отправлена на доработку 14.02.2013

Принята к печати 04.03.2013

IMMUNE STATE OF THE CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA FROM THE AMUR RIVER AND YAKUTIA REGIONS

**Efimenko M.V.^a, Samsonova M.I.^b, Suprun E.N.^a,
Burtseva T.E.^b, Nikolaeva L.E.^b, Kozlov V.K.^a**

^a Far Eastern State Medical University, Khabarovsk Branch, Far Eastern Center of Respiratory Physiology and Pathology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Research Institute of Mother and Child Care, Khabarovsk, Russian Federation

^b Yakut Research Centre of Complex Medical Problems, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Yakutsk, Russian Federation

Abstract. This work presents data on immune state of children with bronchial asthma living under environmental conditions of the Yakutia and Amur river regions. We examined immune functions of blood cells in 102 children with allergic diseases (bronchial asthma). Certain geographical and ecological conditions provide some specific change of immune system (immune deficiency) in the children with allergy. We have shown that the children with bronchial asthma exhibited immunological shifts in Th1/Th2 mechanism of immune responses, enhancement of humoral immune factors and deficiency of the phagocyte components. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 4, pp 383-388)

Keywords: bronchial asthma, immunity, children

Address for correspondence:

Suprun Evgeniy N.
Assistant Professor, Department of
Pediatrics, Faculty of Pediatrics,
Far Eastern State Medical
University, Khabarovsk Branch,
Far Eastern Center of Respiratory
Physiology and Pathology,
Allergologist, Research Institute of
Mother and Child Care
680021, Russian Federation,
Khabarovsk, Serysheva str., 74-
49.
Phone: 7 (4212) 25-76-85.
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

Authors:

Efimenko M.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Endocrinology and Immunology Diagnostic, Chief, Laboratory of Integrated Research, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk Branch, Far Eastern Center of Respiratory Physiology and Pathology, RAMS, Siberian Branch, Research Institute of Mother and Child Care, Khabarovsk

Samsonova M.I., PhD, MD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Monitoring the Health Status of Children and Medical and Environmental Research, Yakut Research Centre of Complex Medical Problems, RAMS, Siberian Branch, Yakutsk

Suprun E.N., Assistant Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk Branch, Far Eastern Center of Respiratory Physiology and Pathology, RAMS, Siberian Branch, Allergologist, Research Institute of Mother and Child Care, Khabarovsk

Burtseva T.E., PhD, MD (Medicine), Deputy Director for Science, Yakut Research Centre of Complex Medical Problems, RAMS, Siberian Branch, Yakutsk

Nikolaeva L.E., Technician, Laboratory of Monitoring the Health Status of Children and Medical and Environmental Research, Yakut Research Centre of Complex Medical Problems, RAMS, Siberian Branch, Yakutsk

Kozlov V.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Chief, Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk Branch, Far Eastern Center of Respiratory Physiology and Pathology, RAMS, Siberian Branch, Director of Research Institute of Mother and Child Care, Khabarovsk

Received 04.02.2013
Revision received 14.02.2013
Accepted 04.03.2013

Для современной клинической аллергологии и иммунологии детского возраста проблема изучения клинико-эпидемиологических и региональных аспектов аллергических заболеваний является весьма актуальной.

Бронхиальная астма (БА) принадлежит к числу наиболее распространенных аллергических заболеваний, а за последние годы отмечается значительный рост ее частоты, раннее начало и более тяжелое течение [1, 2]. В Хабаровском крае заболеваемость БА ниже общероссийской, однако, также доминирует неуклонный рост патологии, подтвержденный данными медицинского информационно-аналитического центра Хабаровского края, за 5 лет она увеличилась на 22,7%. В Республике Саха (Якутия) заболеваемость БА за 5 лет выросла на 31% и составила в 2010 году 7,6‰ среди детского населения, а у подростков составила 7,7‰.

В детском возрасте основным и определяющим является иммунологический механизм развития заболевания [3, 5], поэтому большой интерес представляет изучение как эндогенных, так и экзогенных факторов, влияющих на иммунный статус больных, страдающих бронхиальной астмой [6, 7]. Причины развития иммунопатологий и роста аллергических заболеваний весьма многочисленны и разнообразны. Социальные, климатические, эколого-географические условия проживания создают условия для частых вирусных инфекций, постоянного контакта с irritантами, аллергенами, прямо влияющими на иммунную систему [8-15].

Материалы и методы

Обследовано 102 больных, страдающих БА, в возрасте от 7 до 17 лет, проживающих в Хабаровске и Якутске. В Хабаровске обследовано 62 ребенка, средний возраст детей — 11,4 года: 27 девочек (43,5%) и 35 мальчиков (56,5%). В Якутске обследовано 40 человек, средний возраст — 12,5 лет: 24 мальчика (60%), 16 девочек (40%). У 41,4% детей была легкая степень бронхиальной астмы, у 46,6% — средняя и у 12% — тяжелая. У 18 пациентов (17,6%) астма протекала на фоне аллергического ринита, у 4 человек (3,9%) — на фоне atopического дерматита. Группу сравнения составили практически здоровые дети, не имеющие на момент обследования и в предшествующие два месяца острых заболеваний и обострений хронической патологии, в возрасте от 7 до 17 лет: 45 человек в Хабаровске и 30 человек в Якутске.

Материалом для иммунологического исследования служила кубитальная кровь. Исследование лимфоидных популяций осуществляли на цитометре FACSCalibur “Becton Dickinson” согласно протоколу исследований на базе НИИ ОМид (г. Хабаровск). Панель моноклональных антител (“BD”) состояла из 7 параметров: CD3⁺/CD45⁺

(зрелые Т-лимфоциты), CD19⁺/CD45⁺ (зрелые В-лимфоциты), CD3⁺/CD4⁺/CD45⁺ (Т-хелперы/индукторы), CD3⁺/CD8⁺/CD45⁺ (Т-супрессоры/цитотоксические), CD3⁺/CD25⁺ (маркер лимфоцитарной активации), CD(16⁺56)/CD45⁺ (натуральные киллеры), CD3⁺/HLA-DR⁺ (активированные Т- и В-лимфоциты).

Показатели активности нейтрофилов изучали в спонтанном и стимулированном тестах фагоцитарной активности с частицами латекса и в тестах восстановления НСТ в формазан («ФАН-тест», «НСТ-тест», «Реакомплекс», г. Чита).

При статистическом анализе результатов исследования использовались стандартные методы вариативной статистики с применением пакета статистических программ: «STATISTICA» для «Windows» (версия 6.0). В настоящей работе все значения представлены в виде: $M \pm m$ — средней \pm «стандартная ошибка средней» (SD/\sqrt{n}) = SEM (Standard Error Means), где n — объем выборки). Проверку статистической гипотезы равенства групповых средних проводили по t -критерию Стьюдента (двухвыборочный t -критерий). При описании достоверности результатов статистического анализа было использовано выражение « $p < 0,05$ ».

Результаты и обсуждение

Состояние иммунитета подростков (табл. 1) группы сравнения (ГС), проживающих на территории Якутска, характеризуется незначительным относительным лимфоцитозом ($41,39\% \pm 2,7$), некоторым снижением относительного уровня Т-клеточных субпопуляций, высокой спонтанной активностью НСТ-теста и снижением стимулированного фагоцитарного ответа в сравнении с нормативными значениями, характеризующими иммунологическую резистентность детей и подростков различных регионов России.

У больных БА (табл. 1) по сравнению с группой сравнения обнаружено достоверное повышение общего количества Т-лимфоцитов ($CD3^+/CD45^+$ — до $69,2\% \pm 0,96$), Т-хелперов ($CD4^+/CD3^+/CD45^+$ — до $35,6\% \pm 1,05$ и $768,8 \pm 62,48 \times 10^3$ кл/мкл), активированных Т- и В-лимфоцитов ($CD25^+/CD45^+$ — до $15,35\% \pm 2,02$), фагоцитарного числа стимулированных нейтрофилов.

При сравнительной оценке иммунного статуса подростков с БА из Хабаровска и Якутска выявлено достоверное снижение в абсолютных величинах уровней Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, натуральных киллеров у подростков Якутска, причем уровень общих Т-лимфоцитов снижен преимущественно за счет клеток Т-хелперной линии дифференцировки в сравнении с показателем подростков г. Хабаровска. Процентное содержание Т-лимфоцитов ($CD3^+/CD45^+$) и $CD8^+/CD45^+$ клеток у подростков-якутян с БА достоверно выше в сравнении

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА ПОДРОСТКОВ С БА ЯКУТИИ ($M \pm m$)

Показатель	ГС n = 30	БА n = 40
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	5,69 \pm 0,35	5,34 \pm 0,23
Лимфоциты, %	41,39 \pm 2,70	40,38 \pm 2,55
Лимфоциты, $\times 10^3$ кл/мкл	1762,74 \pm 246,53	2130,85 \pm 151,22
CD3 ⁺ /CD45 ⁺ , %	63,75 \pm 1,55	69,20 \pm 0,96*
CD3 ⁺ /CD45 ⁺ , $\times 10^3$ кл/мкл	1152,36 \pm 165,22	1495,10 \pm 114,81
CD19 ⁺ /CD45 ⁺ , %	14,96 \pm 1,15	15,13 \pm 0,71
CD19 ⁺ /CD45 ⁺ , $\times 10^3$ кл/мкл	249,72 \pm 42,22	307,13 \pm 22,72
CD4 ⁺ /CD3 ⁺ /CD45 ⁺ , %	31,86 \pm 1,16	35,60 \pm 1,05*
CD4 ⁺ /CD3 ⁺ /CD45 ⁺ , $\times 10^3$ кл/мкл	558,77 \pm 83,34	768,80 \pm 62,48*
CD8 ⁺ /CD3 ⁺ /CD45 ⁺ , %	24,64 \pm 1,26	27,38 \pm 0,89
CD8 ⁺ /CD3 ⁺ /CD45 ⁺ , $\times 10^3$ кл/мкл	450,92 \pm 65,75	600,95 \pm 50,41
CD(56+16) ⁺ /CD45 ⁺ , %	5,82 \pm 0,84	5,43 \pm 0,52
CD(56+16) ⁺ /CD45 ⁺ , $\times 10^3$ кл/мкл	88,90 \pm 18,99	118,50 \pm 13,59
CD25 ⁺ /CD45 ⁺ , %	10,05 \pm 1,02	15,35 \pm 2,02*
CD25 ⁺ /CD45 ⁺ , $\times 10^3$ кл/мкл	150,14 \pm 23,3	312,65 \pm 6,98*
HLA-DR ⁺ /CD45 ⁺ , %	12,48 \pm 1,02	9,90 \pm 0,98
HLA-DR ⁺ /CD45 ⁺ , $\times 10^3$ кл/мкл	228,86 \pm 42,3	187,61 \pm 11,2
ИРИ	1,42 \pm 0,12	1,36 \pm 0,07
НСТ сп., усл. ед.	52,10 \pm 3,84	53,30 \pm 2,73
НСТ ст., усл. ед.	60,90 \pm 4,01	48,95 \pm 2,61*
ФЧ сп., ед.	9,32 \pm 1,03	10,85 \pm 0,48
ФЧ ст., ед.	9,81 \pm 1,14	14,53 \pm 0,68*
ФАН сп., %	55,80 \pm 3,73	55,45 \pm 2,54
ФАН ст., %	61,45 \pm 3,30	63,23 \pm 2,18

Примечание. * – отличие от показателей группы сравнения ($p < 0,05$).

с показателями подростков г. Хабаровска. Активность микробицидной системы иммунитета подростков Якутска, оцениваемых в тестах НСТ, выше в 2 раза показателей подростков из Хабаровска, а резервные возможности клеток моноцитарно-макрофагального ряда при стимуляции (стимулированные тесты ФАН) реализуются значительно хуже. Таким образом, особенностями клеточного иммунитета подростков Якутии являются угнетение иммунной реактивности, а также диссонанс высокого уровня обменных энергетических процессов в клетках макрофагального ряда и низкая фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови.

Развитие обострения хронического аллергического процесса (БА) у подростков г. Хабаровска сопровождается нарастающим лимфоцитозом, на фоне которого количество CD3⁺/CD45⁺ клеток снижается за счет уровня CD4⁺/CD45⁺ лимфоцитов. Определена достоверная отрицательная корреляция ($r_{ji} = -0,82$) числа обострений БА со значениями CD8-позитивных лимфоцитов. Установлено повышение активности гуморального иммунитета у подростков с обострением аллергического процесса – выявлен подъем уровня CD19⁺/CD45⁺ лимфоцитов и повышение сывороточной концентрации IgM.

Выявленные изменения, согласно данным литературы, свидетельствуют о недостаточности Т-хелперов-1 (Th1), что приводит к снижению синтеза IFN γ . Преимущество субпопуляций Т-хелперов-2 (Th2), которые отвечают за дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и снижение физиологического ингибирующего действия IFN γ и IL-4 на синтез IgE, приводит к гиперпродукции IgE [1, 4, 5, 10, 11].

Активность работы неспецифического звена иммунологической защиты возрастает (НСТ-тест), но при этом уровень активности внутриклеточных факторов защиты существенно снижен.

У подростков Якутска при обострении бронхолегочного процесса отмечается обратная реакция клеточной реактивности иммунной системы: рост уровня CD3⁺/CD45⁺ лимфоцитов, преимущественно за счет повышения уровня CD4⁺ лимфоцитов. Реакция неспецифического звена имеет обратную направленность по сравнению с подростками-хабаровчанами: активность в тестах НСТ при стимуляции падает, но при этом отмечается рост ФЧ в стимулированных тестах. Характерной отличительной особенностью иммунного статуса у подростков двух сравниваемых групп является то, что у якутян все показатели клеточного звена, за исключением уровня CD8⁺ лимфоцитов, достоверно ниже аналогичных по-

казателей хабаровчан, а реакция неспецифического звена иммунитета (фагоцитарное звено) имеет четко выраженную разнонаправленность.

Таким образом, не выявлено региональных отличий зависимости течения бронхиальной астмы от пола ребенка и определены одинаковые тенденции динамики иммунологических нарушений

для подростков с БА г. Хабаровска и г. Якутска: снижение экспрессии рецепторов кластерной дифференцировки, повышение активности гуморального иммунитета, рост индекса активации нейтрофилов одновременно со снижением фагоцитарной активности клеток макрофагального ряда.

Список литературы

1. Булгакова В.А. Клиническое значение изучения маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при atopической бронхиальной астме у детей // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 2. — С. 12-18.
2. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам всероссийской диспансеризации 2002 г.). — М.: Медицина, 2003. — 96 с.
3. Козлов В.А., Сенникова Ю.А., Андрейчикова Е.А. Состояние системного иммунитета у больных аллергической бронхиальной астмой республики Хакасии // Медицинская иммунология. — 2009. — № 2-3. — С. 273-278.
4. Мизерницкий Ю.Л. Значение экологических факторов при бронхиальной астме у детей // Пульмонология. — 2002. — № 1. — С. 56-62.
5. Надирова З.С. Бронхиальная астма на юге Дагестана — распространенность, экологические факторы риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Махачкала, 2010. — 21 с.
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». — М.: Медицина, 2008. — 108 с.
7. Терлецкая Р.Н., Модестов А.А., Торшхоева Р.М., Дыбунова Е.Л. Распространенность аллергических заболеваний у детей, проживающих в различных эколого-географических условиях // Вопросы современной педиатрии. — 2007. — № 4. — С. 12-16.

Ссылки 8-10 см. в References (стр. 387). See References for numbers 8-10 at p. 387.

References

1. Bulgakova V.A. Klinicheskoe znachenie izucheniya markerov aktivatsii i apoptoza immunokompetentnykh kletok pri atopicheskoy bronkhial'noy astme u detey [The clinical significance of activation markers and apoptosis of immune cells in atopical asthma in children]. *Pediatriya — Pediatrics*, 2009, vol. 87, no. 2, pp. 12-18.
2. Doklad o sostoyanii zdorov'ya detey v Rossiyskoy Federatsii (po itogam vs Rossiyskoy dispanserizatsii 2002 goda) [Report on the health of children in the Russian Federation (on the basis of clinical examination of the All-Russia 2002)]. *Moscow, Medicine*, 2003. 96 p.
3. Kozlov V.A., Sennikova Yu.A., Andreychikova E.A. Sostoyanie sistemno-go immuniteta u bol'nykh allergicheskoy bronkhial'noy astmoy respubliki Hakasii [State of systemic immunity in patients with allergic asthma republic of Khakassia]. *Meditinskaya immunologiya — Medical Immunology*, 2009, no. 2-3, pp. 273-278.
4. Mizernitskiy Yu.L. Znachenie ekologicheskikh faktorov pri bronkhial'noy astme u detey [Importance of environmental factors in bronchial asthma in children]. *Pul'monologiya — Pulmonology*, 2002, no. 1, pp. 56-62.
5. Nadirova Z.S. Bronkhial'naya astma na yuge Dagestana — rasprostranion-nost', ekologicheskie faktory riska. Avtoref. diss. kand. med. nauk [Asthma in southern Dagestan — the prevalence of, environmental risk factors. Autoref. Cand. med. sci. diss.]. *Makhachkala*, 2010. 21 p.
6. Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika" [National Program "Bronchial asthma in children. Strategy treatment and prevention"]. *Moscow, Medicine*, 2008. 108 p.
7. Terletskaia R.N., Modestov A.A., Torshkhoeva P.M. Dybunova E.L. Rasprostranennost' allergicheskikh zabolevaniy u detey, prozhivayushchikh v razlichnykh ekologo-geograficheskikh usloviyakh [Prevalence of allergic diseases in children living in different ecological and geographical conditions of questions of lies]. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Modern Pediatrics*, 2007, no. 4, pp. 12-16.
8. D'Amato G. Urban air pollution and plant-derived respiratory allergy. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, vol. 30, pp. 628-636.
9. Ferrence R., Ashley M.J. Protecting children from passive smoking. *BMJ*, 2000, vol. 321, pp. 310-311.
10. Mirray C.S., Poletti G., Kebabze T. Morris J., Woodcock A.A., Johnston S., Custovic A. Study of modifiable risk factors for asthma exaserbetions: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions of children. *Thorax*, 2006, vol. 61, pp. 376-382.