

МІКРОБІОЛОГІЯ, ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЯ, ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ

УДК 616.248-053.2/. 5:612.017

DOI: 10.26565/2617-409X-2018-1-09

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В. Г. Чернуский, Н. Н. Попов, О. Л. Говаленкова, А. В. Летяго, В. Л. Кашина-Ярмак,
Т. В. Евдокимова.

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Харьков

В работе была исследована роль неспецифических факторов иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы (БА) у детей при разных клинических формах и степенях тяжести ее течения. Проведено обследование 228 детей, больных БА в возрасте от 5 до 14 лет. Оценивали титр комплемента (C_0) в сыворотке крови, компоненты комплемента C_2 и C_{3a} , белковый компонент сыворотки крови пропердин, циркулирующие иммунные комплексы, уровень общего сывороточного IgE. Статистическую обработку проводили с помощью t-критерия Стьюдента. В результате проведенного исследования установлено, что у больных с неаллергической формой БА наибольшее повышение отклонений от норматива отмечено в отношении циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ($t = 16,74$). Второе ранговое место занимает повышенное содержание C_{3a} ($t=8,21$), далее в порядке снижения - IgE ($t=4,55$) → C_0 ($t=1,89$). Рейтинговое нормирование степени отклонения от норматива показателей неспецифического иммунитета у больных с атопической формой БА показало, что в отличие от больных с неаллергической формой БА главная патогенетическая роль принадлежит реакиновой гиперчувствительности (IgE; $t = 17,39$). Значение иммунокомплексной гиперсенсibilизации при атопической форме БА находится на втором ранговом месте. У детей, больных смешанной формой БА, выявлен промежуточный патогенетический вариант, который заключался в примерно равной активности как иммунокомплексных, так и реакиновых реакций с некоторой доминантой первых: ЦИК ($t = 13,66$) → IgE ($t = 11,19$). Таким образом, выявлено, что в патогенезе БА у детей участвует иммунокомплексный иммунологический механизм (III тип по Геллу-Кумбсу), усиливающий иммуноспецифические реакции, усугубляя тяжесть течения заболевания. В сыворотке крови детей, больных БА, имеет место снижение белкового компонента – пропердина, который потребляется на активацию альтернативного (пропердинового) пути комплемента через C_{3a} , а так же неспецифические иммунологические механизмы способны стимулировать и поддерживать хроническое аллергическое воспаление в бронхолегочной системе у детей, больных БА.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, система комплемента, циркулирующие иммунные комплексы

Введение

Одной из актуальных проблем современной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии является бронхиальная астма (БА) у детей [1, 2]. Это связано как с ростом заболеваемости и более тяжелым его течением, так и учащением летальных исходов во время астматического статуса. Большинство исследователей относит БА к аллергическим заболеваниям, в основе которых, как правило, лежат иммунологические механизмы. Сущность их при БА остается до сих пор предметом исследований. Простая реакция антиген-антитело не отражает все сложности формирования ответа иммунной системы на антигенный раздражитель при различных клинических вариантах БА у детей [3, 4]. Ответ организма на различные антигены определяется иммунной системой, основное звено которой включает взаимодействие трех типов клеток: Т- и В-лимфоцитов и макрофагов. Ответ иммунной системы проявляется развитием клеточных и гуморальных реакций не совсем правильно, т.к. иммунный ответ – это единый процесс, включающий различные клеточные элементы в зависимости от вида антигена, с обязательным участием как специфических антител, так и других гуморальных факторов (цитокины, комплемент, медиаторы и др.). В клеточных реакциях принимают участие и постоянно взаимодействуют различные виды клеточных форм, как циркулирующих в крови и лимфе (лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, тромбоциты и др.), так и фиксированных – эндотелий, эпителий, фибробласты и др. Все эти взаимодействующие клеточные элементы могут быть признаны иммунокомпетентными. Их степень участия определяется видом антигена, путем поступления в организм, кратностью и длительностью его воздействия на клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы [5]. Многочисленные исследования, посвященные изучению патогенеза БА, значительно расширили представление об этой патологии. Но на современном развитии проблемы еще не в полной мере отражены вопросы неспецифической резистентности и их роли в развитии и тяжести течения БА у детей [2].

Целью работы было оценить роль неспецифических факторов иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы у детей при разных клинических формах и степенях тяжести ее течения.

Материалы и методы

Проведено обследование 228 детей, больных БА в возрасте от 5 до 14 лет, из них девочки составили 74 (32,5%) мальчики – 154 (67,5%). Группу сравнения составили 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет. Диагноз заболевания устанавливали согласно с классификацией принятой съездом педиатров и утверждены приказом МЗ Украины № 04.01.12-8-1178 от 14.12.2009 и МКБ-10. Титр комплемента (C_0) в сыворотке крови с учетом 50% гемолиза определяли по Л.С. Резниковой, компоненты комплемента C_2 и C_{3a} - методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, белковый компонент сыворотки крови пропердин по Pillemer в модификации А.В. Машкова и З.М. Михайловой [4]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом преципитации в 3,75%-ном растворе полиэтиленгликоле по Haskova (1978). Уровень общего сывороточного IgE определяли с помощью иммуноферментного анализатора с использованием тест-системы фирмы «Labodia» (Швейцария). Полученные данные статистически обработали с использованием t-критерия Стьюдента. Нормальность выборки вариационных рядов оценивали методом Г.Ф. Лакина (1990).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех у 228 обследованных детей с различными формами БА в периоде обострения существенно повышались фракции системы комплемента (C_1 , C_2 , C_{3a}), что приводило к образованию ЦИК, количество которых превышало нормативные показатели в зависимости от формы и тяжести течения заболевания. У больных с неаллергической формой БА наибольшее

повышение отклонений от норматива отмечено в отношении ЦИК ($t = 16,74$). Второе ранговое место занимает повышенное содержание C_{3a} ($t=8,21$), далее в порядке снижения - IgE ($t=4,55$) → C_0 ($t=1,89$). Последний показатель не выявил достоверных отличий от норматива. Следовательно, рейтинговое нормирование позволило выявить доминирующее патогенетическое звено у детей с неаллергической формой БА. Этим звеном оказался иммунокомплексный процесс и альтернативный путь активации системы комплемента C_{3a} , являющийся анафилактином, который стимулирует высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, цитокинов сенсibilизированных Т-лимфоцитов и запускает реакции гиперчувствительности замедленного типа. Альтернативный путь активации системы комплемента реализуется через белковый компонент сыворотки крови – пропердин.

Рейтинговое нормирование степени отклонения от норматива показателей неспецифического иммунитета у больных с атопической формой БА показало, что в отличие от больных с неаллергической формой БА главная патогенетическая роль принадлежит реакиновой гиперчувствительности (IgE; $t = 17,39$). Значение иммунокомплексной гиперсенсibilизации при атопической форме БА находится на втором ранговом месте. В этом плане иерархическая цепочка выглядит следующим образом: IgE ($t=17,39$) → ЦИК ($t = 14,43$) → C_{3a} ($t = 11,85$) → C_0 ($t = 3,82$) (таблица 1). У детей, больных смешанной формой БА, выявлен промежуточный патогенетический вариант, который заключался в примерно равной активности как иммунокомплексных, так и реакиновых реакций с некоторой доминантой первых: ЦИК ($t = 13,66$) → IgE ($t = 11,19$). Затем в порядке иерархии следуют C_{3a} ($t = 8,84$) → C_0 ($t = 1,49$). Использование средних значений t-критерия по всей совокупности признаков позволяет провести комплексную оценку степени отклонения от норматива неспецифического иммунитета в целом. Значительные отклонения от норматива неспецифического иммунитета имеют место во всех исследуемых группах. При этом для всех клинических форм БА отмечена зависимость степени нарушения неспецифического иммунитета от тяжести заболевания. Особенно ярко это проявляется при неаллергической и смешанной формах БА.

Иммунологические показатели у обследованных детей в периоде обострения в зависимости от тяжести течения БА (M±m)

Клинические формы БА	Тяжесть течения БА	Количество во больных	С _{общ} (N 55,4±3,2), гем.ед	С _{за} (N 72,5±2,49), гем.ед	ЦИК (N 30,2±2,3), ед.опт. плот.	IgE (N 53,34±3,19), КЕ/Л	Пропердин, (N 3,87±0,54), усл.ед.
Неаллергическая (n = 82)	Легкая	28	51,42±2,06 E _x =0,37	112,00±6,15* E _x =0,66	161,71±7,14* E _x =0,72	65,87±3,21* E _x =0,53	2,8±0,26 E _x =0,33
	Среднетяжелая	30	48,70±1,62 E _x =0,46	117,82±8,13* E _x =0,52	190,20±10,46 ^{#*} E _x =0,63	79,8±4,12 ^{#*} E _x =0,45	2,4±0,19 E _x =0,22
	Тяжелая	24	45,90±1,24* E _x =0,54	226,92±11,27 ^{&*} E _x =0,62	223,1±10,62 ^{&*} E _x =0,49	103,8±8,14 ^{&*} E _x =0,50	2,1±0,16 E _x =0,27
Смешанная (n = 70)	Легкая	24	72,25±4,13 ^{#*} E _x =-0,48	108,75±8,12* E _x =-0,52	118,25±9,16* E _x =-0,73	118,5±7,94* E _x =-0,62	3,3±0,27 E _x =-0,35
	Среднетяжелая	22	67,40±2,04* E _x =-0,71	179,91±8,76 ^{#*} E _x =-0,67	129,33±7,68 ^{#*} E _x =-0,59	150,66±6,43 ^{#*} E _x =-0,48	3,0±0,25 E _x =-0,31
	Тяжелая	24	61,25±3,16 E _x =-0,65	183,00±10,25 ^{#*} E _x =-0,54	148,60±11,12 ^{#*} E _x =-0,48	179,32±9,67 ^{&*} E _x =-0,68	2,7±0,22 E _x =-0,21
Атопическая (n = 76)	Легкая	30	88,43±4,32* E _x =-0,27	207,33±11,13* E _x =-0,38	158,83±8,84* E _x =-0,55	248,50±12,18* E _x =-0,61	3,0±0,24 E _x =-0,16
	Среднетяжелая	24	77,76±4,15 ^{#*} E _x =-0,34	205,70±11,03* E _x =-0,48	190,58±10,27 ^{#*} E _x =-0,60	289,17±12,24 ^{#*} E _x =-0,57	2,6±0,23 E _x =-0,18
	Тяжелая	22	60,20±3,11 E _x =-0,27	197,7±10,25* E _x =-0,34	201,33±12,09 ^{#*} E _x =-0,42	299,20±13,15 ^{#*} E _x =-0,59	2,2±0,21 E _x =-0,23
Здоровые (n = 25)		-	55,4±3,2	72,5±2,49	30,2±2,3	53,34±3,19	3,87±0,54

Примечания:

1. (p<0,05) * - по сравнению с нормативными показателями; # – по сравнению с легкой и среднетяжелой степенью тяжести течения БА.
2. E_x – показатель нормальности распределения выборки (E_x=0).

Таким образом, полученные данные подтверждают участие в патогенезе БА у детей иммунокомплексного механизма (III тип по Геллу-Кумбсу). Экзогенные и эндогенные антигены (аллергены) при БА участвуют в образовании иммунных комплексов. Иммунный комплекс может образовываться местно в тканях бронхолегочной системы либо в кровотоке (ЦИК), что в значительной мере определяется при различных путях поступления и в зависимости от места образования антигенов (аллергенов). Свойства ЦИК определяются химическим составом и соотношением молекул антигена и антитела, их классом или подклассом. Крупномолекулярные ЦИК, образованные в избытке антител, быстро удаляются из кровотока фагоцитарной системой, так же как ЦИК небольшой величины (10-11S). Небольшие комплексы, образованные в большом избытке антигена, так же, как и комплексы, образованные одновалентным антигеном, циркулируют длительное время и обладают слабой повреждающей активностью относительно клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы. Наибольшее действие на клеточные структуры оказывают ЦИК, образованные в небольшом избытке антигена, с константой седиментации (18-19S). Существенным фактором, усиливающим повреждающее действие ЦИК, является иммунокомплексное поражение сосудов из-за увеличения сосудистой проницаемости. За увеличенную сосудистую проницаемость ответственна C₂-фракция комплемента, нарастающая от лёгкой степени тяжести течения к тяжёлой БА у детей.

При классическом пути активация системы комплемента C₂-фракция вызывает активацию кининов и тем самым увеличивает сосудистую проницаемость, а также стимулирует выделение из тучных клеток и базофилов крови биологически активных веществ (гистамина, брадикинина, хемоаттрактантов). В цепи трансформации факторов системы комплемента, возникающей при его активации, образуется C_{3a}-компонент. На этом компоненте прекращается классический путь активации системы комплемента (иммунным комплексом). При участии сывороточного белка пропердина, активирующего C_{3a}, происходит переключение активации каскада компонентов комплемента по альтернативному (пропердиновому) пути. C_{3a}-компонент является мощным анафилотоксином, который усиливает хемотаксис эффекторных клеток, высвобождение гистамина, серотонина, кининов, интерферонов (ИНФ- α , ИНФ- γ), лизосомальных ферментов. Следовательно, каждый из путей активации системы комплемента является фактором, усиливающим то или иное звено воспалительной реакции. Поэтому роль компонентов системы комплемента в развитии патогенеза БА у детей заключается в стимуляции развития и поддержания хронического воспаления в бронхолегочной системе и усиливает иммуноспецифические реакции при БА у детей.

Выводы

1. В патогенезе бронхиальной астмы у детей участвует иммунокомплексный иммунологический механизм (III тип по Геллу-Кумбсу), усиливающий иммуноспецифические реакции, усугубляя тяжесть течения заболевания.
2. В сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, имеет место снижение белкового компонента – пропердина, который потребляется на активацию альтернативного (пропердинового) пути комплемента через C_{3a}.
3. Неспецифические иммунологические механизмы способны стимулировать и поддерживать хроническое аллергическое воспаление в бронхолегочной системе у детей, больных бронхиальной астмой.

Литература

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Современный доклад Национального института сердца, легких, крови (США) и ВОЗ // Пульмонология (приложение). – 1996. – № 3. – 165 с.
2. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Дранник Г. Н. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 603 с.
3. Каганов С. Ю. Респираторные аллергии у детей / Каганов С. Ю. – Л.: Медицина, 1980. – 150 с.
4. Бережная Н. М. Нарушение различных уровней иммунологической регуляции при atopической бронхиальной астмы / Н. М. Бережная, С. А. Котова, О. Б. Белова // Астма. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 99-106.
5. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление / Маянский Д. Н. – М.: Медицина, 1991. – 271 с.

НЕСПЕЦИФІЧНІ ФАКТОРИ ІМУНІТЕТУ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

**В. Г. Чернуський, М. М. Попов, О. Л. Говаленкова, Г. В. Летяго,
В. Л. Кашіна-Ярмак, Т. В. Євдокимова.**

У роботі було досліджено роль неспецифічних факторів імунітету в патогенезі бронхіальної астми (БА) у дітей при різних клінічних формах і ступенях тяжкості її перебігу. Проведено обстеження 228 дітей, хворих на бронхіальну астму у віці від 5 до 14 років. Оцінювалися титр комплементу (C_0) в сироватці крові, компоненти комплементу C_2 і C_{3a} , білковий компонент сироватки крові пропердин, циркулюючі імунні комплекси, рівень загального сироваткового IgE. Статистичну обробку проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента. В результаті проведеного дослідження встановлено, що у хворих з неалергічною формою БА найбільше підвищення відхилень від нормативу відзначено щодо циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) ($t = 16,74$). Друге рангове місце займає підвищений вміст C_{3a} ($t = 8,21$), далі в порядку зниження - IgE ($t = 4,55$) → C_0 ($t = 1,89$). Рейтингове нормування ступеня відхилення від нормативу показників неспецифічного імунітету у хворих з atopічною формою БА показало, що на відміну від хворих з неалергічною формою БА головна патогенетична роль належить реактивній гіперчутливості (IgE; $t = 17,39$). Значення імунотоксичної гіперсенситивізації при atopічній формі БА знаходиться на другому ранговому місці. У дітей, хворих змішаною формою БА, виявлено проміжний патогенетичний варіант, який проявлявся в приблизно рівній активності як імунотоксичних, так і реактивних реакцій з деякою домінантою перших: ЦІК ($t = 13,66$) → IgE ($t = 11,19$). Таким чином, виявлено, що в патогенезі БА у дітей бере участь імунотоксичний імунотоксичний механізм (III тип по Геллу-Кумбсу), що підсилює імуноспецифічні реакції, посилюючи тяжкість перебігу захворювання. У сироватці крові дітей, хворих на БА, має місце зниження пропердину, який споживається на активацію альтернативного (пропердинового) шляху комплементу через C_{3a} , а також неспецифічні імунотоксичні механізми здатні стимулювати та підтримувати хронічне алергічне запалення в бронхолегеневій системі у дітей, хворих на БА.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, система комплементу, циркулюючі імунні комплекси

NON-SPECIFIC FACTORS OF IMMUNITY IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

V. H. Chernuskyi, M. M. Popov, O. L. Hovalenkova, H. V. Letiaho, V. L. Kashina-Yarmak, T. V. Yevdokymova.

The role of nonspecific immunity factors in the pathogenesis of bronchial asthma in children with different clinical forms and degrees of severity of its course has been investigated in the work. A total of 228 children with BA who were aged from 5 to 14 years were examined. We determined the complement titer (C_0) in the serum, components of complement C_2 and C_{3a} , the protein component of blood serum of properdin, and the level of total serum IgE. The data were statistically processed using Student's t-test. In patients with non-allergic form of BA, the greatest increase in deviation from the norm was noted in relation to the circulating immune complexes (CIC) ($t = 16.74$). The second ranking place occupies an increased content of C_{3a} ($t = 8.21$), then in descending order from IgE ($t = 4.55$) to C_0 ($t = 1.89$). Rating of the degree of deviation from the norm of indices of nonspecific immunity in patients with atopic BA has shown that, in contrast to patients with non-allergic form of BA, the main pathogenetic role belongs to reactive hypersensitivity (IgE; $t = 17.39$). The value of immunocomplex hypersensitivity in atopic form of BA is in the second ranked place. In children with mixed BA, an intermediate pathogenetic variant was identified, which consisted in approximately equal activity of both immunocomplex and reactive reactions with a certain dominant of the first: from CIC ($t = 13.66$) to IgE ($t = 11.19$). Thus, the obtained data confirm that in the pathogenesis of bronchial asthma in children is involved immunocomplex immunological mechanism (type III according to Gell-Coombs), which enhances immunospecific reactions, aggravating the severity of the course of the disease. In the blood serum of children with bronchial asthma, there is a decrease in the protein component properdin, which is consumed to activate the alternative (properdin) complement pathway through C_{3a} , nonspecific immunological mechanisms are able to stimulate and maintain chronic allergic inflammation in the bronchopulmonary system in children with bronchial asthma.

Key words: children, bronchial asthma, complement system, circulating immune complexes

=====