

УДК 616.248-053.2/.5:612.017

**В.Г. Чернуский***Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина***РОЛЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ИММУНИТЕТА  
В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

В работе на достаточном фактическом материале показана роль неспецифических факторов иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы у детей при различных её формах и степенях тяжести течения заболевания. Показано, что особая роль принадлежит системе комплемента, циркулирующим иммунным комплексам и интерферонам различных классов, отражающих цитотоксическую активность эффекторных клеток при развитии данной патологии.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, система комплемента, интерфероны, макрофаги.

Одной из актуальных проблем современной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии является бронхиальная астма (БА) у детей [1, 2]. Это связано с ростом заболеваемости и более тяжёлым её течением, 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 до сих пор остаётся предметом исследований. Простая реакция антиген–антитело не отражает всей сложности формирования ответа иммунной системы на антигенный раздражитель при различных клинических вариантах данного заболевания у детей [3, 4].

Ответ организма на различные антигены определяется иммунной системой, основное звено которой включает взаимодействие трёх типов клеток: Т- и В-лимфоцитов и макрофагов. Ответ иммунной системы проявляется развитием клеточных и гуморальных реакций, он включает 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, путём поступления в организм, кратностью и длительностью его воздействия на клеточно-тканевые структуры бронхолёгочной системы [5].

Многочисленные исследования, посвящённые изучению патогенеза БА, значительно расширили представление об этой патологии. Но на современном этапе развития данной проблемы ещё не в полной мере отражены вопросы неспецифической резистентности и их роли в развитии и тяжести течения БА у детей [4].

**Цель работы** – оценить роль неспецифических факторов иммунитета в патогенезе БА у детей при разных клинических формах и степенях тяжести её течения.

**Материал и методы.** Обследовано 228 детей, больных БА, в возрасте от 5 до 14 лет, из них 74 (32,5 %) девочки и 154 (67,5 %) мальчика. Группу сравнения составили 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет. Диагноз заболевания устанавливали согласно классификации, принятой съездом педиатров и утвержденной Приказом МЗ Украины № 04.01.12-8-1178 от 14.12.2009, и МКБ-10. С неаллергической формой было обследовано 82 ребёнка, со смешанной – 70 и с атопической – 76. Титр комплемента (C<sub>0</sub>) в сыворотке крови с учётом

© В.Г. Чернуский, 2013

50%-ного 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 на иммуноферментном анализаторе с использованием тест-системы фирмы «Labodia» (Швейцария). Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента. Нормальность выборки вариационных рядов оценивали методом Г.Ф. Лакина (1990).

**Результаты.** У всех 228 обследованных детей с различными формами БА в периоде обострения существенно повысились фракции системы комплемента ( $C_1, C_2, C_{3a}$ ), что привело к образованию ЦИК, количество которых превышает нормативные показатели и зависит от формы и тяжести течения заболевания (таблица).

Однако выявленные достоверные отличия показателей иммунитета больных детей от нормативных показателей не дают ответа на вопрос: а какова степень отклонения того или иного показателя от норматива? Для решения этого вопроса был использован параметрический t-критерий Стьюдента.

У больных с неаллергической формой БА наибольшее повышение отклонений от норматива отмечено в отношении ЦИК ( $t = 16,74$ ), рис. 1. Второе ранговое место занимает  $C_{3a}$  ( $t = 8,21$ ), далее в порядке снижения – IgE ( $t = 4,55$ ) →  $C_0$  ( $t = 1,89$ ).

Последний показатель не выявил достоверных отличий от нормы (рис. 1). 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  $C_{3a}$ , являющегося анафилатоксином, 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

*Иммунологические показатели у обследованных детей в периоде*

Клинические формы БА	Тяжесть течения БА	Кол-во больных	$C_{общ}$ (N 55,43,2), гем.ед
Неаллергическая (n = 82)	Лёгкая	28	51,42±2,06; $E_x=0,37$
	Среднетяжёлая	30	48,70±1,62; $E_x=0,46$
	Тяжёлая	24	45,90±1,24*; $E_x=0,54$
Смешанная (n = 70)	Лёгкая	24	72,25±4,13 <sup>#</sup> *; $E_x=-0,48$
	Среднетяжёлая	22	67,40±2,04*; $E_x=-0,71$
	Тяжёлая	24	61,25±3,16; $E_x=-0,65$
Атопическая (n = 76)	Лёгкая	30	88,43±4,32*; $E_x=-0,27$
	Среднетяжёлая	24	77,76±4,15 <sup>#</sup> *; $E_x=-0,34$
	Тяжёлая	22	60,20±3,11; $E_x=-0,27$
Здоровые дети (n = 25)		–	55,4±3,2

Примечания: 1. ( $p < 0,05$ ); \* по сравнению с нормативными показателями; # по сравнению с  
2.  $E_x$  – показатель нормальности распределения выборки ( $E_x = 0$ ).

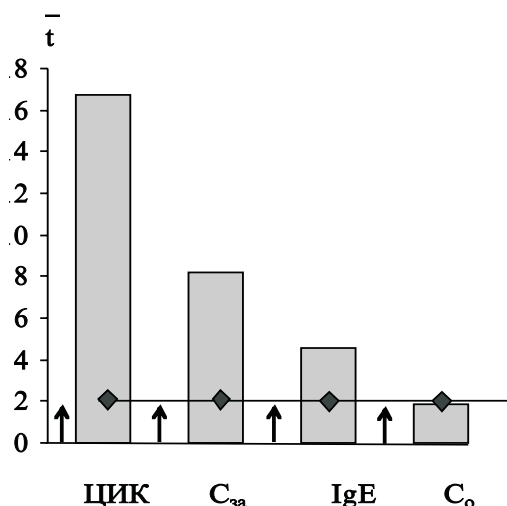


Рис. 1. Рейтинговая оценка степени отклонения от норматива показателей неспецифического иммунитета у больных неаллергической формой бронхиальной астмы.  
↑ – увеличение;  $t = 1,96; p < 0,05$

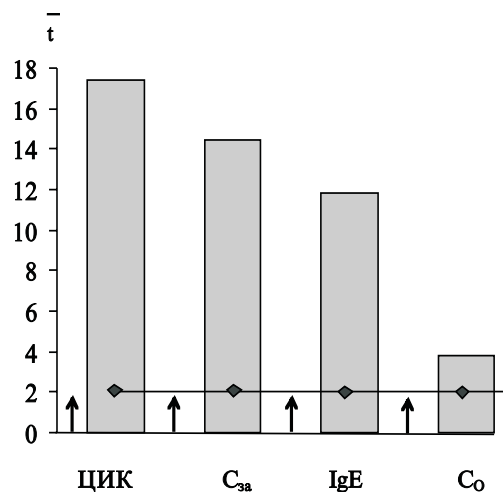


Рис. 2. Рейтинговая оценка степени отклонения от норматива показателей неспецифического иммунитета у больных атопической формой бронхиальной астмы.  
↑ – увеличение;  $t = 1,96; p < 0,05$

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<sub>3a</sub> ( $t = 11,85$ ) → C<sub>0</sub> ( $t = 3,82$ ), рис. 2.

У детей, больных смешанной формой БА, выявлен промежуточный патогенетический вариант, который заключался в примерно равной

активности как иммунокомплексных, так и реактивных реакций с некоторой доминантой первых: ЦИК ( $t = 13,66$ ) → IgE ( $t = 11,19$ ). Затем в порядке иерархии следуют C<sub>3a</sub> ( $t = 8,84$ ) → C<sub>0</sub> ( $t = 1,49$ ), рис. 3.

Использование средних значений t-критерия по всей совокупности признаков позволяет провести комплексную оценку степени откло-

обострения в зависимости от тяжести течения БА ( $M \pm m$ )

C <sub>3a</sub> (N 72,52,49), гем.ед	ЦИК (N 30,22,3), ед.опт. плот.	IgE (N 53,343,19), КЕ/л	Пропердин, (N 3,870,54), усл.ед.
112,00±6,15*; E <sub>x</sub> =0,66	161,71±7,14*; E <sub>x</sub> =0,72	65,87±3,21*; E <sub>x</sub> =0,53	2,80±0,26; E <sub>x</sub> =0,33
117,82±8,13*; E <sub>x</sub> =0,52	190,20±10,46 <sup>#</sup> *; E <sub>x</sub> =0,63	79,80±4,12 <sup>#</sup> *; E <sub>x</sub> =0,45	2,40±0,19; E <sub>x</sub> =0,22
226,92±11,27 <sup>v</sup> *; E <sub>x</sub> =0,62	223,11±0,62 <sup>v</sup> *; E <sub>x</sub> =0,49	103,80±8,14 <sup>v</sup> *; E <sub>x</sub> =0,50	2,10±0,16; E <sub>x</sub> =0,27
108,75±8,12*; E <sub>x</sub> =-0,52	118,25±9,16*; E <sub>x</sub> =-0,73	118,50±7,94*; E <sub>x</sub> =-0,62	3,30±0,27; E <sub>x</sub> =-0,35
179,91±8,76 <sup>#</sup> *; E <sub>x</sub> =-0,67	129,33±7,68 <sup>#</sup> *; E <sub>x</sub> =-0,59	150,66±6,43 <sup>#</sup> *; E <sub>x</sub> =-0,48	3,00±0,25; E <sub>x</sub> =-0,31
183,00±10,25 <sup>#</sup> *; E <sub>x</sub> =-0,54	148,60±11,12 <sup>#</sup> *; E <sub>x</sub> =-0,48	179,32±9,67 <sup>v</sup> *; E <sub>x</sub> =-0,68	2,70±0,22; E <sub>x</sub> =-0,21
207,33±11,13*; E <sub>x</sub> =-0,38	158,83±8,84*; E <sub>x</sub> =-0,55	248,50±12,18*; E <sub>x</sub> =-0,61	3,00±0,24; E <sub>x</sub> =-0,16
205,70±11,03*; E <sub>x</sub> =-0,48	190,58±10,27 <sup>#</sup> *; E <sub>x</sub> =-0,60	289,17±12,24 <sup>#</sup> *; E <sub>x</sub> =-0,57	2,60±0,23; E <sub>x</sub> =-0,18
197,71±0,25*; E <sub>x</sub> =-0,34	201,33±12,09 <sup>#</sup> *; E <sub>x</sub> =-0,42	299,20±13,15 <sup>#</sup> *; E <sub>x</sub> =-0,59	2,20±0,21; E <sub>x</sub> =-0,23
72,50±2,49	30,2±2,3	53,34±3,19	3,87±0,54

лёгкой и <sup>v</sup> среднетяжёлой степени тяжести течения БА.

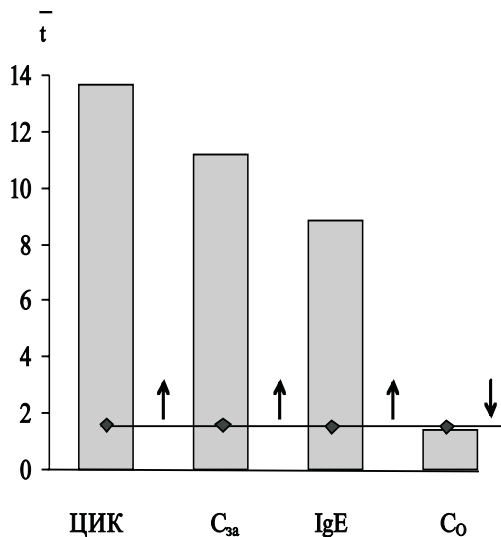


Рис. 3. Рейтинговая оценка степени отклонения от норматива показателей неспецифического иммунитета у больных со смешанной формой бронхиальной астмы. ↑ – увеличение; ↓ – снижение;  $t = 1,96$ ;  $p < 0,05$

нения от норматива неспецифического иммунитета в целом (рис. 4).

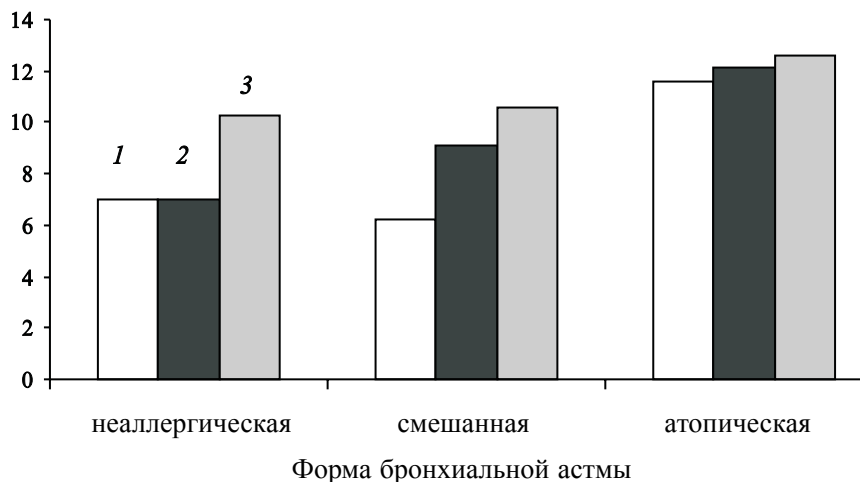


Рис. 4. Комплексная оценка степени отклонений от норматива неспецифического иммунитета в зависимости от формы и степени тяжести: 1 – лёгкая; 2 – среднетяжёлая; 3 – тяжёлая

Как видно из рис. 4, 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.

Так у детей, больных неаллергической формой БА, нарушения неспецифического иммунитета при лёгком течении превышали пороговый уровень достоверности в 3,5 раза ( $t = 6,97$ ), при среднетяжёлом течении – в 3,6 раза ( $t = 7,02$ ), а при тяжёлом – в 5,2 раза ( $t = 10,29$ ).

У детей, больных смешанной формой БА, нарушения неспецифического иммунитета составляли: при лёгком течении  $t = 6,22$ ; при среднетяжёлом –  $t = 9,08$  и при тяжёлом течении  $t = 10,54$ .

У детей, больных атопической формой БА, в отличие от больных с неаллергической и смешанной формами, нарастание нарушений неспецифического иммунитета происходило в незначительной степени, а именно: при лёгком течении  $t = 11,59$ ; при среднетяжёлом –  $t = 12,14$ , при тяжёлом течении  $t = 12,59$ .

Возможно, отсутствие значимой динамики указанных отклонений связано с высоким начальным (при лёгком течении БА) уровнем отклонений неспецифического иммунитета, который при атопической БА превышал таковой у детей, больных неаллергической и смешанной формами БА почти в 2 раза.

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), что соответствует 400 000–500 000 Да. 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), что соответствует молекулярной массе 900 000–1 000 000 Да.

Существенным фактором, усиливающим повреждающее действие ЦИК, является иммунокомплексное поражение сосудов из-за увеличения сосудистой проницаемости. За увеличенную сосудистую проницаемость ответственна  $C_2$ -фракция комплемента, нарастающая от лёгкой степени тяжести течения к тяжёлой БА у детей (таблица).

При классическом пути активации системы комплемента  $C_2$ -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- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ), 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.

### Список литературы

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

**В.Г. Чернуський**

**РОЛЬ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ФАКТОРІВ ІМУНІТЕТУ В ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ**

У роботі на достатньому фактичному матеріалі показана роль неспецифічних факторів імунітету в патогенезі бронхіальної астми у дітей при різних її формах і ступенях тяжкості перебігу захворювання. Показано, що особлива роль належить системі комплементу, циркулюючим імунним комплексам та інтерферонам різних класів, що відображають цитотоксичність ефektorних клітин при розвитку даної патології.

*Ключові слова:* діти, бронхіальна астма, система комплементу, інтерферони, макрофаги.

**V.G. Chernuskiy**

**ROLE OF NONSPECIFIC IMMUNE FACTORS IN PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN**

The role of nonspecific immune factors in pathogenesis of bronchial asthma has been demonstrated in the study enrolling the sufficient number of research subjects. The role of the complement system, circulating immune complexes and different classes of interferons classes, reflecting cytotoxic activity of the effector cells participating in the development of this disease has been highlighted in the article.

*Key words:* children, bronchial asthma, complement system, interferons, macrophages.

*Поступила 10.04.13*