

ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И СТАНДАРТНОЙ ИММУНОГРАММЫ ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОМ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОМ ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Супрун Е. Н.^{1,2}

Супрун С. В.¹

Козлов В. К.¹

Галянт О. И.¹

Евсеева Г. П.¹

¹Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства.

²Дальневосточный государственный медицинский университет

**INDICATORS OF THE CYTOKINE PROFILE AND STANDARD
IMMUNOGRAM IN THE CONTROLLED AND UNCONTROLLED
COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN**

Suprun E. N.^{a,b}

Suprun S.V.^a

Kozlov V. K.^a

Galyant O.I.^a

Evseeva G. P.^a

^a. Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology
of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection,

^b. Far Eastern State Medical University

Резюме

Бронхиальная астма у детей – мультифакториальное заболевание, но в ее основе лежит атопическое воспаление, на которое и направлены основные методы исследования и терапии этой патологии. Однако, если оценивать не только сам факт появления бронхиальной астмы у конкретного пациента, но и более подробно рассматривать ее течение, и особенно возможность достижения контроля над заболеванием, то большое влияние приобретают показатели не только атопического воспаления, но и местного воспаления вообще, что является одной из причин сохраняющегося высокого процента неконтролируемого и частично контролируемого течения бронхиальной астмы у детей.

Цель данной работы – выявление изменений показателей цитокинового статуса и иммунограммы - маркеров риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы.

Обследовано 167 пациентов с бронхиальной астмой которые на основании стандартного клинико-инструментального обследования, согласно критериям клинических рекомендаций были разделены на две группы - контролируемая (70 человек) и частично контролируемая и неконтролируемая (97 детей). Всем им проводилось определение уровня IL4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 18 и TNF α в сыворотке крови методом ИФА, субпопуляций лимфоцитов CD3+/CD45+ (зрелые Т-лимфоциты), CD19+/CD45+ (зрелые В-лимфоциты), CD3+/CD4+/CD45+ (Т-хелперы/ индукторы), CD3+/CD8+/CD45+ (Т-киллеры/цитотоксические), CD3+/CD25+ (маркер лимфоцитарной активации), CD(16+56)/CD45+ (натуральные киллеры) методом проточной цитометрии, содержания IgA, M, G, E в сыворотке крови методом ИФА, показателей нейтрофильного фагоцитоза – фагоцитарная активность нейтрофилов, фагоцитарное число, НСТ-тест спонтанные и стимулированные, определение фагоцитарного резерва по этим показателям методом световой микроскопии.

В группе с неконтролируемой астмой, отмечалось следующие достоверные отличия: снижение уровня IL 7, 9 и рост IL 8, также отмечается более высокий уровень В-лимфоцитов, Ig Е и М, и более низкий – Ig А, подобные изменения, но менее выраженные, ранее выявлялись в других исследованиях при сравнении пациентов с бронхиальной астмой и условно здоровых, а также легкого и тяжелого течения заболевания. Достоверных различий в остальных исследованных показателях не обнаружилось.

Обращает на себя внимание то, что большее влияние на контроль заболевания при бронхиальной астме оказывают не цитокины атопии, отвечающие за сам факт атопического воспаления, а цитокины общего воспаления, такие как интерлейкины 7, 8, 9, регулирующие выраженность воспаления вообще, особенно интересна роль IL8, как цитокина хемотаксиса гранулоцитов, регулирующего местное воспаление.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, цитокины, иммунограмма, неконтролируемое течение, Приамурье.

Abstract

Bronchial asthma in children is a multifactorial disease, but it is based on atopic inflammation, which is the focus of the main methods of research and therapy of this pathology. However, if we evaluate not only the fact of the appearance of bronchial asthma in a particular patient, but also consider its course in more detail, and especially the possibility of achieving control over the disease, then indicators of not only atopic inflammation, but also local inflammation in general, acquire great influence, which is one of the reasons for the continuing high percentage of uncontrolled and partially controlled course bronchial asthma in children.

The purpose of this work is to identify changes in cytokine status indicators and immunograms – markers of the risk of uncontrolled bronchial asthma.

167 patients with bronchial asthma were examined, who, based on a standard clinical and instrumental examination, according to the criteria of clinical recommendations, were divided into two groups - controlled (70 people) and partially controlled and uncontrolled (97 children). All of them had their cytokines and IgA, M, G, E levels determined, in blood serum by ELISA, subpopulations of lymphocytes by flow cytometry, indicators of neutrophilic phagocytosis by light microscopy.

In the group with uncontrolled asthma, the following significant differences were noted: a decrease in the level of IL 7, 9 and an increase in IL 8, there is also a higher level of B lymphocytes, Ig E and M, and a lower level of Ig A, similar changes, but less pronounced, were previously detected in other studies when comparing patients with bronchial asthma and conditionally healthy, as well as mild and severe course diseases. There were no significant differences in the other studied indicators.

It is noteworthy that the greater influence on the control of the disease in bronchial asthma is not exerted by atopic cytokines responsible for the very fact of atopic inflammation, but by cytokines of general inflammation, such as interleukins 7, 8, 9, regulating the severity of inflammation in general, the role of IL8 as a cytokine of granulocyte chemotaxis regulating local inflammation is especially interesting.

Keywords: bronchial asthma, children, cytokines, immunogram, uncontrolled course, Amur region.

Введение.

БА у детей – мультифакториальное заболевание, однако в ее основе у детей, как правило, лежит атопическое воспаление. В последние годы общепринятой считается теория, согласно которой аллергические заболевания обусловлены нарушениями регуляции в иммунной системе, связанными с повышенной несбалансированной активацией аллерген-специфических клонов Th₂. В целом аллергический вариант реагирования иммунной системы сейчас называют иммунным ответом 2-го типа, который в норме обеспечивает развитие гуморального иммунитета и защиту от гельминтов и ряда других патогенов, а при патологии приводит к развитию аллергии. Иммунологические механизмы формирования иммунного ответа 2-го типа связаны с активацией Th₂ и синтезом В-лимфоцитами IgE, накоплением и активацией эозинофилов, базофилов и тучных клеток. В случае атопического воспаления основные изменения в ней состоят в повышении синтеза клетками проаллергических цитокинов, или так называемых цитокинов 2-го типа иммунного ответа: IL4, IL5, IL9, IL13. В норме стимуляция развития Th₂ ведет к активации гуморального звена иммунитета, без которого невозможно представить нормальное течение защитных реакций против целого ряда патогенов, однако при аллергии такая активация приобретает черты патологического воспаления. Первым среди этих цитокинов является IL4, именно его выработка антигенпрезентирующими и некоторыми другими пулами клеток в ответ на аллерген служит главным индуктором дифференцировки наивных Th₀ в направлении Th₂. IL4 стимулирует продукцию активированными В-лимфоцитами человека определенных типов антител: IgE и IgG4. IL13 оказывает сходное с IL4 воздействие на функции В-лимфоцитов и макрофагов, но у человека абсолютно не влияет на дифференцировку Т-хелперов, т. к. Т-клетки человека не имеют рецепторов к нему. Следующим этапом в развитии атопического воспаления является синтез IL5 активированными Th₂, как правило параллельно с IL4, но экспрессия этих генов регулируется независимо. IL5 является главным ростовым и дифференцированным фактором эозинофилов. При развитии БА он обеспечивает мобилизацию эозинофилов из костного мозга и привлекает эти

клетки в ткань легких [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

В развитии астматического статуса участвует также IL9, вызывающий увеличение числа тучных клеток в легочной ткани и активацию гиперсекреции слизи эпителием дыхательных путей. IL9 является ростовым фактором, синтезируемым Т-хелперами после встречи с антигеном и усиливающим размножение тучных клеток. У больных аллергической БА повышен уровень IL9 в лаважах [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Если оценивать не только сам факт появления БА у конкретного пациента, но и более подробно рассматривать ее течение и особенно возможность достижения контроля над заболеванием, то большое влияние приобретают цитокины не только атопического воспаления, но и местного воспаления вообще. Известно, что уровень IL6, который является одним из основных медиаторов острого воспаления вне зависимости от его генеза, у пациентов с БА, даже вне приступа, значительно превосходит таковой в группе контроля [Ошибка! Источник ссылки не найден.] и еще больше увеличивается на фоне обострения БА [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

IL7 также является неспецифическим цитокином, стимулирующим созревание и пролиферацию практически всех типов лимфоцитов, однако существуют подтверждения его роли именно при БА [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Кроме того, подтверждена зависимость времени жизни Th2 клеток памяти от уровня IL7, что прямо влияет на вероятность хронизации аллергического воспаления [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

IL8 является основным хемокином всех гранулоцитов, включая базофилы и эозинофилы, поэтому его роль в развитии местного воспаления, являющегося непосредственным патогенетическим субстратом при БА, несомненна. Этот интерлейкин непосредственно секретируется в ответ на сигналинг IL4 и IL13 различными пулами клеток, в том числе клетками бронхиального эпителия, именно поэтому даже при исключительно атопическом генезе астмы в инфильтрации эпителия бронхов присутствует и нейтрофильный компонент. IL8 – мощный хемотаксический цитокин, который активирует воспаления путем

рекрутирования тучных клеток, мононуклеарных фагоцитов, Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, запуская порочный круг возрастающей аллергенной нагрузки. Показано большее содержание IL8 у пациентов с БА в сравнении с условно здоровыми, при этом достоверной разницы между уровнем этого интерлейкина в ремиссию и в обострении у пациентов с БА не выявлено. Однако выявлен достоверно более высокий уровень IL8 у больных с признаками ремоделирования бронхов [Ошибка! Источник ссылки не найден.], которое является одной из причин утраты контроля над БА.

В организме существуют несколько уровней контроля за избыточной активацией воспаления как при ответе на патогены, так и при развитии аллергических реакций, для предотвращения повреждения собственных тканей. В системе цитокиновой регуляции за это отвечают иммунорегуляторные и иммуносупрессорные цитокины, включая, в частности, IL10, 12, 18 и некоторые другие, которые синтезируются в основном Т-регуляторными лимфоцитами и в меньшей степени Th₂ [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

IL10 подавляет синтез почти всех других цитокинов, презентацию антигенов и активацию Т-хелперов всех типов путем ограничения экспрессии CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2) класса II на антигенпрезентирующих клетках. Таким образом, он ослабляет любую сенсibilизацию, в том числе ведущую к atopическому воспалению. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с БА уровень IL10 значительно ниже, чем у условно здоровых людей [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Одним из основных Th₁-поляризующих цитокинов является IL12 его недостаточная выработка является одним из механизмов поляризации иммунного ответа по Th₂. Однако современные исследования демонстрируют неоднозначную роль IL12. С одной стороны, он противодействует сенсibilизации Th₂ и развитию аллергии, с другой – способствует развитию полномасштабного аллергического заболевания дыхательных путей при воздействии аллергена в дыхательных путях после сенсibilизации, в фазе постчувствительности [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

IL18 выполняет регуляторные функции в отношении продукции цитокинов Th₁ и Th₂, сдвигая поляризацию иммунного ответа к первому типу, он напрямую ингибирует IL4 [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. В клинических исследованиях показано, что уровень IL18 у пациентов с БА значительно ниже, чем в группе контроля, а при обострении БА ниже, чем в ремиссии [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

TNFα – хемоаттрактант для нейтрофилов и эозинофилов – усиливает цитотоксическое действие эозинофилов на эндотелиальные клетки, увеличивает эпителиальную экспрессию молекул адгезии, усиливает пролиферацию миоцитов, стимулирует рост и созревание фибробластов в миофибробласты путем стимулирования экспрессии TGF-β, то есть способствует ремоделированию бронхов [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Кроме того, показано, что он напрямую усиливает гиперреактивность дыхательных путей [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Клинические исследования показали повышение уровня TNFα у пациентов с БА в сравнении с условно здоровыми [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Вышеописанные изменения в сети сигнальных молекул иммунной системы с неизбежностью находят свое выражения в основных показателях стандартной иммунограммы, которые могут быть использованы как более легко отслеживаемые маркеры этих изменений. Для детей, страдающих БА вообще, характерны достаточно типичные изменения основных показателей иммунограммы. Абсолютное количество лимфоцитов периферической крови не отличается от показателей условно здоровых детей. Количественное содержание (относительное и абсолютное) Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических клеток, как правило, существенно ниже нормальных величин [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Количество В-лимфоцитов достоверно повышено при atopических заболеваниях дыхательной системы, в том числе при БА [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Естественным продуктом активации В-клеток является выработка иммуноглобулинов различных классов, и если роль IgE в аллергическом

воспалении очевидна, то остальные иммуноглобулины, оказывающие в большей степени опосредованное воздействие, представляют определенный интерес. Известно о более низком уровне IgA у детей с БА его уровень прямо связан с выраженностью сенсibilизации, в том числе к самым частым при БА аллергенам – клещу домашней пыли [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Доказан и более высокий уровень IgM у пациентов с БА, для IgG значимой разницы не обнаружено [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

Конечным эффекторным звеном работы гуморального иммунитета является активация различных популяций гранулоцитов. При БА естественным образом основное внимание уделяется базофилам и эозинофилам, но и показатели нейтрофильного фагоцитоза могут представлять интерес, особенно в плане дальнейшего прогноза заболевания. Некоторые авторы указывают на снижение этих показателей в сравнении со здоровой популяцией [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. Другие авторы отмечают, что при некоторых условиях они могут повышаться [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

В целом изменение выработки цитокинов, дифференцировки субпопуляций лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов различных классов, функционального состояния гранулоцитов характеризуют течение воспаления при БА и его клиническую реализацию, в том числе в виде неконтролируемого течения заболевания.

Цель данной работы – выявление изменений показателей цитокинового статуса и иммунограммы - маркеров риска неконтролируемого течения БА.

Материалы и методы

Проведено обследование 167 детей. Пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, при установлении диагноза БА и определения уровня контроля использовались критерии, приведенные в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА» [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

В результате сформированы две основные группы: контролируемое течение БА (70 человек), частично контролируемое и неконтролируемое

течение БА (90 человек) человек. Критерии включения: подтверждение диагноза БА, наличие доказательства ее атопического генеза – сенсibilизация к респираторным аллергенам. Критерии исключения: наличие других бронхолегочных патологий, наличие острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

Проводились следующие исследования:

- Исследование лимфоидных популяций осуществляли на цитометре FACSCalibur «Becton Dickinson». 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-киллеры/цитотоксические), CD3+/CD25+ (маркер лимфоцитарной активации), CD (16+56)/CD45+ (натуральные киллеры).

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

- Определения уровней IgA, М, G, E, IL4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 18 и TNF α в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Вектор-Бест», определение проводилось посредством автоматического спектрофотометра Lazurite «Вектор-Бест».

При статистическом анализе результатов исследования использовались стандартные методы вариантной статистики с применением пакета статистических программ: «STATISTICA 10.0» для «Windows» (версия 12.0). Достоверность различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при рядах с нормальным распределением данных и Мана-Уитни в случае ненормального распределения, при сравнении долей использовался Z-критерий. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследования проводились в соответствии с принципами текущего пере-смотра Хельсинской декларации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Russian Journal of Immunology (Russia)

Brazil, October, 2013). Все данные были собраны с персонального согласия исследуемых и/или их законных представителей, во всех таблицах статистической обработки, кроме первичной, обследуемые представлены под порядковыми номерами. Электронная таблица Excel с первичными данными хранилась под защитой пароля и была доступна только участникам исследования. Дизайн исследования утвержден этическим комитетом ХФ ДНЦ ФПД – НИИ ОМид протокол №5 от 14.05.2013.

Результаты и обсуждение:

Цитокиновая сеть является основным регуляторным звеном иммунной системы, именно соотношения цитокинов определяет конкретные параметры иммунного ответа, в том числе патологического, поэтому представляется рациональным начать анализ иммунного статуса у пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА именно с него (Таблица 1).

В ходе анализа нами не обнаружено достоверных различий в уровне основных цитокинов атопического воспаления – IL4 и IL5 в группах с контролируемой и неконтролируемой БА.

Таблица 1 – Уровень содержания цитокинов в сыворотке крови у детей с контролируемой и неконтролируемой БА

Обнаружено достоверно, почти в четыре раза более низкое содержание IL7 (7,1 пг/мл против 26,4 пг/мл) у пациентов с неконтролируемой БА, этот интерлейкин является неспецифическим фактором пролиферации всех лимфоцитов.

Выявлено достоверное более высокое (в 5 раз) содержание IL8 (6,45 пг/мл против 4,7 пг/мл). Это основной фактор хемотаксиса гранулоцитов вообще и эозинофилов, в частности, непосредственно оказывающий влияние на течение атопического воспаления.

Также выявлено достоверно более низкое содержание IL9 (1,4 пг/мл против 1,6 пг/мл), одного из основных регуляторов клеточного апоптоза.

Достоверных различий в содержании иных исследованных интерлейкинов не выявлено.

Таким образом, наиболее значимыми для групп с контролируемым и неконтролируемым течением оказались уровни интерлейкинов, регулирующих в первую очередь местное воспаление – хемотаксис гранулоцитов, в том числе эозинофильных, и апоптоз

Изменения в цитокиновой сети находят свою реализацию в следующих звеньях иммунитета. В первую очередь они ведут к изменению абсолютных значений и соотношений субпопуляций лимфоцитов. При их анализе в группе неконтролируемой БА отмечается достоверно более высокое абсолютное количество лимфоцитов (2776,7 против 2330,2), достоверно выше и число Т-лимфоцитов (1796,4 против 1383,9), достоверно более высокий уровень В-лимфоцитов, как абсолютный (439,9 против 371,5), так и относительный (15,7% против 14,1%). Остальные субпопуляции не имеют не только статистически значимых различий, но и видимых тенденций к ним (Таблица 2).

Таблица 2 – Субпопуляции лимфоцитов у детей с контролируемой и неконтролируемой БА

В-лимфоциты непосредственно производят иммуноглобулины всех классов, в том числе и имеющий особое значение для атопического воспаления IgE, и основной фактор местного специфического иммунитета IgA и IgM, свидетельствующие об остром инфекционном процессе, текущем в организме.

При анализе результатов исследования гуморального иммунитета у с неконтролируемым течением БА отмечается достоверно более высокий уровень сывороточного IgE (271,5 МЕ против 220,6МЕ), являющегося прямым актором атопического воспаления, так же у них отмечается достоверно более низкий уровень IgA (1,92 г/л против 2,58 г/л), обеспечивающего, в том числе, и местную противoinфекционную защиту слизистых бронхов, и достоверно более высокий уровень IgM в сыворотке крови (2,19 г/л против 1,93 г/л), что

может свидетельствовать о более частых острых инфекционных заболеваниях (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели гуморального иммунитета у детей с контролируемой и неконтролируемой БА

При анализе показателей нейтрофильного фагоцитоза у пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА достоверных различий не выявлено (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели нейтрофильного фагоцитоза у детей с контролируемой и неконтролируемой БА

Однако отмечается отчетливая тенденция к более высоким значениям всех показателей нейтрофильного фагоцитоза как спонтанных, так и стимулированных у детей с неконтролируемым течением БА, это может свидетельствовать о более интенсивном течении местного воспаления и коррелируют с результатами анализа уровней сывороточных интерлейкинов.

Заключение:

Реализация выявленных врождённых особенностей атопии осуществляется через изменения в сигнальных сетях, регуляторном и эффекторном звеньях иммунитета. При оценке показателей цитокинового статуса и стандартной иммуннограммы в группах контролируемой и неконтролируемой БА отмечается достоверная разница по ряду показателей (Рисунок 1).

Рисунок 1 – Достоверно различимые показатели иммунного статуса при БА в зависимости от контроля заболевания

В группе с неконтролируемой астмой, отмечалось снижение уровня IL 7, 9 и рост IL 8, также отмечается более высокий уровень В-лимфоцитов, Ig E и M, и более низкий – Ig A, подобные изменения, но менее выраженные, ранее

271 выявлялись при сравнении пациентов с БА и условно здоровых, а также
272 легкого и тяжелого течения БА [Ошибка! Источник ссылки не найден.,
273 **Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не**
274 **найден.].**

275 Обращает на себя внимание то, что большее влияние на контроль
276 заболевания БА оказывают не цитокины атопии, отвечающие за сам факт
277 атопического воспаления, а цитокины общего воспаления, такие как
278 интерлейкины 7, 8, 9, регулирующие выраженность воспаления вообще,
279 особенно интересна роль IL8, как цитокина хемотаксиса гранулоцитов,
280 регулирующего местное воспаление.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1 – Уровень содержания цитокинов в сыворотке крови у детей с контролируемой и неконтролируемой БА

Table 1 – Serum cytokine levels in children with controlled and uncontrolled asthma

Цитокины, cytokine	Контролируемая, Controlled, n=70	Неконтролируемая, Uncontrolled, n=97	Достоверность (p) t-/U-критерий Reliability (p) t-/U-criterion
IL4, pg/l Me (Min-Max) LQ - HQ	1,1 (0,0-28,9) 0,36-2,24	1,4 (0,0-14,4) 0,7-2,0	0,4
IL5, pg/l Me (Min-Max) LQ - HQ	0 (0,0-7,3) 0,0-0,0	0 (0,0-4,9) 0,0-0,0	0,34
IL6, pg/l Me (Min-Max) LQ - HQ	0,4 (0,0-126,2) 0,0-3,2	0 (0,0-102,7) 0,0-2,59	0,79
IL7, pg/l Me (Min-Max) LQ - HQ	26,4 (0,0-289,1) 0,0-29,91	7,1 (0,0-82,7) 0,0-10,26	0,046
IL8, pg/l Me (Min-Max) LQ - HQ	4,7 (0,0-128,0) 3,2-23,1	6,45 (0,7-396,5) 2,98-7,07	0,041
IL9, pg/l Me (Min-Max) LQ - HQ	1,6 (0,0-34,1) 0,0-3,6	1,4 (0,0-7,9) 0,0-3,0	0,044
IL10, pg/l Me (Min-Max) LQ - HQ	79,1±19,1 6,5 (0,7-531,1) 3,03-129,6	99,5±16,3 103,7 (1,4-309,5) 3,7-173,2	0,42
IL18, pg/l Me (Min-Max) LQ - HQ	99,9±17,3 105,9 (0,0-329,1) 1,1-179,9	68,3±16,6 4,2 (0,0-380,7) 0,3-112,51	0,19
TNFα, pg/l	2,79±0,33	3,53±0,48	0,21

Таблица 2 – Субпопуляции лимфоцитов у детей с контролируемой и неконтролируемой БА

Table 2 – Lymphocyte subpopulations in children with controlled and uncontrolled asthma

Субпопуляции лимфоцитов Lymphocyte subpopulations	Контролируемая, Controlled, n=70	Неконтролируемая, Uncontrolled, n=97	Достоверность (p) t-/U-критерий Reliability (p) t-/U-criterion
Лимфоциты, абс. Lymphocyte, abs.	2330,2±133,8	2776,7±109,6	0,047
CD3, абс., abs.	1383,9±104,8	1796,4±70,5	0,049
CD3, %	65,9±1,04	64,9±0,73	0,42
CD4, абс., abs.	1022,3±53,8	1089,4±70,5	0,49
CD4, %	38,4±1,01	37,3±0,77	0,37
CD8, абс., abs.	755,5±59,8	750,1±33,4	0,93
CD8, %	27,3±0,82	27,3±0,71	0,96
CD4/CD8	1,52±0,07	1,48±0,06	0,65
CD16, абс., abs.	374,3±31,3	375,0±22,3	0,98
CD16, %	14,1±0,94	13,3±0,59	0,47
CD19, абс., abs.	371,5±21,4	439,9±23,6	0,03
CD19, %	14,1±0,49	15,7±0,49	0,02

Таблица 3 – Показатели гуморального иммунитета у детей с контролируемой и неконтролируемой БА

Table 3 – Indicators of humoral immunity in children with controlled and uncontrolled asthma

Показатели Indicators	Контролируемая, controlled, n=70	Неконтролируемая, Uncontrolled, n=97	Достоверность (p) t-/U-критерий Reliability (p) t-/U-criterion
IgE, ME,IU	220,6±20,1	271,5±26,7	0,047
IgA, g/l	2,58±0,14	1,92±0,13	0,049
IgM, g/l	1,93±0,10	2,19±0,09	0,043
IgG, g/l	16,5±1,01	17,3±0,80	0,55
ЦИК у.е., с.у.	59,0±5,49	57,6±5,89	0,86

Таблица 4 – Показатели нейтрофильного фагоцитоза у детей с контролируемой и неконтролируемой БА

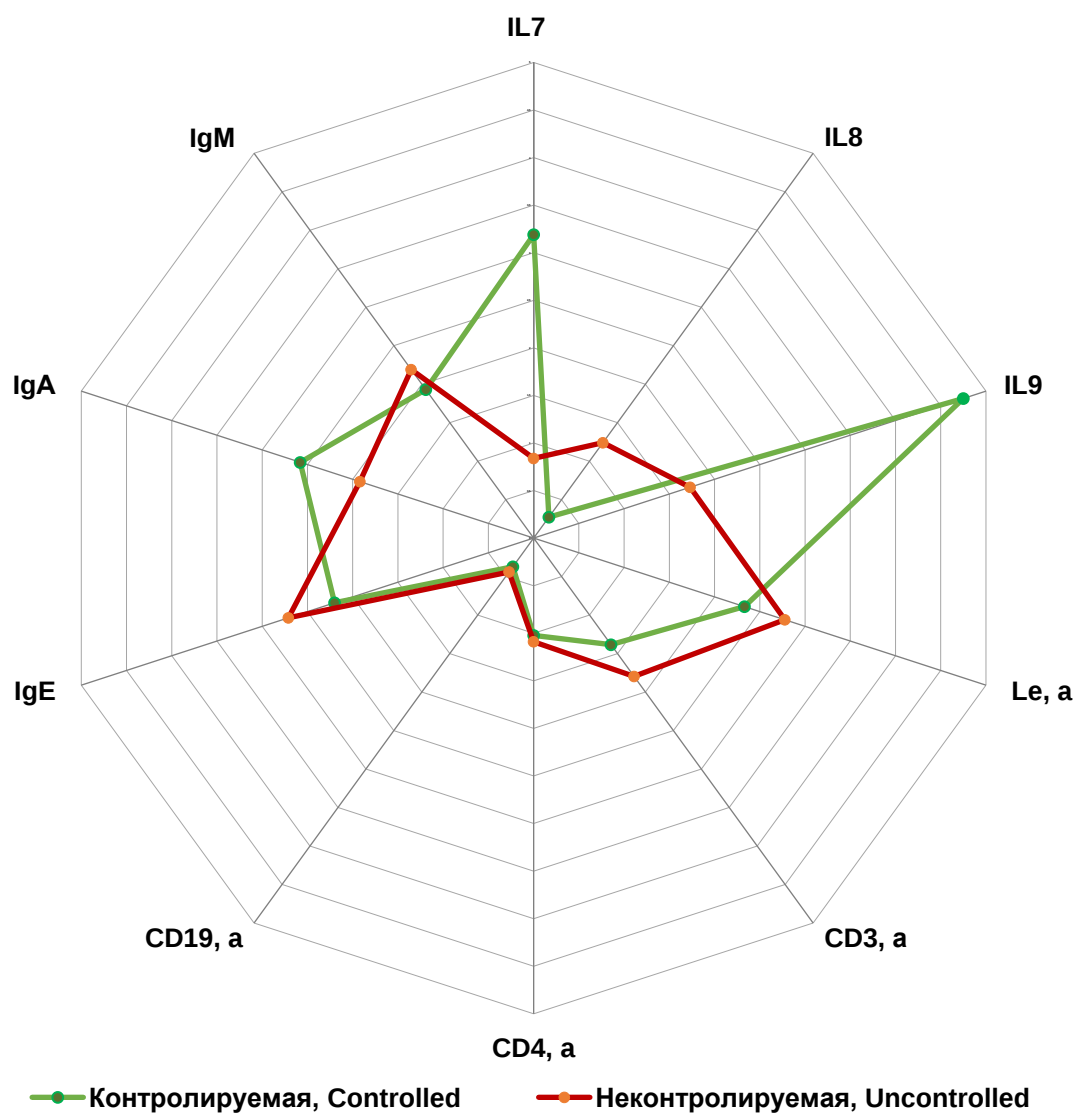
Table 4 – Indicators of neutrophilic phagocytosis in children with controlled and uncontrolled asthma

Показатели фагоцитоза, Indicators of phagocytosis	Контролируемая, Controlled, n=70	Неконтролируемая, Uncontrolled, n=97	Достоверность (p) t-/U-критерий Reliability (p) t-/U-criterion
ФАН сп., FAN sp. %	75,9±2,89	80,5±1,82	0,16
ФАН ст., FAN st. %	82,1±2,96	87,1±1,27	0,10
ФР ФАН, FR FAN, %	6,26±1,43	6,58±1,16	0,86
ФЧ сп., ед. FN sp. un.	5,44±0,55	5,57±0,30	0,82
ФЧ ст., ед. FN st. un.	6,24±0,38	6,91±0,56	0,35
ФР ФЧ, ед. FR FN un.	0,80±0,56	1,33±0,52	0,49
НСТ сп., NBT sp. %	25,5±2,57	29,4±3,40	0,38
НСТ ст., NBT st. %	53,4±3,56	56,5±2,95	0,34
ФР НСТ, FR NBT %	27,9±3,76	25,9±4,38	0,7

РИСУНКИ

Рисунок 1 – Достоверно различимые показатели иммунного статуса при БА
в зависимости от контроля заболевания

Figure 1 – Reliably distinguishable indicators of the immune status in AD
depending on the disease control



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Супрун Евгений Николаевич^{1,2} – к.м.н., старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии; врач аллерголог –иммунолог; доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней;

1.Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства.

2.Дальневосточный государственный медицинский университет

680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49

тел. +7-914-772-76-85, факс +7(4212)70-05-91, e-mail: evg-suprun@yandex.ru

Suprun Evgeniy Nikolaevich^{a,b} – MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research; Associate Professor of Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutic of Children's Diseases;

a. Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection,

b. Far Eastern State Medical University

49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation

+7-914-772-76-85, +7(4212)70-05-91, e-mail: evg-suprun@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Супрун Стефания Викторовна¹ – д.м.н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии;

Suprun Stefaniya Viktorovna^a – MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Peri-natal Pathology;

Козлов Владимир Кириллович¹ – член корр. РАН, д.м.н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии;

Kozlov Vladimir Kirillovich^a – MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research;

Галянт Оксана Игоревна¹ – к.м.н., старший научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии;

Galyant Oksana Igorevna^a – MD, PhD, Senior Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research

Евсеева Галина Петровна¹ – д.м.н., руководитель группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии;

Evseeva Galina Petrovna^a – MD, PhD, DSc (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research.

Блок 3. Метаданные статьи

**ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И СТАНДАРТНОЙ
ИММУНОГРАММЫ ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОМ И
НЕКОНТРОЛИРУЕМОМ ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У
ДЕТЕЙ**

**INDICATORS OF THE CYTOKINE PROFILE AND STANDARD
IMMUNOGRAM IN THE CONTROLLED AND UNCONTROLLED
COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN**

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

Иммунитет при неконтролируемой БА

Immunity in uncontrolled asthma

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, цитокины, иммунограмма, неконтролируемое течение, Приамурье.

Keywords: bronchial asthma, children, cytokines, immunogram, uncontrolled course, Amur region.

Раздел Объединенный Иммунологический форум 2024

Количество страниц текста – 9

Количество таблиц – 4

Количество рисунков – 1

Дата поступления: 31.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» Министерство здравоохранения Российской Федерации	Clinical recommendations "Bronchial asthma" Ministry of Health of the Russian Federation	http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
2	Ляпина, С.А., Федотова Г.Г. Реактивные изменения нейтрофилов при бронхолегочных заболеваниях // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С.66	Lyapina S.A., Fedotova G.G. Reactive changes of neutrophiles in bronchopulmonary diseases. <i>Modern Problems of Science and Education. Surgery</i> , 2018, no.6, P.66	https://science-education.ru/ru/article/view?id=28285
3	Симбирцев, А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии / А.С. Симбирцев // РМЖ.	Simbirtsev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy.	DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37

	Медицинское обозрение. – 2021. - № 5(1). – С. 32-37.	<i>Russian Medical Inquiry. 2021, vol.5, no.1, pp.32–37</i>	
4	Badrossadat R., Bitá H., Hamed G.S. Serum level of immunoglobulins in patients with respiratory allergic diseases. <i>Frontiers in Immunology</i> , 2013, Vol. 4, P.3389		doi: 10.3389/conf.fimmu.2013.02.00548
5	Bradding P., Roberts J.A., Britten K.M. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. <i>Am J Respir Cell Mol Biol.</i> , 1994, Vol. 10, pp.471–480		DOI: 10.1165/ajrcmb.10.5.8179909
6	Branchett W., Lloyd C. Regulatory cytokine function in the respiratory tract. <i>Mucosal</i>		doi: 10.1038/s41385-019-0158-0

	<i>Immunol</i> , 2019, Vol. 12, no.3, pp.589–600		
7	Brightling C., Berry M., Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2008, Vol. 121, no.1, pp. 5-12		doi:10.1016/j.jaci.2007.10.028
8	Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negrutsa K.V. The functional status of neutrophils in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma with chronic obstructive pulmonary disease, and community-acquired pneumonia. <i>J Lung Pulm Respir Res.</i> , 2018, Vol.5, no.2 pp.51–63		doi: 10.15406/jlpr.2018.05.00162
9	Hossny E.M., El-Sayed S.S., El-Hadidi E.S., Moussa S.R. Serum interleukin-18 expression in		doi: 10.1097/WOX.0b013e3181a33649

	children with bronchial asthma. <i>World Allergy Organ J.</i> , 2009, Vol.2, no.5, pp. 63-68		
10	Inal A., Musabak U., Sengul A. Serum Interleukin-7 Levels In Patients With Allergic Asthma Keskin Goksal. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2006, Vol.117, no.2, pp. 567-569		https://www.researchgate.net/publication/278370510_Serum_Interleukin-7_Levels_in_Patients_with_Allergic_Asthma
11	Kim Woo-Jin, Kim Inseon, Choi Relationship between serum IgA level and allergy/asthma. <i>The Korean journal of internal medicine</i> , 2017, Vol. 32, no.1, pp.137-145		DOI: 10.3904/kjim.2014.160
12	Meyts I., Hellings P.W., Hens G. IL-12 contributes to allergen- induced airway inflammation in experimental asthma. <i>J</i>		doi: 10.4049/jimmunol.177.9.6460

	<i>Immunol.</i> , 2006, 177, no.9, pp. 6460-6470		
13	Mohamed S.F., Mohamed Abd-Elwahab F., Mohamed-Shokry D., Mohamed-Samy W. Relation between Interleukin 8 and Bronchial Asthma in Children. <i>The Egyptian Journal of Hospital Medicine</i> , 2021, Vol. 85, no.2, pp. 3621-3623		DOI:10.21608/ejhm.2021.201975
14	Nguyen-Thi-Dieu T., Le-Thi-Thu H., Duong-Quy S. The profile of leucocytes, CD3+, CD4+, and CD8+ T cells, and cytokine concentrations in peripheral blood of children with acute asthma exacerbation. <i>J Int Med Res.</i> , 2017, Vol. 45, no.6, pp.1658-1669		doi:10.1177/0300060516680439
15	Pascual M., Suzuki M., Isidoro-Garcia M. Epigenetic changes in B lymphocytes associated with		doi: 10.4161/epi.6.9.16061

	house dust mite allergic asthma. <i>Epigenetics</i> , 2011, Vol.6, no.9, pp.1131-1137		
16	Sehra S., Yao W., Nguyen E. TH9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation. <i>J Allergy Clin Immunol</i> , 2015, Vol. 136, pp. 433–440.		doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.02
17	Thomas P.S., G. Heywood Effects of inhaled tumour necrosis factor alpha in subjects with mild asthma. <i>Thorax.</i> , 2002, Vol. 57, pp. 774–778		DOI: 10.1136/thorax.57.9.774
18	Umetsu D. T., DeKruyff R.H. Interleukin-10 The Missing Link in Asthma Regulation? <i>Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.</i> , 1999, Vol. 21, pp. 562–563		DOI: 10.1165/ajrcmb.21.5.f171
19	Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in		doi:10.3390/ijms20030649

	Health and Disease. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2019, Vol. 20, no.3, P. 649		
20	Yeon Sm., Halim L., Chandele A. IL-7 plays a critical role for the homeostasis of allergen-specific memory CD4 T cells in the lung and airways. <i>Sci Rep.</i> , 2017, no.7, P. 11155		DOI: 10.1038/s41598-017-11492-7
21	Yokoyama A., Kohno N., Fujino S. Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> , 1995, Vol. 15, no.5, pp. 1354-1358		doi: 10.1164/ajrccm.151.5.7735584
22	Yokoyama A., Kohno N., K. Sakai Circulating levels of soluble interleukin-6 receptor in patients with bronchial asthma. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> ,		doi: 10.1164/ajrccm.156.5.9610070

	<i>1997, Vol.156, no.5, pp.1688-1691</i>		
--	--	--	--