

ИММУНОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ АЛЛЕРГЕН-ИНДУЦИРОВАННОГО ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ: ОБОСНОВАНИЕ И КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

© 2018 г. Т. С. Ситдикова^{1,2*}, Е. В. Просекова¹, О. Л. Жданова³

*E-mail: sestrichka_1985@mail.ru

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Россия;

²КГБУЗ «Владивостокский клиничко-диагностический центр», Владивосток, Россия.

³ФГБУН Институт автоматизации и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия

В исследовании проведены анализ особенностей иммунных механизмов реализации и оценка эффективности иммунотропной терапии аллерген-индуцированного фенотипа бронхиальной астмы у детей. У 120 детей с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы (БА) и 30 здоровых сверстников в венозной крови иммунологические показатели исследовались на проточном цитофлюориметре и спонтанная и митоген-индуцированная продукция цитокинов. Эффективность иммунотропной терапии анализировали в открытом параллельном проспективном исследовании со случайной выборкой. Статистическая обработка с использованием программы «Statistica 10» с критическим уровнем значимости $p < 0,05$, кластеризация с непараметрическим дисперсионным анализом «ANOVA Краскела-Уоллиса». Выявленные особенности иммунопатогенеза аллерген-индуцированной БА у детей обосновывают актуальность персонализации иммунотропной терапии с учетом иммунных механизмов реализации фенотипа болезни.

Ключевые слова: иммунопатогенез, аллерген-индуцированная бронхиальная астма, иммунотропная терапия, дети

DOI: 10.31857/S102872210002659-9

Авторы:

Ситдикова Т. С., аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог, заведующая Аллерго-респираторным центром, КГБУЗ «Владивостокский клиничко-диагностический центр», Владивосток, Россия;

Просекова Е. В., д. м. н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, общей и клинической иммунологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

Жданова О. Л., д. ф.-м. н., с. н. с. ФГБУН «Институт автоматизации и процессов управления» Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия.

Введение. При аллергических заболеваниях развитие воспаления и регуляция эффекторных функций клеток координируются сложными иммуноопосредованными механизмами, определяющими фенотипические особенности болезни [1]. В инициации аллергического воспаления и развитии аллергической бронхиальной астмы (БА) основные патогенетические механизмы включают: дисрегуляцию иммунологической толерантности, неадекватный им-

мунный ответ, дисбаланс в системе цитокинов [2, 3, 4]. Изучение особенностей реализации иммунных механизмов в патогенезе аллергических заболеваний определяют актуальность и степень обоснованности персонализации терапии с применением иммунотропных препаратов [5].

Цель исследования: анализ особенностей иммунных механизмов реализации и оценка эффективности иммунотропной терапии аллерген-индуцированного фенотипа бронхиальной астмы у детей.

В исследование включено 150 детей в возрасте от 3–11 лет: из них 120 с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы (БА) с вирус-индуцированным ($n=60$) и аллерген-индуцированным ($n=60$) фенотипами и 30 здоровых сверстников.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования иммунологических параметров использовалась венозная кровь. Анализ лейкоцитов, субпопуляционного состава лимфоцитов, процессов активации клеток периферической крови проводили с помощью много-

параметрового проточного цитофлюориметра «COULTER EPICS XL» фирмы Beckman Coulter Inc, станции для подготовки проб Coulter Prep Plus и Coulter TO-prep с подбором панелей моноклональных антител с многоцветной комбинацией флуорохромов. Спонтанную и митоген-индуцированную продукцию ИЛ-4 и ИФН γ клетками цельной крови учитывали с применением набора реагентов «ЦИТОКИН-СТИМУЛ-БЕСТ» ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск. Оценку иммунологической эффективности иммуноотропной терапии аллерген-индуцированного фенотипа БА у детей проводили в открытом параллельном проспективном исследовании методом случайной выборки терапии в трех группах сопоставимых по численности ($n=20$), возрасту и полу. В первой группе у детей проводили базисную терапию ингаляционными глюкокортикоидами, во второй – базисную терапию в сочетании с бактериальным лизатом (Исмиген), в третьей – в сочетании с глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид). Дизайн исследования одобрен Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Для статистической обработки цифровых данных использовали методы описательной, параметрической и непараметрической статистики программы «Statistica 10» и кластерный непараметрический дисперсионный анализ «ANOVA Краскела-Уоллиса».

Результаты. У детей с БА по сравнению со здоровыми сверстниками анализ обеспеченности и функциональной активности иммунокомпетентных клеток выявил дефицит абсолютного числа Т-лимфоцитов, усиление экспрессии активационных маркеров (CD3⁺CD25⁺) и раннюю активацию процессов пролиферации Т-лимфоцитов, низкое абсолютное число В-лимфоцитов и нарушение спонтанной и митоген индуцированной продукции ИФН γ и ИЛ-4. В зависимости от иммунопатогенетических особенностей определено три кластера. Один кластер включал здоровых детей, в два других кластера распределились дети с различными фенотипами БА. При вирус-индуцированном и аллерген-индуцированном фенотипах БА у детей кластерный анализ иммунных механизмов выявил различия, разнонаправленность и стойкость изменений обеспеченности и функциональных характеристик иммунокомпетентными клетками.

У детей с аллерген-индуцированным фенотипом БА в сравнении со здоровыми сверстниками отмечено повышение Т-лимфоцитов

с маркером ранней активации, дефицит Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻), Т-лимфоцитов хелперов (CD3⁺CD4⁺) и В-лимфоцитов (CD3⁻CD19⁺), низкие показатели спонтанной и митоген индуцированной продукции ИФН γ при активации продукции ИЛ-4. В кластере с вирус-индуцированным фенотипом БА, содержание лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов и В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов с маркером поздней активации (CD3⁺/HLA-DR⁺), выше чем у детей с аллерген-индуцированным фенотипом (при $p<0,01$).

Выявленные стойкие изменения иммунных механизмов и дисбаланс цитокиновой регуляции, сохраняющиеся при терапии ингаляционными глюкокортикоидами, определили включение иммуноотропных препаратов в программы лечения детей с аллерген-индуцированным фенотипом БА.

Применение исмигена определило снижение экспрессии маркеров поздней активации Т-лимфоцитов (при $p<0,01$) и увеличение абсолютного числа В-лимфоцитов (при $p<0,05$). Включение ликопида в программу терапии БА обеспечило восстановление регуляции адаптивного иммунного ответа с нормализацией баланса популяций Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических и цитолитических НКТ-клеток (CD3⁺/CD16⁺/CD56⁺), активацию спонтанной и митоген-индуцированной продукции ИФН γ клетками периферической крови и снижение спонтанной и митоген-индуцированной продукции ИЛ4.

Обсуждение/выводы. Изучение особенностей клеточно-молекулярных механизмов воспаления при реализации фенотипов бронхиальной астмы создало предпосылки для персонализации иммуноотропной терапии, позволяющей повысить степень контроля болезни.

Выявленные при реализации аллерген-индуцированного фенотипа БА у детей патогенетические иммунные механизмы и дисбаланс системы цитокинов, некорректирующиеся при базисной противовоспалительной терапии, и коррекция иммунных нарушений при включении в программы терапии ликопида и исмигена позволяют рекомендовать включение последних в программы контроля БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Курбачева О. М., Павлова К. С., Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. Российский Аллергологический Журнал. 2013; (1):15–24. [Kur-

- bacheva O. M., Pavlova K. S.*, Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical picture to the choice of therapy. *Russian Allergological Journal*. 2013; (1):15–24].
- Akdis C. A.* The underlying mechanisms in allergy. In: Akdis CA, Agache I. *EAACI Global Atlas of Allergy*. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Switzerland; 2014: 39–42.
 - Просекова Е. В., Турянская А. И., Ситдикова Т. С., Долгополов М. С., Забелина Н. Р., Сабыныч В. А.* Цитокиновый профиль сыворотки крови при бронхиальной астме у детей // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017; 3(70):74–79. [*Prosekova E. V., Turyanskaya A. I., Sitdikova T. S., Dolgoplov M. S., Zabelina N. R., Sabynych V. A.* Cytokine profile of blood serum in bronchial asthma in children // *Health. Medical ecology. The science*. 2017; 3(70):74–79.]
 - Wenzel S.* Phenotypes & endotypes: Emerging concepts on asthma heterogeneity. *Global atlas of Asthma*. 2013; 34–36.
 - Эюбова А. А., Султанова Н. Г.* Цитокино терапия рекомбинантным интерлейкином-2 детей, больных атопической бронхиальной астмой // *Астма*. 2009; 10(1): 8–11. [*Eyubova A. A., Sultanova N. G.* Cytokine therapy with recombinant interleukin-2 children with atopic bronchial asthma // *Asthma*. 2009; 10(1):8–11].

IMMUNOTROPIC THERAPY OF ALLERGEN-INDUCED PHENOTYPE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN: RATIONALE AND CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE PERFORMANCE

© 2018 T. S. Sitdikova^{1,2*}, E. V. Prosekova¹, O. L. Zhdanova³

*E-mail: sestrichka_1985@mail.ru

¹FSBEI of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladivostok, Russia;

²Regional State Budgetary Healthcare Institution “Vladivostok Clinical and Diagnostic Centre”, Vladivostok, Russia;

³FGBUN “Institute of Automation and Control Processes” of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

In our study we analyzed the peculiarities of immune mechanisms of realization and assessed the effectiveness of immunotropic therapy for allergen-induced bronchial asthma phenotype in children. We have studied the immunological indicators in venous blood of 120 children with confirmed diagnosis of bronchial asthma (BA) and 30 healthy children of the same age using flow cytometer and assessed the levels of spontaneous and mitogen-induced production of cytokines. The effectiveness of immunotropic therapy was analyzed within the open parallel prospective study using random sampling technique. Statistical data were processed using Statistica 10 software with critical significance level $p < 0.05$, clustering with nonparametric analysis of variance “Kruskal-Wallis ANOVA”. The identified peculiarities of immune pathogenic mechanisms of allergen-induced bronchial asthma in children justify the importance of individualization of immunotropic therapy taking into consideration the immune mechanisms of the disease phenotype realization.

Key words: immunopathogenesis, allergen-induced bronchial asthma, immunotropic therapy, children

Authors:

Sitdikova T. S., ☒ post-graduate student of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology of FSBEI of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; allergist and clinical immunologist, Head of Department of Regional State Budgetary Healthcare Institution “Vladivostok Clinical and Diagnostic Centre”, Vladivostok, Russia;

690001 Vladivostok, Sportivnaya Str., 10. E-mail: sestrichka_1985@mail.ru;

Prosekova E. V., Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and General and Clinical Immunology, FSBEI of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Vladivostok, Russia;

Zhdanova O. L., Doctor of Physical and Mathematical Sciences, senior research associate FGBUN “Institute of Automation and Control Processes” of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences.