

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЫ И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Каримова М.Х., Шамсиев Ф.М., Азизова Н.Д., Узакова Ш.Б., Мирсалихова Н.Х., Абдуллаева М.К., Файзуллаева Н.Х.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Bolalarda bronxial astmaning og'irlik darajasiga bog'liq holda induksiyalangan balg'amning sito-immunologik ko'rsatkichlari va sitokinlar holatining xususiyatlarini aniqlash.

Materiallar va usullar. Prospektiv tadqiqotga 5-11 yoshli bolalar kiritildi: o'rtacha og'ir BA bilan 72 nafar, og'ir bronxial astma bilan 24 nafar, qaytalanuvchi obstruktiv bronxit bilan 35 nafar hamda 20 nafar amalda sog'lom bola. Induksiyalangan balg'amda IgA, IgM va IgG miqdorlari immunoferment tahlil usulida aniqlandi. Qon zardobida umumiy IgE, IL-4, IL-8, TNF- α va IFN- γ darajalari tekshirildi. Ko'rsatkichlar o'rtasidagi bog'liqlikni baholash uchun Pearson korrelyatsion tahlili qo'llanildi.

Natijalar. Og'ir BA bilan kasallangan bolalarda induksiyalangan balg'amdagi IgA, IgM va IgG darajalari taqqoslash guruhiga nisbatan mos ravishda 1,7; 1,5 va 1,6-marta yuqori bo'ldi ($p < 0,001$). IL-4 miqdori 2,3-marta, IL-8 – 2,4-marta va TNF- α – 1,6-marta oshgan, IFN- γ darajasi esa 1,9-marta pasaygan ($p < 0,001$). Kasallikning og'ir kechishida IL-8 bilan IgA ($r=0,68$), TNF- α bilan IgE ($r=0,67$) o'rtasida musbat, IFN- γ bilan IgG o'rtasida esa manfiy korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi ($r=-0,57$).

Xulosa. Bolalarda BAning og'irlashishi nafas yo'llarida mahalliy ghumoral immun javobning kuchayishi va Th1/Th2 bilan bog'liq sitokinlar muvozanatining yaqqol buzilishi bilan kechadi. Induksiyalangan balg'amdagi immunoglobulinlar va qon zardobidagi sitokinnarni kompleks aniqlash yallig'lanish faolligi hamda kasallik og'irligini baholashda qo'shimcha usul sifatida qo'llanilishi mumkin.

Kalit so'zlar: bronxial astma, bolalar, induksiyalangan balg'am, immunoglobulinlar, sitokinlar holati, IL-4, IL-8, TNF- α , IFN- γ .

Бронхиальная астма у детей представляет собой гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Клинические симптомы и показатели спирометрии отражают функциональные последствия воспаления, но не всегда позволяют судить о его клеточно-молекулярной активности. Поэтому в педиатрической практике возрастает интерес к неинвазивным и малоинвазивным биомаркер-

SUMMARY

Objective. To determine the specific features of cyto-immunological parameters in induced sputum and the cytokine profile in children with bronchial asthma according to disease severity.

Materials and methods. This prospective study included children aged 5-11 years: 72 patients with moderate bronchial asthma, 24 with severe bronchial asthma, 35 with recurrent obstructive bronchitis, and 20 apparently healthy children. IgA, IgM, and IgG levels in induced sputum were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Serum total IgE, IL-4, IL-8, TNF- α , and IFN- γ concentrations were also determined. Pearson's correlation analysis was used to assess associations between immunological parameters.

Results. In children with severe bronchial asthma, induced sputum levels of IgA, IgM, and IgG were 1.7-, 1.5-, and 1.6-fold higher, respectively, than in the disease comparison group ($p < 0.001$). IL-4 increased 2.3-fold, IL-8 increased 2.4-fold, and TNF- α increased 1.6-fold, whereas IFN- γ decreased 1.9-fold ($p < 0.001$). Severe asthma was associated with positive correlations between IL-8 and IgA ($r=0.68$) and between TNF- α and IgE ($r=0.67$), as well as a negative correlation between IFN- γ and IgG ($r=-0.57$).

Conclusion. Increasing severity of bronchial asthma in children is accompanied by an enhanced local humoral immune response in the airways and a pronounced imbalance of Th1/Th2-associated cytokines. Combined assessment of immunoglobulins in induced sputum and serum cytokines may serve as an additional tool for evaluating inflammatory activity and disease severity.

Keywords: bronchial asthma, children, induced sputum, immunoglobulins, cytokine profile, IL-4, IL-8, TNF- α , IFN- γ .

рам, способным уточнить воспалительный фенотип и риск неблагоприятного течения [3,8–10].

Индукцированная мокрота даёт возможность исследовать компоненты бронхиального секрета непосредственно на уровне дыхательных путей. Наряду с клеточным составом диагностический интерес представляют иммуноглобулины, характеризующие локальный гуморальный ответ. Системный цитокино-

вый профиль дополняет эту информацию: IL-4 связан с Th2-ответом и IgE-опосредованным воспалением, IL-8 – с рекрутированием нейтрофилов, TNF- α поддерживает провоспалительный каскад, тогда как IFN- γ отражает активность Th1-звена [1,2,5,6]. Одновременная оценка этих маркеров может быть информативнее изолированного анализа каждого показателя.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить особенности иммуноглобулинов индуцированной мокроты и цитокинового статуса у детей с бронхиальной астмой в зависимости от тяжести заболевания, а также оценить взаимосвязи локальных и системных иммунологических показателей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе отделения пульмонологии и аллергологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии. Проспективно обследованы дети 5-11 лет, поступившие в фазе обострения: 102 ребенка с подтвержденной БА и 35 детей с рекуррентным обструктивным бронхитом. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей сопоставимого возраста без острых и хронических бронхолегочных заболеваний. Из анализа по степени тяжести исключены 6 пациентов с легкой БА; основное сравнение проведено между 72 детьми со среднетяжелой БА и 24 детьми с тяжелой БА.

Диагноз и тяжесть БА устанавливали на основании жалоб, анамнеза, клинических, лабораторных и

инструментальных данных в соответствии с действовавшими на момент исследования национальными рекомендациями и GINA 2020-2021 [7,12].

Индуцированную мокроту получали после стимуляции выделения секрета ингаляцией солевого раствора с последующей обработкой и центрифугированием образца. Концентрации IgA, IgM и IgG определяли методом иммуноферментного анализа в лаборатории «Genoteknologiya». В сыворотке крови методом ИФА на полуавтоматическом анализаторе Multiskan FC (Финляндия) измеряли IL-4, IL-8, TNF- α и IFN- γ . Общий IgE определяли в лаборатории центра.

Статистическую обработку выполняли в Microsoft Excel 2010. Рассчитывали M, стандартное отклонение, стандартную ошибку и относительные величины. Межгрупповые различия оценивали с использованием t-критерия Стьюдента; корреляции – коэффициента Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У детей с тяжелой БА выявлено последовательное нарастание показателей локального гуморального ответа. Уровень IgA в индуцированной мокроте составил $245,6 \pm 13,4$ против $189,4 \pm 8,6$ при среднетяжелой БА и $145,2 \pm 11,0$ в группе сравнения. Аналогичная направленность установлена для IgM и IgG (табл. 1). По отношению к практически здоровым детям показатели тяжелой БА были выше в 2,4 раза для IgA, в 2,0 раза для IgM и в 2,3 раза для IgG ($p < 0,001$).

Таблица 1

Иммуноглобулины в индуцированной мокроте обследованных детей (M $\pm$ m)

Показатель	Среднетяжелая БА, n=72	Тяжелая БА, n=24	ОБРТ, n=35	Здоровые, n=20
IgA	$189,4 \pm 8,6$	$245,6 \pm 13,4$	$145,2 \pm 11,0$	$103,9 \pm 10,6$
IgM	$221,8 \pm 7,2$	$268,5 \pm 12,6$	$176,5 \pm 13,0$	$134,1 \pm 12,5$
IgG	$184,3 \pm 6,5$	$226,7 \pm 11,3$	$142,6 \pm 10,2$	$98,3 \pm 16,2$

При тяжелой БА уровень общего IgE достигал $178,5 \pm 7,9$ МЕ/мл, превышая показатель среднетяжелой БА ($124,6 \pm 4,0$ МЕ/мл; $p < 0,01$), группы сравнения ($84,7 \pm 3,6$ МЕ/мл; $p < 0,001$) и практически здоровых детей ($52,6 \pm 0,9$ МЕ/мл; $p < 0,001$).

Цитокиновый профиль характеризовался парал-

лельным увеличением IL-4, IL-8 и TNF- α и снижением IFN- γ по мере утяжеления заболевания (табл. 2). У детей с тяжелой БА IL-4 был выше, чем при среднетяжелой БА, в 1,3 раза, IL-8 – в 1,6 раза, TNF- α – в 1,2 раза; концентрация IFN- γ была ниже в 1,5 раза (p от $<0,01$ до $<0,001$).

Таблица 2

Сывороточный цитокиновый профиль обследованных детей, пг/мл (M $\pm$ m)

Цитокин	Среднетяжелая БА, n=72	Тяжелая БА, n=24	ОБРТ, n=35
IL-4	$21,3 \pm 0,8$	$28,7 \pm 1,6$	$12,5 \pm 1,2$
IL-8	$64,5 \pm 2,3$	$100,9 \pm 4,5$	$41,2 \pm 2,1$
TNF- α	$79,5 \pm 1,5$	$98,4 \pm 3,5$	$62,4 \pm 2,2$
IFN- γ	$23,6 \pm 0,9$	$15,3 \pm 1,0$	$28,4 \pm 0,8$

Примечание. Между тяжелой и среднетяжелой БА: $p < 0,01$; между тяжелой БА и ОБРТ: $p < 0,001$

Корреляционный анализ подтвердил сопряженность системных цитокинов с локальными иммуноглобулинами. При тяжелой БА IL-4 положительно коррелировал с IgA ($r=0,41$), IgM ($r=0,40$), IgG ($r=0,54$) и IgE ($r=0,46$). Для IL-8 наиболее сильная связь отме-

чена с IgA ($r=0,68$), для TNF- α – с IgE ($r=0,67$) и IgA ($r=0,66$). IFN- γ , напротив, был отрицательно связан с IgA ($r=-0,37$), IgM ($r=-0,54$), IgG ($r=-0,57$) и IgE ($r=-0,48$).

Корреляции цитокинов с иммуноглобулинами при тяжелой БА

Маркер	IgA	IgM	IgG	IgE
IL-4	0,41	0,40	0,54	0,46
IL-8	0,68	0,55	0,36	0,56
TNF- α	0,66	0,64	0,42	0,67
IFN- γ	-0,37	-0,54	-0,57	-0,48

Примечание. Представлен коэффициент корреляции Пирсона r ; значимость связей в исходной работе указана в диапазоне $p < 0,01-0,001$.

Полученные результаты демонстрируют два взаимосвязанных компонента иммунного ответа при БА у детей. Первый – усиление локального гуморального ответа в бронхиальном секрете, проявляющееся ростом IgA, IgM и IgG. Вторым – системный цитокиновый сдвиг с преобладанием IL-4, IL-8 и TNF- α на фоне относительного дефицита IFN- γ . Максимальная выраженность обоих компонентов при тяжелой БА и их корреляционная сопряженность указывают не на случайное изменение отдельных маркеров, а на согласованную перестройку локального и системного звеньев воспаления.

Повышение IL-4 согласуется с усилением Th2-ассоциированного ответа и ростом общего IgE. Увеличение IL-8 может отражать участие нейтрофильного компонента, который связывают с более тяжелым и терапевтически резистентным течением астмы [4-6]. Высокий TNF- α способен поддерживать воспалительную активацию эпителия и иммунокомпетентных клеток. Одновременное снижение IFN- γ свидетельствует о нарушении противовеса между Th1- и Th2-направлениями иммунного ответа. Такая комбинация биомаркеров биологически правдоподобно объясняет устойчивость воспаления при тяжелой БА.

Практическая ценность исследования состоит в возможности объединить показатели, полученные из разных биологических сред. Индуцированная мокрота приближает оценку к месту патологического процесса, а сывороточные цитокины характеризуют системную иммунную реакцию. Однако эти тесты не следует трактовать как самостоятельный диагностический критерий тяжести. Их место – в дополнении клинической оценки, спирографии, контроле симптомов и других валидированных биомаркеров [3,7,9,10].

Сильной стороной работы является одновременное сопоставление двух групп БА по тяжести, группы заболевания сравнения и здорового контроля. Ограничения включают одноцентровый дизайн, исследование в фазе обострения, отсутствие продольного наблюдения и анализа влияния предшествующей противовоспалительной терапии, а также неполное описание стандартизации индукции и обработки мокроты. Кроме того, единицы измерения иммуноглобулинов в исходном тексте требуют проверки по лабораторным журналам. Наконец, множественные корреляции без указанной поправки повышают риск

случайно значимых результатов. Поэтому выявленные связи следует рассматривать как основание для последующей проспективной валидации, а не как готовые пороговые значения для клинического решения.

ВЫВОД

Тяжелая бронхиальная астма у детей сопровождается более выраженным повышением IgA, IgM и IgG в индуцированной мокроте, увеличением сывороточных IL-4, IL-8 и TNF- α и снижением IFN- γ по сравнению со среднетяжелой БА и рекуррентным обструктивным бронхитом. Корреляции между цитокинами и иммуноглобулинами подтверждают сопряженность локального гуморального и системного воспалительного ответа. Комбинированная оценка этих показателей потенциально полезна для дополнительной иммунологической характеристики тяжести БА, но требует стандартизации методики и независимой валидации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцова Е.А., Азимуродова Г.О., Косенкова Т.В. Интерлейкин-4: биологические функции и клиническое значение в развитии аллергии. Профилактическая и клиническая медицина. 2020;70-79.
2. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Порядин Г.В. и др. Изменение показателей врожденного иммунитета при тяжелой бронхиальной астме у детей. Медицинская иммунология. 2019;21(1):99-106.
3. Геппе Н.А., Глухова М.В., Колосова Н.Г., Соодаева С.К., Климанов И.А., Гребенева И.В. Оксид азота выдыхаемого воздуха у детей с легкой бронхиальной астмой в мониторинге противовоспалительной терапии. Доктор.Ру. 2020;19(10):37-41.
4. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Влияние тилорона на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты и частоту обострений бронхиальной астмы, обусловленных респираторной вирусной инфекцией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(2):65-70.
5. Ильенкова Н.А., Коноплева О.С. Концентрации цитокинов при бронхиальной астме у пациентов в зависимости от степени контроля заболевания. Кардиология. Терапия. 2018;(4):44-47.

6. Костина Е.М., Трушина Е.Ю. Роль нейтрофильной эластазы и IL-8 в патогенезе типа воспаления у больных неаллергической бронхиальной астмой. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2019;21(3):22-26.
 7. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. Москва; 2021. С.160.
 8. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;29(2):216-228.
 9. Нефедов И.В., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В. Оксид азота в выдыхаемом воздухе как предиктор эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(2):238-248.
 10. Чулков В.С., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Использование в клинической практике метода индуцированной мокроты у пациентов с бронхиальной астмой. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(5-2):42-55.
 11. Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А., Азизова Н.Д., Каримова М.Х., Азимов С.М. Цитокины в оценке иммунной системы у больных с бронхиальной астмой. *Педиатрия*. 2023;(1):190-194.
 12. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2021.
-