

УДК 616.248:612.017.1:616.155.3-008.13

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-8-16

ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНО-ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Е.Ю.Барабаш, Т.А.Гвозденко, М.В.Антонюк, К.К.Ходосова, Ю.Г.Сысоева

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

РЕЗЮМЕ. Введение. Изучение факторов риска, дефектов клеточного и фагоцитарных звеньев иммунной системы при разной степени контроля бронхиальной астмы (БА) позволяет определить особенности хронического воспаления и прогнозировать течение заболевания. Цель. Оценить факторы риска и установить особенности иммунологических нарушений по состоянию клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы при частично контролируемой БА легкой степени тяжести. **Материалы и методы.** В исследование включены 184 больных (возраст от 25 до 50 лет) с диагностированной БА легкой степени тяжести, из них 125 человек с частично контролируемым течением (основная группа) и 59 пациентов с контролируемой БА (группа сравнения). У всех пациентов выявляли факторы риска. Методом проточной цитофлуориметрии определяли CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD19⁺. Фагоцитарное звено оценивали на основании показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного резерва, фагоцитарного числа, резерва фагоцитарного числа, метаболической активности нейтрофилов, индекса активации нейтрофилов и его резерва. Группу контроля составили 17 здоровых добровольцев, не имеющих хронических заболеваний органов дыхания. **Результаты.** У пациентов с частично контролируемой БА в 3,8 раза чаще встречалась аллергическая патология внелегочной локализации, в 2 раза – очаги хронической инфекции, в 2,2 раза – хроническая герпесвирусная инфекция. При частично контролируемой БА отмечалось повышение CD3⁺4⁺-лимфоцитов на 16% ($p<0,001$) и индекса CD3⁺4⁺/CD3⁺8⁺ в 1,2 раза ($p<0,05$), снижение CD16⁺56⁺ на 19,6% и CD3⁺8⁺-клеток на 19,5% ($p<0,001$), в отличие от пациентов с контролируемой БА. Нарушение функциональных и потенциальных возможностей фагоцитарных клеток характеризовались снижением фагоцитарного числа на 26,5% и НСТ-теста в 1,4 раза ($p<0,001$). **Заключение.** Факторами, препятствующими достижению контроля при частично контролируемой БА легкой степени тяжести, могут являться сопутствующие аллергические заболевания, хроническая герпесвирусная инфекция, характерный дисбаланс клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета.

Ключевые слова: бронхиальная астма, клеточный иммунитет, фагоцитарное звено иммунной системы.

RISK FACTORS AND FEATURES OF THE CELL-PHAGOCYtic LINK OF IMMUNE SYSTEM IN MILD BRONCHIAL ASTHMA

Е.У.Барабаш, Т.А.Гвозденко, М.В.Антонюк, К.К.Ходосова, Ю.Г.Сысоева

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of
Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

SUMMARY. Introduction. The study of risk factors, defects of cellular and phagocytic links of the immune system with differing degrees of asthma control allows us to determine the features of chronic inflammation and predict the course of the disease. **Aim.** To assess risk factors and establish the severity of immunological disorders according to the state of

Контактная информация

Екатерина Юрьевна Барабаш, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: vash-allergolog@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina Y. Barabash, MD, PhD (Med.), Junior Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: vash-allergolog@mail.ru

Для цитирования:

Барабаш Е.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Ходосова К.К., Сысоева Ю.Г. Факторы риска и особенности клеточно-фагоцитарного звена иммунной системы при легкой бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.8–16. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-8-16

For citation:

Barabash E.Y., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Khodosova K.K., Sysoeva Yu.G. Risk factors and features of the cell-phagocytic link of immune system in mild bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):8–16 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-8-16

the cellular and phagocytic links of the immune system in partially controlled mild asthma. **Materials and methods.** The study included 184 patients (aged 25 to 50 years) with diagnosed mild asthma, 125 of them with partially controlled course (main group), 59 patients with controlled asthma (comparison group). Risk factors were identified in all patients. $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD19^+$ were determined by flow cytometry. The phagocytic link was evaluated based on the phagocytic activity of neutrophils, phagocytic reserve, phagocytic number, phagocytic number reserve, metabolic activity of neutrophils, neutrophil activation index and its reserve. The control group consisted of 17 healthy volunteers who did not have chronic respiratory diseases. **Results.** In patients with partially controlled asthma, allergic pathology of extrapulmonary localization was 3.8 times more common, foci of chronic infection were 2 times more common, and chronic herpes virus infection was 2.2 times more common. In case of partially controlled asthma, there was an increase in $CD3^+4^+$ lymphocytes by 16% ($p<0.001$), $CD3^+4^+/CD3^+8^+$ index by 1.2 times ($p<0.05$), a decrease in $CD16^+56^+$ by 19.6%, and $CD3^+8^+$ cells by 19.5% ($p<0.001$) as compared to patients with controlled asthma. Disturbance of the functional and potential capabilities of phagocytic cells was characterized by a decrease in the phagocytic number by 26.5%, the HCT test by 1.4 times ($p<0.001$). **Conclusion.** Factors hindering the achievement of control in partially controlled mild asthma may be concomitant allergic diseases, chronic herpes virus infection, a characteristic imbalance of cellular and phagocytic immunity.

Key words: asthma, cellular immunity, phagocytic link of the immune system.

Бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенным аллергическим заболеванием во всех странах мира с тенденцией к постоянному росту. Несмотря на серьезный прогресс современной клинической фармакологии и доступность высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов, среди пациентов с БА сегодня широко распространено число частично контролируемых случаев, а количество больных с отсутствием контроля колеблется от 40 до 67% в разных странах. Контроль над симптомами заболевания в силу различных причин остается одной из трудных задач [1–3]. При этом среди пациентов с астмой большая доля больных с легкой степенью тяжести, иногда они составляют 70% от всей популяции. Такие пациенты имеют низкую приверженность к лечению, редко обращаются за помощью, при этом в дыхательных путях этих больных длительное время сохраняется персистирующее воспаление, что может со временем привести к их ремоделированию.

Сохраняют актуальность вопросы изучения факторов риска, поиск триггеров развития и прогрессирования БА. Важно отметить, что более половины пациентов с астмой страдают рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями, которые, в свою очередь, являются факторами риска обострений БА. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о прямой связи между обострениями астмы и частыми инфекционными заболеваниями [4–6]. Так, пациенты с обострениями хронических бактериальных инфекций, частыми респираторными вирусными инфекциями имеют риски потери контроля над заболеванием, в том числе риск обострения и утяжеления БА.

Остроту проблемы обуславливают и сохраняющиеся открытыми некоторые аспекты иммунопатогенеза БА, в частности, изучение провоспалительных цитокинов, рецепторов межклеточного взаимодействия [7–9], установление роли дефектов клеточного и фагоцитарных звеньев иммунной системы в формировании особенностей течения БА. Оценка изменений иммунного статуса при легкой частично контролируемой БА позволяет определить особенности хрониче-

ского воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева, прогнозировать течение БА, а также помогает в поиске новых патогенетически обоснованных методов лечения.

Цель исследования – оценка факторов риска и установление особенностей иммунологических нарушений по состоянию клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы при частично контролируемой БА легкой степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013), с одобрения локального биоэтического комитета (Владивостокский филиал ДНЦ ФПД-НИИ МКВЛ).

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 184 человека с верифицированным диагнозом аллергической БА легкой степени тяжести, из них 115 женщин и 69 мужчин, средний возраст пациентов 39 (31; 44) лет. Основную группу составили 125 больных БА частично контролируемого течения, группу сравнения – 59 больных с контролируемым течением астмы. В группу контроля вошли 17 здоровых добровольцев, не имеющие хронических обструктивных заболеваний органов дыхания. Критерии включения в исследование: возраст от 25 до 50 лет, верифицированный диагноз БА легкой степени тяжести, положительное аллергообследование (кожные тесты с аллергенами/или специфические IgE в сыворотке крови). Критерии исключения: возраст младше 25 лет и старше 50 лет, БА средней и тяжелой степени тяжести, неконтролируемое течение астмы, отсутствие согласия пациента на участие в исследовании, острые инфекционные заболевания или обострение хронических заболеваний.

Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2020), согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА. Оценка текущего контроля астмы проводилась с использованием опросника ACQ-5. Кли-

нико-функциональные методы обследования включали сбор анамнеза, выявление факторов риска, а также оценку факторов, приводящих к обострению БА, аллергообследование, спирометрию с использованием спирографа ST-95 Fukuda (Sancyo, Япония), пикфлоуметрию, заполнение опросника ACQ-5. Параметры клеточного иммунитета ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD16^+CD56^+$, $CD3^-CD19^+$) определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора BD Multitest-6-color TBNK (BD, USA). Проводилась оценка соотношения $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$. Фагоцитарное звено оценивали по показателям фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного резерва, фагоцитарного числа, резерва фагоцитарного числа, теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста), резерва теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТр), индекса активации нейтрофилов (ИАН), резерва индекса активации нейтрофилов (ИАНр). Обработка данных исследования проводилась с использованием статистической программы Statistica 10.0. Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка (для малых выборок). Данные непараметрических тестов представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона (25%, 75%). Для оценки результатов исследований использо-

вали непараметрические критерии Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты с частично контролируемой БА предъявляли жалобы на приступы сухого кашля в дневные часы в 50,4 % случаев, влажного – в 39,2 % случаев, на чувство нехватки воздуха жаловались 51,2% пациентов и 36 % имели ночные симптомы астмы. Потребность в β_2 -агонистах короткого действия чаще 2 раз в неделю испытывали 55,2% всех обследованных лиц. При заполнении опросника ACQ-5 теста среди больных частично контролируемой БА значения теста составили 1,2 (0,8; 1,4) балла, что свидетельствовало о риске возникновения обострения БА. В группе пациентов с контролируемой астмой показатель ACQ-5 теста составил 0,4 (0,2; 0,4) балла, что подтверждало контроль над заболеванием.

Среди сопутствующих заболеваний у больных частично контролируемой БА в 64,8% случаев преобладала аллергопатология внелегочной локализации (аллергический ринит, аллергический дерматит, поллиноз), тогда как у пациентов с БА контролируемого течения данная патология встречалась лишь в 17 % случаев (табл. 1).

Таблица 1

Сопутствующие аллергические заболевания у пациентов с БА

Сопутствующие заболевания	БА частично контролируемая (n=125)		БА контролируемая (n=59)	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Аллергический ринит	73	58,4	10	16,9
Аллергический дерматит	27	21,6	8	13,6
Поллиноз	44	35,2	17	28,8
Лекарственная аллергия	5	4	-	-
Хронические очаги инфекции респираторного тракта (хронический тонзиллит, хронический гайморит)	63	50,4	15	25,4
Хроническая герпесвирусная инфекция	19	15,2	4	6,8

Также у больных с частичным контролем БА в 2 раза чаще отмечались хронические очаги инфекции респираторного тракта (хронический тонзиллит, хронический гайморит и др.), и в 2,2 раза преобладали хронические инфекции герпес-вирусной этиологии.

Из всех пациентов с частично контролируемой БА 72,8% указывали, что симптомы астмы провоцируются респираторными вирусными инфекциями, обострениями хронических очагов инфекций респираторного тракта и воздействием аллергена, 8,8 % пациентов объясняли обострение только воздействием аллергена, 18,4% – изменениями погоды, раздражающими веществами, такими как выхлопные газы автомобиля, дым, резкие запахи и другими причинами (рис.).



Рис. Структура наиболее частых триггеров обострения БА у пациентов с частичным контролем заболевания.

При сравнительном анализе показателей клеточного иммунитета у больных частично контролируемой БА статистически значимых отличий в отношении значений Т-лимфоцитов ($CD3^+$) по сравнению с группой больных с контролируемой БА и здоровыми добровольцами получено не было (табл. 2). Однако у обследованных лиц с частично контролируемой БА при сравнении со здоровыми выявлено увеличение пула $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов как в относительном, так и в абсолютном значении на 7,1 и 14,4%, соответственно ($p<0,001$). Также абсолютное значение

$CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов было повышено на 6% ($p<0,001$), а относительное на 16% ($p<0,001$) при сравнении с данными показателями у пациентов с контролируемым течением астмы. Увеличение $CD3^+CD4^+$ -клеток отразилось на увеличении иммунорегуляторного индекса $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ до значения 2,5. Соотношение $CD3^+CD4^+$ к $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов при частично контролируемой БА было увеличено в 1,3 раза ($p<0,001$) относительно здоровых лиц и в 1,2 раза ($p<0,05$) относительно пациентов с контролируемой астмой.

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета у пациентов с БА, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показатели	Здоровые лица (n=17)	БА контролируемая (n=59)	БА частично контролируемая (n=125)	p – достигнутый уровень значимости
	1	2	3	
$CD3^+$, тыс.	1199 (987; 1239)	1176 (985; 1191)	1180 (953; 1257)	$p_{1-2}=0,86$ $p_{1-3}=0,82$ $p_{2-3}=0,73$
$CD3^+$, %	74,8 (71,5; 78,2)	75,6 (73,1; 80,2)	75,7 (70,5; 80,3)	$p_{1-2}=0,71$ $p_{1-3}=0,73$ $p_{2-3}=0,75$
$CD3^+CD4^+$, тыс.	764 (723; 792)	770 (718; 789)	817 (774; 823)	$p_{1-2}=0,81$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
$CD3^+CD4^+$, %	52,6 (49,6; 55,4)	51,9 (49,8; 54,3)	60,2 (55,6; 62,4)	$p_{1-2}=0,74$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
$CD3^+CD8^+$, тыс.	426 (394; 434)	419 (356; 426)	361 (310; 445)	$p_{1-2}=0,75$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
$CD3^+CD8^+$, %	22,6 (20,9; 27,8)	23,7 (21,5; 28,1)	19,1 (14,1; 19,6)	$p_{1-2}=0,83$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$, у.е.	2 (1,4; 2,2)	2,1 (1,9; 2,3)	2,5 (2,3; 2,6)	$p_{1-2}=0,88$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$
$CD16^+CD56^+$, тыс.	295 (270; 313)	281 (267; 287)	212 (198; 225)	$p_{1-2}=0,81$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
$CD16^+CD56^+$, %	18,4 (15,6; 20,4)	17,9 (15,3; 20)	14,4 (12,2; 15,1)	$p_{1-2}=0,79$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
$CD3^-CD19^+$, тыс.	381 (364,5; 385)	391 (378; 398)	387 (375; 396)	$p_{1-2}=0,91$ $p_{1-3}=0,83$ $p_{2-3}=0,81$
$CD3^-CD19^+$, %	19,3 (16; 20,1)	18,4 (16,4; 19,7)	20,5 (15,5; 22,5)	$p_{1-2}=0,75$ $p_{1-3}=0,68$ $p_{2-3}=0,79$

Абсолютные и относительные значения цитотоксических лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$) у больных с частичным контролем БА были снижены на 15,3% ($p<0,001$) в сравнении со здоровыми добровольцами. Статистически значимое отличие выявлено также при сравнении $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов между больными частично контролируемой и контролируемой БА. Наряду с изменениями в Т-клеточном звене иммунитета, у пациентов с частично контролируемой БА установлено снижение NK-клеток ($CD16^+56^+$) как в сравнении

со здоровыми лицами, так и по сравнению пациентами с контролируемой БА. Так, при частичном контроле БА в сравнении с контролируемой астмой отмечалось снижение абсолютного значения $CD16^+56^+$ -клеток на 24,6% ($p<0,001$) и их относительного значения на 19,6% ($p<0,001$). При оценке содержания относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$) у всех больных БА не выявлено статистически значимых отличий в сравнении с данными здоровых добровольцев.

Таблица 3

Показатели моноцитарно-макрофагальной системы у больных БА, Ме ($Q_{25}; Q_{75}$)

Показатели	Здоровые лица (n=17)	БА контролируемая (n=59)	БА частично контролируемая (n=125)	p – достигнутый уровень значимости
	1	2	3	
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	69 (61; 72)	73 (56; 76)	67 (59; 74)	$p_{1-2}=0,473$ $p_{1-3}=0,665$ $p_{2-3}=0,206$
Фагоцитарный резерв, у.е.	1,2 (1,2; 1,4)	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	$p_{1-2}=0,052$ $p_{1-3}=0,092$ $p_{2-3}=0,099$
Фагоцитарное число, у.е.	5,1 (4,8; 5,2)	4,9 (4,7; 5,2)	3,6 (3,5; 3,8)	$p_{1-2}=0,243$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Резерв фагоцитарного числа, у.е.	1,4 (1,3; 1,5)	1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1,2; 1,4)	$p_{1-2}=0,224$ $p_{1-3}=0,075$ $p_{2-3}=0,526$
НСТ-тест, %	15 (13,5; 16,5)	13 (12; 15)	9 (8; 10)	$p_{1-2}=0,059$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
НСТр, у.е.	3,3 (3,1; 3,5)	1,7 (1,6; 1,8)	1,6 (1,5; 1,8)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,105$
ИАН, %	1,3 (1,2; 1,5)	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,76$
ИАНр, у.е.	3,6 (3,5; 3,7)	1,6 (1,5; 1,8)	1,5 (1,4; 1,8)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,878$

При изучении моноцитарно-макрофагального звена иммунитета установлены статистически значимые различия у всех обследованных больных БА (табл. 3). Так, у больных контролируемой и частично контролируемой БА отмечено снижение резервных возможностей нейтрофильных гранулоцитов – НСТр и ИАНр в 2,1 и 2,4 раза, соответственно ($p<0,001$). Кроме этого, выявлен низкий уровень окислительного метаболизма нейтрофилов – ИАН был снижен на 77% ($p<0,001$) у всех пациентов с БА независимо от контроля. В группе частично контролируемого течения астмы НСТ-тест

был снижен в 1,7 раза ($p<0,001$) относительно здоровых лиц, и в 1,4 раза ($p<0,001$) относительно пациентов с контролируемой БА. Уменьшение резервных возможностей нейтрофильных гранулоцитов, снижение их окислительного метаболизма характерно как для лиц с частично контролируемой БА, так и с контролируемой астмой, однако бо́льшая степень изменений отмечалась у пациентов с частично контролируемой БА. При частично контролируемой БА была снижена и поглотительная способность нейтрофилов относительно здоровых лиц на 29,4% ($p<0,001$), и относительно па-

циентов с контролируемой астмой на 26,5% ($p < 0,001$).

Оценка клинико-иммунологического статуса у больных легкой БА частично контролируемого течения выявила ряд патогенетически обусловленных особенностей, влияющих на уровень контроля над заболеванием и требующих коррекции. Среди пациентов с частично контролируемой астмой преобладали такие сопутствующие заболевания, как аллергический ринит, хронические вирусные инфекции, хронические очаги инфекции респираторного тракта встречались чаще и, возможно, препятствовали переходу астмы в контролируемое течение. Так, среди сопутствующих заболеваний у пациентов с частичным контролем на первое место выступал аллергический ринит, который встречался в 3,4 раза чаще. Высокая частота ассоциированного течения БА и аллергического ринита связана с общими морфофункциональными механизмами дыхательных путей и сходными иммунологическими сдвигами, играющими важную роль в патогенезе этих заболеваний [10]. Также среди пациентов с частичным контролем в 2,2 раза чаще встречались хронические герпесвирусные инфекции, являющиеся одним из факторов утяжеления астмы с развитием неконтролируемого течения. Данная инфекция не только принимает участие в персистенции характерного для атопии Th1/Th2 дисбаланса, но и вносит вклад в патогенез астмы через нарушение функции регуляторного звена иммунитета с последующим поддержанием аллергического воспаления за счет вирус-специфических IgE [5].

Среди пациентов с частичным контролем БА была выявлена высокая частота хронических очагов инфекции верхних дыхательных путей, ЛОР-органов. Важно отметить, что бактериальная инфекция дыхательных путей обсуждается как фактор, провоцирующий обострения астмы и/или являющийся причиной сохранения симптомов заболевания. Получены доказательства связи между хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и степенью тяжести астмы, между бактериальными инфекциями и обострениями БА [11, 12]. Бактериальные антигены достаточно редко выступают в качестве аллергенов, однако они являются триггерными факторами, запускающими каскад аллергического воспаления. У больных БА барьерные функции слизистых оболочек дыхательных путей изначально нарушены, а в результате прямого микробного повреждения и местного воспаления в ответ на бактериальную инфекцию еще более облегчается процесс проникновения аллергенов в организм [12, 13].

Присутствующее аллергическое воспаление, сопутствующие хронические бактериальные и герпесвирусные инфекции являются взаимоусугубляющими факторами. На этом фоне 72,8% пациентов с частично контролируемой БА указали, что помимо контакта с аллергенами и обострений хронических очагов инфекции, они испытывают ухудшение симптомов астмы в период острых респираторных вирусных заболеваний.

Полученные данные свидетельствуют о том, что больные БА чувствительны к двум видам патогенов – вирусным и бактериальным, которые действуют как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны и препятствуют достижению контроля над заболеванием [9].

При анализе клеточного звена иммунной системы у лиц с частично контролируемой БА нами выявлено повышение пула $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов, иммуннорегуляторного индекса $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ и снижение $CD16^+CD56^+$ -клеток, $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов, как относительно показателей здоровых лиц, так и относительно пациентов с контролируемой астмой. Повышение $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов вероятно связано с активностью клеток Th2-типа, однако многие пациенты с атопией сейчас не демонстрируют Th2-подобное воспаление. С другой стороны, в исследованиях других авторов выявлены субпопуляции $CD3^+CD4^+$ -клеток, такие как Th9, Th22, Treg, и возможно под пулом лимфоцитов с маркировкой $CD3^+CD4^+$ скрыты клетки с более сложными эффектами и механизмами [9].

Выявленное снижение количества NK-клеток ($CD16^+CD56^+$ -лимфоциты) свидетельствовало об ослаблении иммунологической защиты. При этом в литературе обсуждаются и более сложные механизмы участия NK-клеток в патогенезе БА. В частности, известно, что повышение содержания IL-4-продуцирующих NK-лимфоцитов в крови у больных БА способствует поддержанию синтеза IgE и, следовательно, персистенции аллергического воспаления [14]. Таким образом, уменьшение количества NK-клеток является также одним из механизмов развития функционального дисбаланса иммунорегуляции при БА.

Состояние фагоцитарного звена системы иммунитета у больных БА исследовалось в многочисленных работах. Однако данные фагоцитарной активности на начальных стадиях заболевания в исследованиях отличаются. В работе М.В.Ефименко и соавт. выявлено угнетение НСТ-теста при стимуляции [15]. Напротив, в работах других авторов отмечена увеличенная активность фагоцитирующих нейтрофилов при БА [16–18]. Анализ параметров фагоцитарного звена в настоящем исследовании выявил снижение фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток. У пациентов с частично контролируемой астмой отмечено снижение фагоцитарного числа на 29,4% по сравнению со здоровыми добровольцами и на 26,5% с больными контролируемой БА. У пациентов с частично контролируемой астмой НСТ-тест, отражающий метаболический (окислительно-восстановительный) потенциал фагоцитов был снижен в 1,7 раза относительно здоровых лиц и в 1,4 раза относительно больных контролируемой БА, и свидетельствовал о несостоятельности противoinфекционной защиты. У всех пациентов с БА, независимо от степени контроля, индекс активации нейтрофилов (ИАН), характеризующий степень их активности, имел

значительное снижение, которое составило 76,9%. Выявлена также низкая индуцированная активность нейтрофилов, характеризующая потенциальные возможности фагоцитирующих клеток. У всех больных БА показатель НСТр был снижен в 2,1 раза, а ИАНр в 2,4 раза, что подтверждало сниженное функциональное состояние нейтрофилов и отражало функциональное состояние целостного организма. Одной из причин этих нарушений может являться изменение лиганд-рецепторных взаимодействий [19].

Заключение

У пациентов с легкой частично контролируемой БА выявлены факторы, при которых контроль над заболеванием остается труднодостижимым. У больных с частичным контролем астмы преобладают такие сопутствующие заболевания, как аллергический ринит, хронические вирусные инфекции, хронические очаги инфекции респираторного тракта. В большинстве случаев (72,8%) основными триггерами обострения при частично контролируемом течении БА являются острая респираторная вирусная патология или обострение хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Препятствием для достижения контроля БА является характерный дисбаланс клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета. При частично контролируемой БА иммунные наруше-

ния проявляются снижением содержания цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), NK-клеток ($CD16^+CD56^+$), повышением Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) и соотношения $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$, на фоне снижения фагоцитарной активности и метаболической активности нейтрофилов. Нивелирование факторов, поддерживающих персистирующее аллергическое воспаление, а также дисбаланса клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета у больных с частично контролируемой БА позволит повысить уровень контроля над заболеванием. Дальнейшее изучение механизмов иммунопатогенеза астмы расширяет возможности индивидуального прогноза течения заболевания, выбора лечебно-профилактических мероприятий для предотвращения обострений и прогрессирования БА.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Фассахов Р.С. от лица экспертной группы. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО // Практическая пульмонология. 2017. №1. С.82–92. EDN: YUBPUT.
2. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой // Пульмонология. 2022. Т.32, №5. С.651–660. EDN: PIKRRG. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660>
3. Бродская О.Н., Белевский А.С. План действий при обострении бронхиальной астмы // Практическая пульмонология. 2018. №2. С.100–104. EDN: VJQMZG.
4. Захарова И.А., Белевский А.С. Возможности лечения вирусиндуцированной бронхиальной астмы // Практическая пульмонология. 2017. №3. С.3–6. EDN: YLYUNL.
5. Конищева А.Ю., Гервасиева В.Б. Патогенетические аспекты персистенции латентной герпесвирусной инфекции у больных бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология. 2017. Т.18. №1. С.29–32. EDN: ZDNJGX.
6. Ненашева Н.М. Возможности профилактики и лечения вирусиндуцированной бронхиальной астмы // Справочник поликлинического врача. 2016. №4. С.4–8. EDN: XWPPVN.
7. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т.5, №1. С.32–37. EDN: BGPEMG. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>
8. Галицкая М. А., Курбачева О.М. Современные представления о роли врожденного и приобретенного иммунитета при бронхиальной астме // Российский аллергологический журнал. 2018. Т.15. №6. С.7–15. EDN: POCSMN.
9. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А., Кулагина В.В., Нагаткина О.В. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. 2016. №2. С.10–14. EDN: VWHRDT.
10. Симсова В.А., Мирошниченко Н.А., Овчинников А.Ю. Лечение аллергического ринита в сочетании с бронхиальной астмой: обзор литературы // Медицинский оппонент. 2020. №1(9). С.59–65. EDN: SIDKNE.
11. Усенко Д.В., Горелова Е.А. Взаимосвязь инфекций и аллергических заболеваний // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. №6. С.35–42. EDN: ZXRCST.
12. Калматов Р.К., Джумаева Л.М., Белов Г.В., Анарбаев А.А., Исмаилов И.Д. Роль респираторных инфекций в патогенезе и усугублении клинических проявлений бронхиальной астмы // Молодой ученый. 2016. №10(114). С.503–508. EDN: WAOBXT.

13. Сиротченко Т.А., Миргородская А.В., Заливная Л.В., Сопко А.В. Обоснование иммуномодулирующей терапии у подростков с бронхиальной астмой, ассоциированной с Эпштейна-Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекциями // Российский педиатрический журнал. 2022. Т.3, №1. С.285. EDN: YLBAUW.
14. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Семенова Л.Ю. Иммунопатогенез формирования atopических заболеваний // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, №4. С.233–241. EDN: YQMYGB. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-233-241>
15. Ефименко М.В., Самсонова М.И., Супрун Е.Н., Бурцева Т.Е., Николаева Л.Е., Козлов В.К. Показатели иммунитета у детей с бронхиальной астмой в условиях Приамурья и Якутии // Медицинская иммунология. 2013. Т.15, №4. С.383–387. EDN: QYUWHP.
16. Анисимова Н.Ю., Галкина А.Ю., Копылов А.Н., Борисова Т.В., Караулов А.В., Киселевский М.В. Фенотип и фагоцитарная активность нейтрофилов крови больных бронхиальной астмой в период обострения // Иммунология. 2012. Т.33, №6. С.318–322. EDN: PUNGYV.
17. Борисова Т.В., Сокуренок С.И., Караулов А.В. Особенности цитокинового профиля, фенотипа и фагоцитарной активности нейтрофилов крови больных бронхиальной астмой в период обострения // Клиническая практика. 2013. №3(15). С.11–19. EDN: REKOAT.
18. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В., Тимчик В.Г., Голубева В.И., Александрин В.А., Разумовская Т.С. Функциональное состояние нейтрофилов у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и внебольничной пневмонией // Российский аллергологический журнал. 2017. Т.14. №6. С.43–58. EDN: YRHTMY.
19. Янченко В.В. Нарушение фагоцитарного звена системы иммунитета у больных аллергической бронхиальной астмой // Иммунология, аллергология, инфектология. 2002. №4. С.70–74. EDN: RVELFB.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Vizel A.A., Demko I.V., Emelianov A.V., Ilina N.I., Kurbacheva O.M., Leschenko I.V., Nenasheva N.M., Ovcharenko S.I., and Fassakhov R.S. on behalf of expert group. [The principles of the treatment of mild asthma: consistent guidelines of the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology and the Russian Respiratory Society]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2017; (1):82–92 (in Russian).
2. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian federation]. *Pul'monologiya* 2022; 32(5):651–660 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660>
3. Brodskaya O.N., Belevskiy A.S. [Action plan for asthma exacerbation]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2018; (2):100–104 (in Russian).
4. Zakharova I.A., Belevskiy A.S. [The possibilities of treatment of viral-induced asthma]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2017; (3):3–6 (in Russian).
5. Konishcheva A.Yu., Gervazieva V.B. [Pathogenetic features of chronic herpesviral infection in patients with bronchial asthma]. *Allergologiya i immunologiya* 2017; 18(1):29–32 (in Russian).
6. Nenasheva N.M. [Possibilities for the prevention and treatment of virus-induced bronchial asthma]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2016; (4):4–8 (in Russian).
7. Simbirtsev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *Russian Medical Inquiry* 2021; 5(1):32–37. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>
8. Galitskaya M. A., Kurbacheva O.M. [The modern view of the role of innate and adaptive immunity in bronchial asthma]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy* 2018; 15(6):7–15 (in Russian).
9. Kurbacheva O.M., Zhestkov A.V., Nagatkin D.A., Kulagina V.V., Nagatkina O.V. [Modern view on immunopathogenesis of asthma]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy* 2016; (2):10–14 (in Russian).
10. Simsova V.A., Miroshnichenko N.A., Ovchinnikov A.Yu. [Treatment of allergic rhinitis in combination with bronchial asthma: literature review]. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent* 2020; (1):59–65 (in Russian).
11. Usenko D.V., Gorelova E.A. [The relationship between infections and allergic diseases]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items* 2017; (6):35–42 (in Russian).
12. Kalamatov R.K., Dzhumaeva L.M., Belov G.V., Anarbaev A.A., Ismailov I.D. [The role of respiratory infections in the pathogenesis and aggression of clinical manifestations of bronchial asthma]. *Molodoy uchenyy* 2016; (10):503–508 (in Russian).
13. Sirotenko T.A., Mirgorodskaya A.V., Zalivnaya L.V., Sopko A.V. [Justification for immunomodulatory therapy in adolescents with bronchial asthma associated with Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infection]. *Rossiyskiy pediatričeskij žurnal = Russian Pediatric Journal* 2022; 3(1):285 (in Russian).
14. Poryadin G.V., Salmasi Zh.M., Kazimirskiy A.N., Semenova L.Yu. [Immunopathogenesis of atopic diseases formation]. *Bülleten' sibirskoj mediciny = Bulletin of Siberian Medicine* 2017; 16(4):233–241 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-233-241>

15. Efimenko M.V., Samsonova M.I., Suprun E.N., Burtseva T.E., Nikolaeva L.E., Kozlov V.K. [Immune state of the children with bronchial asthma from the Amur river and Yakutia regions]. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2013; 15(4):383–387 (in Russian).

16. Anisimova N.Yu., Galkina A.Yu., Kopylov A.N., Borisova T.V., Karaulov A.V., Kiselevsky M.V. [Phenotyp and phagocytosis activity of neutrophils blood of patients with bronchial asthma in the period of aggravation]. *Immunologiya* 2012; 33(6):318–322 (in Russian).

17. Borisova T.V., Sokurenko S.I., Karaulov A.V. [Characteristics of cytokines, phenotypic features and neutrophilsphagocytosis activity in asthmatic patients during exacerbation]. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice* 2013; (3):11–19 (in Russian).

18. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negrutso K.V., Timchik V.G. Golubeva V.I., Aleksandrin V.A., Razumovskaya T.S. [The functional status of neutrophils in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma in combination with chronic obstructive pulmonary disease and community-acquired pneumonia]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy* 2017; 14(6):43–58 (in Russian).

19. Yanchanka V.V. [The phagocytotic defects of the immune system in the patients suffering from allergic bronchitic asthma]. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology* 2002; (4):70–74 (in Russian).

Информация об авторах:

Екатерина Юрьевна Барабаш, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: vash-allergolog@mail.ru

Татьяна Александровна Гвозденко, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: vfdnz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>

Марина Владимировна Антоныук, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: antonyukm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Кира Константиновна Ходосова, младший научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: kira_hodosova@mail.ru

Юлия Геннадьевна Сысоева, врач клинической лабораторной диагностики, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Author information:

Ekaterina Y. Barabash, MD, PhD (Med.), Junior Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: vash-allergolog@mail.ru

Tatiana A. Gvozdenco, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Director of the Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: vfdnz@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: antonyukm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Kira K. Khodosova, Junior Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: kira_hodosova@mail.ru

Yulia G. Sysoeva, MD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Поступила 17.02.2023
Принята к печати 02.03.2023

Received February 17, 2023
Accepted March 02, 2023