

УДК 616.248-053.2/.5:577.17

В.Г. Чернуский

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

РОЛЬ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Определяли уровень гистамина и серотонина в цельной крови у 106 детей, больных бронхиальной астмой в периоде обострения, в возрасте от 5 до 14 лет и 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет. По уровню гистамина и серотонина определяли степень активности в аллергических реакциях тучных клеток/базофилов в различные фазы хронического аллергического воспаления. Показано их иммуномодулирующее влияние на эффекторные клетки и синтез ими провоспалительных цитокинов, которые могут переводить патологический процесс на аутоиммунную основу.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, гистамин, серотонин, ранняя и поздняя фазы хронического аллергического воспаления, аутоиммунный процесс.*

На современном этапе развития проблемы бронхиальная астма (БА) занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний среди детей разных возрастных групп, отличаясь многообразием клинических проявлений, сложностью диагностики, особенно в начальных стадиях формирования БА, что и привлекает внимание не только педиатров, но и исследователей в области клинической иммунологии [1–3].

Единственное, что признано безусловно характерным для БА у детей, – это развитие гиперреактивности бронхов по отношению к специфическим и к ряду неспецифических (неаллергических) раздражителей. Механизм этой уникальной в своем роде реактивности пока окончательно не расшифрован, хотя ведутся интенсивные исследования в этом направлении [4–6].

Сложности диагностики БА у детей объективно вытекают из комплекса взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов, определяющих это заболевание как многостадийный процесс в бронхолегочной системе, последовательно сочетающийся в своем патогенезе проявления хронического аллергического, альтеративно-экссудативного и хронического продуктивного воспаления, характеризующегося отрицательными изменениями в местном и системном иммунитете орга-

низма и сопровождающегося аллергическими и аутоиммунными проявлениями [7–9].

Из этого следует, что патогенетическое осмысление БА у детей как иммунопатологического процесса реализуется через раннюю и позднюю фазы хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе, приобретает особую актуальность, так как именно с этой позиции могут быть обоснованно решены вопросы повышения качества диагностики, лечения, профилактики и прогноза у детей, больных БА [3, 4, 6, 10].

В последнее время вновь возрос интерес исследователей к изучению содержания биогенных аминов в крови детей, больных БА, так как они отражают состояние иммунореактивности, играют важную роль в развитии бронхоспазма и аллергической альтерации тканей бронхолегочной системы у данного контингента детей [2, 4, 10, 11].

Выброс биогенных аминов (и прежде всего гистамина и серотонина) регулируется системой аденилциклаза – цАМФ. Снижение активности аденилциклазы у больных БА в свою очередь приводит к уменьшению содержания в клетках цАМФ, что способствует усиленному выбросу биологически активных веществ и цитокинов эффекторными клетками в бронхолегочной системе в различные периоды заболевания [1, 10, 12].

© В.Г. Чернуский, 2014

Целью настоящей работы явилось изучение роли биогенных аминов в патогенезе бронхиальной астмы у детей.

Материал и методы. В исследование включены 106 детей, больных БА в периоде обострения, в возрасте от 5 до 14 лет и 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет, средний возраст – $(11,6 \pm 1,5)$ года. Диагноз заболевания устанавливали согласно классификации, принятой съездом педиатров и утвержденной Приказом МЗ Украины от 14.12.09 № 04.01.12-8-1178.

Уровень гистамина и серотонина в цельной крови определяли по В.В. Меньшикову [13]. Уровень аутоантител к гистамину, серотонину, гемолизату и гиалуронидазе устанавливали нефелометрической реакцией Уанье с количественным определением антител в крови в модификации В.В. Квирикадзе с соавт. [14].

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Нормальность выборки вариационных рядов осуществляли на основании вычисления показателей асимметрии и эксцессы по методу Г.Ф. Лакина [15].

Результаты и их обсуждение. Согласно современным представлениям, патогенез БА протекает как двухфазный патологический процесс. Первая фаза этого процесса характеризуется как ранний аллергический ответ, реализуемый в основном через тучные клетки/базофилы, и выработка ими медиаторов гистамина, серотонина, тканевых протеаз, гепарина, эозинофильного и нейтрофильного хемотоксического фактора и др.

По уровню гистамина и серотонина в цельной крови у 106 детей, больных БА в

периоде обострения, в возрасте от 5 до 14 лет и у 25 здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет можно определить степень активности в аллергических реакциях тучных клеток/базофилов (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, при определении роли медиаторов гистамина и серотонина в патогенезе заболевания изучали их уровень в цельной крови у детей с разным течением БА. Так, их достоверная разница ($p < 0,05$) была при сравнении показателей при тяжелом течении с таковыми при легком и здоровых детей и не было выявлено достоверной разницы между показателями при легком и среднетяжелом течении заболевания.

Повышенный уровень гистамина и серотонина в цельной крови у детей с легким течением БА может определять их ведущую роль на данной стадии развития патогенеза. Снижение же уровня данных медиаторов в цельной крови при нарастании степени тяжести течения заболевания указывает на снижение роли этих медиаторов при среднетяжелом и тяжелом течении БА и их контроля иммунной системой у данного контингента детей.

Гистамин и серотонин не только вызывают реакции гиперчувствительности немедленного типа, но и оказывают иммунотропное действие, направленное на Т-, но не на В-лимфоциты, включая развитие поздней фазы хронического аллергического воспаления путем усиления продукции ИЛ-2 сенсibilизированными Т-лимфоцитами. Их иммунотропность опосредствована H_2 -рецепторами на Т-лимфоцитах-хелперах и заключается в модулировании образования антителообразующих клеток и зависит от других факторов, тормозящих или усиливающих иммунный ответ.

Таблица 1. Уровень гистамина и серотонина в цельной крови у детей, больных БА в периоде обострения, в зависимости от тяжести течения заболевания, мкмоль/л

Показатель	Здоровые дети (n=25)	Степень тяжести течения БА		
		легкая (n=35)	среднетяжелая (n=39)	тяжелая (n=32)
Гистамин	0,640±0,019	3,84±0,68* $E_x=0,21$	3,20±0,53* $E_x=0,28$	1,92±0,33** $E_x=0,17$
Серотонин	0,450±0,012	2,70±0,42* $E_x=0,19$	2,25±0,43* $E_x=0,16$	1,35±0,21** $E_x=0,14$

Примечания: 1. $p < 0,05$; различия достоверны при сравнении с показателем: * здоровых детей; ** тяжелого течения и легкого.

2. E_x – показатель нормальности распределения выборки ($E_x = 0$).

Следующим этапом было количественное определение аутоантител к основным медиаторам, реализующим раннюю фазу аллергического ответа при БА у детей (табл. 2). Как видно из данных табл. 2, отмечается повы-

себя внимание параллельное нарастание аутоиммунного статуса у данного контингента детей (табл. 2).

В связи с этим мы сочли целесообразным провести дальнейшее изучение влияния ги-

Таблица 2. Данные количественного определения аутоантител к медиаторам в крови детей в зависимости от степени тяжести течения БА в периоде обострения, ($\bar{X} \pm S_x$) у. е.

Показатель	Здоровые дети (n=25)	Степень тяжести течения БА		
		легкая (n=30)	среднетяжелая (n=32)	тяжелая (n=35)
Гистамин	0,058±0,013	0,456±0,040@* E _x =0,17	0,387±0,032@* E _x =0,24	0,296±0,027* E _x =0,13
Серотонин	0,048±0,011	0,439±0,045@* E _x =0,12	0,341±0,034@* E _x =0,33	0,282±0,023* E _x =0,20
Гемолизат	0,037±0,010	0,154±0,023* E _x =0,19	0,267±0,036* E _x =0,22	0,184±0,03# E _x =0,18
Гиалуронидаза	0,022±0,005	0,139±0,020 E _x =0,21	0,384±0,042 E _x =0,36	0,289±0,036 E _x =0,27

Примечания: 1. Q_j – показатель иммунных агрегатов в ед. опт. пл.: Q_j=0,0004–0,1236 ед. опт. пл. – отрицательная реакция; Q_j=0,1634–0,6411 ед. опт. пл. – положительная реакция; Q_j=0,1237–0,1633 ед. опт. пл. – слабо положительная реакция; Q_j=0,6412–1,4248 ед. опт. пл. – резко положительная реакция.

2. p<0,05; различия достоверны при сравнении показателей: * с показателем группы здоровых детей; @ при легком и среднетяжелом течении; # при тяжелом и среднетяжелом течении; ^ при тяжелом и среднетяжелом и легком течении БА.

3. E_x – показатель нормальности распределения выборки (E_x=0).

шенный уровень выработки аутоантител к медиаторам гистамину и серотонину в сыворотке крови у детей с легким течением БА, что подтверждает их ведущую роль на данной стадии развития патогенеза и снижение антигенового контроля данных медиаторов при нарастании степени тяжести течения заболевания и указывает на повышение роли противовоспалительных цитокинов эффекторных клеток при среднетяжелом и тяжелом течении БА у детей. При среднетяжелом и тяжелом течении БА кроме тучных клеток и базофилов в патологический процесс вовлекаются нейтрофилы, эозинофилы, тромбоциты, Т- и В-клетки, мононуклеарные фагоциты (моноциты/макрофаги), синтезирующие липидные медиаторы LTC₄, LTD₄, LTE₄, фактор активации тромбоцитов, цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, TNF₂, GM-CSF, оказывающие бронхоконстрикторное и цитотоксическое действие на клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы, реализуя таким образом вторую фазу позднего аллергического ответа. При этом обращает на

стamina и серотонина на показатели, характеризующие БА у детей как иммунопатологический процесс.

В качестве таковых мы прежде всего использовали определение аутоантител к гемолизату и гиалуронидазе, характеризующих переключение хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе на аутоиммунный процесс. Нами в диагностический комплекс был включен гиалуронидазный тест, благодаря которому устанавливались ответные серологические реакции на гиалуронидазу детей, больных БА. БА у детей протекает как хронический продуктивный воспалительный процесс, характеризующийся заместительной пролиферацией соединительнотканых элементов бронхолегочных структур. Гиалуронидаза, с одной стороны, контролирует репаративную активность соединительнотканых структур бронхолегочной системы, а с другой – участвует в патогенезе БА за счет дезорганизации ее избыточного развития. Установлено, что нарастающий серологический контроль аутоанти-

талами гиалуронидазы соответствует тяжелому течению БА у детей. Наиболее низкий серологический контроль аутоантителами гиалуронидазы отмечается у детей с легким течением заболевания.

Диагностические исследования показали, что легкое течение БА у детей протекает на фоне патогенетически определяющей роли медиаторов раннего аллергического ответа, реализующих свой потенциал на клеточно-тканевых структурах слизистой бронхов. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, наряду с патологическим влиянием цитокинов эффекторных клеток, определяющих поздний аллергический ответ, патогенез заболевания усугубляют аутоиммунные реакции на антигены бронхолегочной системы, на что указывает повышенный уровень аутоантител к разработанным диагностическим антигенам: гемолизату и гиалуронидазе (табл. 2).

Таким образом, результаты наших исследований подтверждают роль биогенных аминов в патогенезе БА у детей. Нами установлено, что уровень гистамина и серотонина зависит от периода заболевания. В связи с этим необходимо неоднократно определять уровень гистамина и серотонина в крови у детей, больных БА. Биогенные амины способны модулировать активность иммунокомпетентных клеток, которая зависит от субпопуляционной структуры эффекторных клеток, определяющих патогенез заболевания, и от представительства имеющихся на их

мембране рецепторов к гистамину и серотонину, а продолжительность их воздействия способствует переводу ранней фазы аллергического ответа в позднюю путем активации провоспалительных цитокинов и реализации аутоиммунного компонента в клеточно-тканевых структурах бронхолегочной системы у данного контингента детей.

Выводы

1. Повышенный уровень гистамина и серотонина и аутоантител к ним в крови у детей с легким течением бронхиальной астмы определяет раннюю фазу хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе.

2. Снижение уровня гистамина и серотонина и аутоантител к ним в крови у детей со среднетяжелым и тяжелым течением бронхиальной астмы переключает эффекторные клетки на синтез провоспалительных цитокинов и определяет позднюю фазу хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе.

3. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, наряду с патологическим влиянием цитокинов эффекторных клеток, определяющих поздний аллергический ответ, патогенез заболевания усугубляют аутоиммунные реакции на антигены бронхолегочной системы, на что указывает повышенный уровень аутоантител к гемолизату и гиалуронидазе.

Список литературы

1. Адо А. Д. Общая аллергология : монография / А. Д. Адо. – М. : Медицина, 1978. – 468 с.
2. Баранов А. А. Детская аллергология : руководство для врачей / А. А. Баранов, И. И. Балаболкин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 687 с.
3. Szefler S. J. Asthma: the new advances / S. J. Szefler // Adv. Pediatr. – 2010. – V. 54, № 47. – P. 273–308.
4. Беклемешев Н. Д. Иммунопатология и иммунорегуляция : монография / Н. Д. Беклемешев. – М. : Медицина, 1996. – 156 с.
5. Вершинина М. В. Бронхиальная астма / М. В. Вершинина // Современные подходы к диагностике и лечению. – М. : Феникс, 2007. – 125 с.
6. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление : монография / Д. Н. Маянский. – М. : Медицина, 1991. – 271 с.
7. Гуцин И. С. О физиологическом смысле аллергической реакции / И. С. Гуцин // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 16–18.
8. Микробиология / [Дикий И. Л., Холупяк И. Ю., Шевелева Н. Е., Стегний М. Ю.]. – Харьков : Прапор, 1999. – 414 с.
9. Hahn D. L. Origins of atopy in pediatric asthma / D. L. Hahn // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – V. 115, № 2. – P. 425–426.

10. Кузьмичева Л. В. Содержание биогенных аминов в лимфоцитах при бронхиальной астме / Л. В. Кузьмичева, Р. Е. Киселева // Клиническая медицина. – 2004. – № 10. – С. 34–37.
11. Taube C. Insights into the pathogenesis of asthma utilizing murine models / C. Taube, A. Dakham, E. W. Gelfand // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2004. – V. 135, № 2. – P. 173–186.
12. Зуга М. В. Тучные клетки и их значение в физиологии и патологии легких / М. В. Зуга, В. А. Невзорова, Б. И. Гельцер // Тер. архив. – 1999. – Т. 71, № 3. – С. 76–79.
13. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / В. В. Меньшиков. – М. : Медицина, 1987. – 365 с.
14. Петров Р. В. Клиническая иммунология и аллергология : монография / Р. В. Петров. – М. : Медицина, 1990. – Т. 3. – 367 с.
15. Лакин Г. Ф. Биометрия : монография / Г. Ф. Лакин. – М. : Высшая школа, 1990. – 352 с.

В.Г. Чернуський

РОЛЬ БІОГЕННИХ АМІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Визначали рівень гістаміну і серотоніну в цільній крові у 106 дітей, хворих на бронхіальну астму в періоді загострення, у віці від 5 до 14 років і 25 здорових дітей у віці від 7 до 14 років. За рівнем гістаміну і серотоніну визначали ступінь активності в алергічних реакціях тучних клітин/ базофілів у різні фази хронічного алергічного запалення. Показано їхній імуномодулюючий вплив на ефektorні клітини і синтез ними прозапальних цитокінів, які можуть переводити патологічний процес на аутоімунну основу.

Ключові слова: бронхіальна астма, гістамін, серотонін, рання і пізня фази хронічного алергічного запалення, аутоімунний процес.

V.G. Chernusky

ROLE OF BIOGENIC AMINES IN PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

The levels of histamine and serotonin in a whole blood is determined at 106 children with exacerbation in age from 5 to 14 years and 25 healthy children aged 7 to 14 years. Histamine and serotonin characterize the level of activity of allergic reactions of basophyls during different stages of chronic allergic inflammation. Immunomodulating influence on the target cells and synthesis of proinflammatory cytokines by then is demonstrated; this mechanism may lead the chronisation and autoimmune transformation of the pathological process.

Key words: bronchial asthma, histamine, serotonin, early and late phases of chronic allergic inflammation, autoimmune process.

Поступила 27.09.13