

ПЕДИАТРИЯ

УДК 616.248: 616-08-035

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНИТЕТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Е.В. Дерябина, А.И. Кусельман

Ульяновский государственный университет

В статье обсуждается состояние клеточного и гуморального иммунитета при неконтролируемой бронхиальной астме в острый период и период реконвалесценции. Показано, что наибольшие изменения свойственны некоторым клеточным (CD8 и соотношению CD4/CD8) и гуморальным (повышение IgE, ИЛ-4, ИЛ-8, sVCAM и субклассов IgG, в частности IgG2 и IgG4 факторам). Показано, что к периоду реконвалесценции иммунологические изменения сохраняются. Применение иммуностропного препарата «Деринат» в ингаляционной и инъекционной форме дает улучшение клинической картины, однако использование ингаляционной формы почти не оказывает положительного влияния на иммунологическую картину. Контроль астмы длительно (до 4-5 месяцев) сохраняется при использовании инъекционной формы препарата.

Ключевые слова: неконтролируемая астма, дети, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, интерлейкины, иммуностропная терапия, «Деринат».

Введение. В настоящее время нарушения иммунитета той или иной степени выявляются практически при всех заболеваниях. Среди проблем современной медицины одной из ведущих является аллергическая патология.

Среди аллергических заболеваний наиболее актуальной является бронхиальная астма. В GINA (2006) БА определяется как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Среди детей в России распространенность БА достигает 12,1 % [10].

При фармакотерапии БА используется «ступенчатый» подход, который включает в себя увеличение или уменьшение объема терапии в зависимости от выраженности клинических симптомов. Учитывая патогенез БА, современная терапия должна обеспечивать устранение аллергического воспаления, уменьшение гиперреактивности бронхов, восстановление бронхиальной проходимости и предупреждение структурной перестройки стенки бронхов. Выбор лечения определяется

тяжестью и периодом течения заболевания. Но в любом случае необходим индивидуальный подход в выборе методов и схем лечения. На данном этапе приоритет в лечении БА отдается глюкокортикостероидам (ГКС), большое распространение в лечении астмы получили антагонисты лейкотриенов рецепторов, у детей с легкой степенью тяжести используются кромоны, также применяются теофиллины, антитела к иммуноглобулину E, аллергенспецифическая и другая иммунотерапия. Однако иммуномодулирующая терапия БА используется редко, хотя на сегодняшний день достаточно хорошо изучены механизмы воспаления при БА, которые являются результатом изменений в иммунной системе.

При наличии сенсибилизации длительное воздействие антигена вызывает активацию специфических Т-лимфоцитов-хелперов, которые стимулируют синтез иммуноглобулина E (IgE) В-клетками, а также, посредством секреции различных цитокинов, втягивают в воспалительный процесс разные группы лей-

коцитов. Т-лимфоциты могут непосредственно усиливать рост, дифференциацию, активацию и выживание клеток, которые принимают участие в воспалительной реакции, т.е. осуществляют провоспалительный эффект и действуют как клетки-хелперы (Th). В настоящее время известны два подтипа Th (CD4+) – Th1 и Th2. Они отличаются по своему действию, антагонистичны и ответственны за разные механизмы иммунного ответа, конкурируют между собой. Th2 ответственны за развитие немедленных реакций (1 тип), осуществляют контроль реакции гуморального иммунитета (продукции В-лимфоцитами иммуноглобулинов (Ig), в частности G, A, E) [4]. Доказано увеличение Th-2 лимфоцитов в периферической крови и дыхательных путях у больных БА. В отличие от Т-хелперов, большинство CD8+Т-лимфоцитов-супрессоров распознают эндогенные антигены, внутриклеточную инфекцию, онкоантигены. При исследовании выявлено угнетение их функции при БА [19].

Установлено наличие изменений гуморального иммунитета при БА в виде нарушения баланса Ig класса G, гиперпродукции IgE. Иммуноглобулины G-антитела, на долю которых приходится основная часть антител, обладают высоким сродством к антигену, выполняют эффекторные и регуляторные функции, обеспечивая защиту организма от микроорганизмов и их токсинов. Известно, что имеются некоторые биологические различия в подклассах иммуноглобулинов IgG [8]. Классическим носителем свойств антител являются Th2-зависимые IgG1-антитела, на долю которых приходится более 50 % всего количества сывороточных иммуноглобулинов. Они наиболее полно проходят фазы созревания, обладают высоким сродством к Fc-рецепторам всех типов. Аналогичными свойствами обладают и Th1-зависимые IgG3-антитела. Для IgG4-антител не свойственно связывание компонента, IgG2-антитела плохо проникают через плаценту. В норме IgG1 (70 %) > IgG2 (20 %) > IgG3 (6 %) > IgG4 (4 %). При аллергических заболеваниях могут повышаться кроме IgE подклассы IgG1 и IgG4.

В настоящее время доказана важная роль цитокинов в развитии аллергических реакций

при БА [1; 6; 12; 17; 22; 24]. С известной долей условности, которая связана с полифункциональностью цитокинов и взаимным перекрыванием их эффектов, можно говорить о трех категориях цитокинов, принимающих участие в аллергическом воспалении. Первая категория включает IL-1 и ФНО-а (цитокины «первой волны») – основные провоспалительные цитокины, действующие при любом воспалении. Вторая категория включает цитокины с антиаллергическим эффектом (ИФН-у, IL-10), который объясняется их способностью тормозить секрецию IL-4, одного из главных индукторов IgE. Третья категория представлена цитокинами, поддерживающими позднюю фазу аллергического воспаления, куда относят ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 (цитокины «второй волны»), а также IL-3, IL-4, IL-5, усиливающими мобилизацию и дифференцировку эозинофилов – главного символа и финального эффектора аллергического воспаления. Большое количество проведенных исследований выявило при БА повышение в крови таких цитокинов, как IL-1, ФНО-а, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, IL-21 [2; 5; 7; 16; 20; 27].

Известно, что специфические поверхностные молекулы, которые относятся к адгезивным интегринам, обеспечивают тесное мембранное взаимодействие лейкоцитов крови между собой и с эндотелием капилляров. Это является необходимым для миграции клеток в подслизистую и слизистую оболочку бронхов. Количество адгезивных молекул на поверхности активированных структур при БА резко возрастает, особенно при тяжелых формах. В некоторых работах было выявлено повышение экспрессии молекул межклеточной адгезии (ICAM-1 или CD54) и др. [9] на мембранах клеток (эозинофилов, нейтрофилов), мигрирующих из кровотока или находящихся в тканях, а на мембранах эндотелия капилляров повышена экспрессия молекул сосудисто-клеточной адгезии (VCAM-1) [25].

Известно, что при бронхиальной астме могут возникать значительные количественные и качественные изменения сосудов дыхательных путей (ДП), которые являются одним из компонентов ремоделирования (РМ),

обычно называемым сосудистым ремоделированием [14; 23]. Обнаружена возможность увеличения количества сосудов в бронхах среднего и малого диаметра, причем подобные изменения выявляют на ранних этапах развития БА. Это может участвовать в усилении реакции воспаления при БА, проявляющейся утолщением стенки дыхательных путей с последующим их сужением [14].

Есть мнение, что изменения микроциркуляции при ремоделировании связаны с 3 механизмами: ангиогенезом, расширением сосудов и повышением их проницаемости, причем участие в этих процессах могут принимать разные медиаторы [14; 15]. Известно, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является специфическим митогеном эндотелиальных клеток сосудов и стимулирует ангиогенез, а в условиях патологического процесса в высоких концентрациях, когда нарушен баланс с другими медиаторами, способствует формированию отека и расширению сосудов. Так, ангиопоэтин-1 (Ang-1) обладает способностью предотвращать повышение проницаемости за счет стабилизации мембран, а ангиопоэтин-2 (Ang-2) в присутствии высоких концентраций VEGF действует как антагонист Ang-1. Эндостатин препятствует формированию новых сосудов. В мокроте больных БА обнаружено нарушение баланса VEGF и эндостатина, свидетельствующее о формировании ремоделирования. Кроме того, ИЛ-8 обладает также проангиогенной активностью, способствует инфильтрации клетками субэпителиального пространства и тем самым может поддерживать ремоделирование в дыхательных путях [18; 14; 15; 21]. В ряде работ выявлена экспрессия VEGF в дыхательных путях больных, как с острыми, так и со стабильными проявлениями БА [25]. Существует четкая позитивная корреляция между количеством тучных клеток и количеством сосудов у больных БА. Это объясняется тем, что гепарин, являющийся основным гликозамингликаном гранул тучных клеток, обладает проангиогенной активностью. Кроме того, тучные клетки продуцируют и секретируют VEGF, который стимулирует миграцию последних к участкам ангиогенеза.

Таким образом, при сохранении активного воспалительного процесса происходит его хронизация и одновременно запускаются механизмы репарации поврежденной бронхиальной стенки по патологическому типу – отложение в ней коллагена, утолщение базальной мембраны и повышение количества миофибробластов в субэпителиальном слое.

При анализе знаний о многоэтапности и наличии большого количества уровней аллергического процесса и взаимосвязи друг с другом отдельных этапов, можно сформулировать важнейшее положение терапии аллергических состояний и БА. Это положение заключается в том, что лечение может быть высокоэффективным только в том случае, если использован комплексный подход, учитывающий терапевтическое действие на разные звенья аллергического процесса, а также форму, стадии, степень тяжести конкретного аллергического заболевания и медицинский, биологический, генетический, эпигенетический, молекулярный и социальный «портрет» конкретного пациента. Таким образом, с учетом этого разнообразия, большого количества спорных вопросов у врача должен быть богатый набор тех или иных лечебных приемов для комплексного и индивидуального подхода к каждому пациенту в лечении аллергических заболеваний и БА.

Все это послужило основанием для проведения данного исследования, целью которого явилось изучение клинико-иммунологических особенностей течения неконтролируемой БА и оценка эффективности различных схем иммуномодулирующей терапии.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 102 пациента (63 мальчика, 39 девочек) в возрасте 7–14 лет с неконтролируемым течением БА, которые проходили лечение в пульмонологическом отделении МУЗ ГКБ №1 (Перинатальный центр) г. Ульяновска. Среди них: с тяжелым течением – 36 человек, со среднетяжелым – 66. Длительность болезни колебалась от 4 до 10 лет.

Диагноз «Бронхиальная астма» был поставлен на основании рекомендаций Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»

(2008) и «Глобальной инициативы по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2006).

Для получения объективной информации об уровне контроля астмы использовались тесты АСТ, АСТ детский (Опросник по контролю симптомов астмы).

Во время пребывания в стационаре всем наблюдаемым детям с БА проводилась стандартная комплексная терапия, включающая дозированные ингаляции сальбутамола, форадила, иГКС (фликсотид, пульмикорта, серетид). В последующем, проводилась ступенчатая терапия.

Наблюдаемые дети были подразделены на 3 группы. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести заболевания и длительности БА.

Группа сравнения (К) состояла из 64 пациентов, которые получали стандартную комплексную терапию.

Группа Д состояла из 18 пациентов, которые получали комплексное лечение в сочетании с «Деринатом». Препарат вводился внутримышечно через день в возрастной дозировке (у детей в возрасте от 2 до 10 лет разовая доза определяется из расчета 0,5 мл 1,5 % раствора препарата на год жизни, у детей старше 10 лет применяется средняя разовая доза 75 мг – 5 мл 1,5 % раствора). Курс состоял из 5 инъекций.

В группе Ди 20 пациентов получали комплексное лечение в сочетании с «Деринатом» ингаляционно. Препарат (2 мл 0,25 % раствора) разводился с физиологическим раствором 1:1 и применялся ежедневно в виде ингаляций через небулайзер в течение 10 дней 1 раз в сутки. Перед началом применения «Дерината» в течение одного дня применялся 0,25 % «Деринат» интраназально для определения переносимости препарата.

Все наблюдаемые больные бронхиальной астмой находились на учете у участкового врача по месту жительства, аллерголога и пульмонолога, они неоднократно получали курсы лечения в стационаре, однако должного контроля у них не наблюдалось.

Общеклинические исследования у больных бронхиальной астмой проводились общепринятыми методами. CD4+, CD8+ опре-

делялись методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител; определение содержания IgA, IgM, IgE, общего IgG и субклассов IgG проводилось методом твердофазного иммуноанализа с использованием моноклональных антисывороток; определение показателей IL-4, IL-6, IL-8 – методом иммуноферментного анализа при помощи наборов «Вектор-бест»; определение концентрации sVCAM-1 (сывороточная концентрация антигенов молекулы сосудистой клеточной адгезии I типа) – с использованием наборов Bender MedSystems GmbH (Австрия). Использовался ИФА-анализатор Stat Fax-200».

Обработка полученных данных проводилась в соответствии с общепринятыми методами статистики, с использованием прикладного рабочего пакета статистического анализа Statistica v.6.0 и AteStat на персональном компьютере в рабочей среде «Windows XP».

Результаты и обсуждение. В клинике неконтролируемой БА до начала лечения отмечалось ухудшение общего состояния, кашель, одышка, хрипы в легких, заложенность носа. На фоне проводимой стандартной комплексной терапии в группе К наблюдалась положительная динамика клинических параметров: улучшение носового дыхания в среднем происходило на $7,61 \pm 0,49$ день, кашель купировался на $11,56 \pm 0,56$ день, хрипы в легких исчезали к $8,71 \pm 0,46$ дню. У 4-х детей наблюдались повторные приступы одышки с возобновлением хрипов, ухудшением вентиляционной функции легких на 7–8 день лечения, что требовало увеличения дозы препаратов и удлинения сроков госпитализации.

У детей с неконтролируемым течением БА иммунологические исследования показали дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета. Нарушение соотношения компонентов Т-хелперного звена проявлялось повышением индекса CD4/ CD8 ($6,60 \pm 0,13$ %) за счет увеличения количества CD4+ ($58,57 \pm 0,72$ %) и выраженной недостаточности количества цитотоксических CD8+ ($8,49 \pm 0,14$ %).

Показатели IgA, M, G у больных не отличались ($p > 0,05$) от уровня здоровых на протяжении всего периода наблюдения. Но

при этом отмечалось резко выраженное повышение уровня общего IgE ($501,91 \pm 17,54$ МЕ/мл), что в 19 раз ($p < 0,001$) превышало его уровень в сыворотке крови у здоровых детей ($26,61 \pm 12,0$ МЕ/мл). В период клинической ремиссии в группе К повышенный уровень IgE ($515,4 \pm 33,49$ МЕ/мл) сохранялся, что свидетельствует об иммунологической неэффективности стандартной терапии.

Изменение уровня подклассов IgG представлено на рис. 1, где норма условно представлена в виде нулевой линии абсцисс, а по линии ординат представлено кратное увеличение или уменьшение основных показателей (число раз). В норме в процентном соотношении иммуноглобулины располагаются так:

IgG1 (70 %) > IgG2(20 %) > IgG3(6 %) > IgG4 (4 %). В наших наблюдениях отмечалось увеличение всех подклассов IgG, в большей степени IgG2,4, сохраняющееся и в период ремиссии, что может свидетельствовать о высокой вирусной, бактериальной и аллергенной нагрузке.

У всех детей с неконтролируемой БА перед началом лечения иммуноглобулины располагались следующим образом IgG1 (58 %) > IgG2 (32 %) > IgG4 (5 %) > IgG3 (4 %), в группе К в период ремиссии IgG1 (57 %) > IgG2 (33 %) > IgG4 (6 %) > IgG3 (4 %). В процессе наблюдения статистически значимых изменений уровня подклассов IgG не выявлялось.

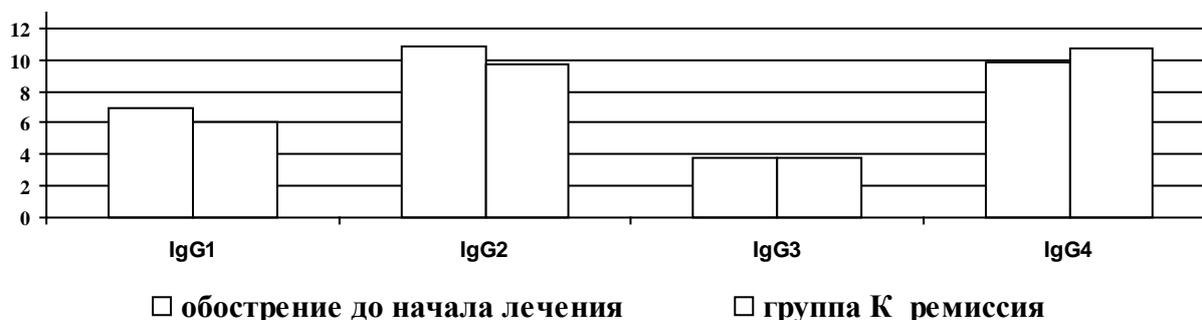


Рис. 1. Кратность увеличения показателей подклассов IgG по сравнению с нормой (количество раз) в период обострения и в период ремиссии

При оценке показателей некоторых цитокинов были выявлены нарушения их соотношения. На фоне нормального количества IL-6 и IL-4 наблюдалось резкое повышение IL-8. На всех этапах исследования уровни IL-4 ($7,23 \pm 0,21$ пг/мл) и IL-6 ($1,45 \pm 0,14$ пг/мл) находились в допустимом интервале до 50 пг/мл [13]. Возможно, это связано с воздействием лекарственных препаратов, которые пациенты до этого получали.

В период обострения БА наблюдалось значительное ($p < 0,001$) повышение IL-8 ($144,94 \pm 11,48$), которое сохранялось и в период клинического улучшения ($120,81 \pm 17,9$) при норме до 50 пг/мл [13].

Резкое повышение IL-8 может свидетельствовать о воспалительной реакции как неинфекционного, так и инфекционного генеза [4]. У обследованных нами детей наблюдалось наличие инфекционных факторов (инфекционные синуситы, аденоидиты, хрониче-

ские тонзиллиты, персистирующая хламидийная инфекция, патогенная флора при бактериологическом исследовании зева и носа, частые ОРВИ). Кроме этого, альвеолярные макрофаги при астме стимулируются специфическими аллергенами и вырабатывают медиаторы (в том числе и IL-8). Также источником IL-8 могут быть клетки эндотелия, эпителия бронхов, фибробласты. По некоторым данным [26], широко используемые в лечении БА β-агонисты могут увеличивать синтез и секрецию ИЛ-8 бронхиальным эпителием. IL-8 при БА также участвует в поддержании воспалительного процесса в дыхательных путях и усугубляет течение болезни, обладает проангиогенной активностью, способствует инфильтрации клетками субэпителиального пространства и тем самым может поддерживать ремоделирование в дыхательных путях [15].

Подтверждением этому является повышение sVCAM-1 в 2,3 ($p < 0,001$) раза (обостре-

ние – $14,73 \pm 0,82$ пг/мл, период клинической ремиссии в группе К – $14,15 \pm 1,14$ пг/мл) по сравнению с уровнем данного показателя в сыворотке крови здоровых детей ($6,52 \pm 1,12$ пг/мл).

Нами было выявлено изменение VEGF. В группе детей с обострением БА его уровень составлял $113,16 \pm 23,17$ пг/мл. В периоде клинической ремиссии наблюдалось достоверное снижение ($p < 0,01$) до $43,63 \pm 10,23$ пг/мл. У детей с длительным и тяжелым течением БА (35,7 % случаев) данный показатель превышал среднее значение в 1,6 раза и составлял $291,85 \pm 21,47$ пг/мл, в процессе лечения наблюдалось его снижение до $110,15 \pm 16,59$ пг/мл ($p < 0,01$).

В изученной нами литературе имеются данные о том, что повышенный уровень VEGF определяется во все периоды БА и положительно коррелирует с тяжестью процесса [15], однако нет данных о взаимосвязи с длительностью заболевания. В нашем исследовании была определена положительная средняя корреляционная связь не только тяжести ($r = 0,31$, $p < 0,05$), но и длительности заболевания ($r = 0,48$, $p < 0,01$) с уровнем VEGF. Это может быть связано с тем, что при длительном, тяжелом и неконтролируемом течении БА имеет место хроническая гипоксия, усиливающая ангиогенез.

Таким образом, показатели VEGF и IL-8 могут служить маркерами процесса ремоделирования в дыхательных путях при БА.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что неконтролируемая БА сопровождается нарушением бронхиальной про-

ходимости, изменением показателей иммунитета и наличием положительной средней корреляционной связи фактора ангиогенеза с длительностью и тяжестью заболевания. Помимо этого такие показатели, как IL-8, VEGF и sVCAM-1 можно использовать для контроля течения БА.

Вместе с тем у пациентов на фоне проводимого лечения отмечалась некоторая положительная динамика, в периоде клинической ремиссии регистрировалась нормализация уровня VEGF, но повышенное содержание IgE, IL-8, IL-4, sVCAM1, CD4-лимфоцитов, индекса CD4/CD8, недостаточность CD8-лимфоцитов сохранялись.

Во время пребывания в стационаре детям с БА проводилась стандартная комплексная терапия, на фоне которой не наблюдалось быстрого купирования клинической симптоматики и достаточной коррекции иммунологических сдвигов.

Следовательно, необходимы дополнительная коррекция традиционного лечения и активная иммуномодулирующей терапия, направленные на уменьшение иммунного воспалительного процесса.

При исследовании эффективности различных схем применения «Дерината» на фоне стандартной комплексной терапии были получены положительные результаты.

Выявлено, что у больных БА группы Д улучшение основных клинических параметров регистрировалось на 2–4 дня раньше по сравнению с группой больных, получавших стандартную комплексную терапию (рис. 2).

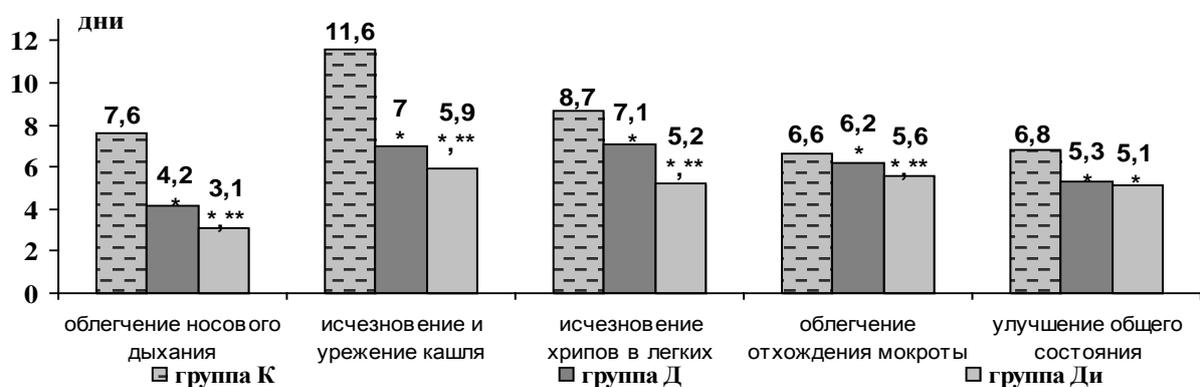


Рис. 2. Динамика клинических показателей

Примечание. * – $p < 0,01$ по сравнению с группой К, ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой Д, *** – $p < 0,05$ по сравнению с группой Д (достоверность различий определялась при помощи критерия Манна-Уитни).

В группе Ди улучшение некоторых клинических показателей, наступало раньше, чем в группе с внутримышечным применением «Дерината».

Анализ основных параметров иммунитета показал, что в группе К при наступлении

клинической ремиссии заболевания сохранялись изменения параметров иммунологической реактивности (табл. 1), аналогичные тем, которые обнаруживались в периоде обострения заболевания.

Таблица 1

Показатели иммунитета (M±m) у больных БА в разные периоды заболевания при различных схемах лечения

Показатели	Здоровые дети	Больные БА			
		Период обострения	Группа К	Группа Д	Группа Ди
	n=60	n=60	n=18	n=15	n=11
Ig E Е/мл	26,61±12,0	501,91±17,54*	515,4±33,49*	341,8±12,53 *,**,***	496,85±27,19*,#
CD4+ %	41,05±2,08	58,57±0,72*	54,83±1,05 *,**	54,06±1,27 *,**	54,63±0,97 *,**
CD8+ %	30,01±1,35	8,49±0,14*	9,34±0,20 *,**,	25,13±1,37 **,***	#10,9±0,43 *,**,***
Индекс CD4/CD8	1,35±0,05	6,60±0,13*	5,76±0,11 *,**	2,2±0,09 *,**,***	#5,1±0,27 *,**,***
	n=10	n=96	n=18	n=15	n=11
IL-4 пг/мл	2,7±0,42	7,23±0,21*	5,26±0,26 *,**	2,7±0,29 **,***	#4,6±0,3 *,**
IL-8 пг/мл	1,76±0,41	144,94±11,4*	120,81±17,9*	55,52±10,17 *,**	#114,04±25,96*

Примечание. * – p<0,001 по сравнению со здоровыми, ** – p<0,01–0,001 по сравнению с периодом до начала лечения, *** – p<0,05–0,001 по сравнению с контрольной группой, # – p<0,02–0,001 между группами с применением Дерината. Достоверность различий определялась при помощи критерия Стьюдента.

У пациентов группы Д отмечалось достоверное снижение степени повышения IgE, IL-8, CD-4. Другие показатели иммунитета не отличались от таковых у здоровых детей.

В группе Д наблюдалась нормализация sVCAM-1, и в период ремиссии уровень sVCAM-1(7,24±0,33 пг/мл) не отличался от уровня группы здоровых детей (6,52±1,12 пг/мл) (p>0,05). В группе К (14,15±1,14пг/мл) и Ди (12,57±0,53пг/мл) изменений данного параметра не наблюдалось (p>0,05).

Нами выявлено увеличение всех подклассов IgG (в большей степени IgG2,4). Эти изменения сохраняются и в период ремиссии, но в группе Д наблюдается статистически значимое (p<0,05) уменьшение IgG2

и IgG4 по сравнению с периодом обострения (рис. 3).

У детей в период обострения иммуноглобулины располагались следующим образом: IgG1 (58 %) > IgG2 (32 %) > IgG4 (5 %) > IgG3 (4 %), и в группе К в период ремиссии IgG1 (57 %) > IgG2 (33 %) > IgG4 (6 %) > IgG3 (4 %), а в группе Д наблюдалось распределение, близкое к норме IgG1 (59 %) > IgG2 (31 %) > IgG3 (5 %) > IgG4 (4 %).

Полученные результаты связаны, по всей видимости, с нормализующим влиянием «Дерината» на IL-8 и sVCAM-1, которые могут принимать участие в стимуляции неоангиогенеза, хронического воспаления и необратимых процессов ремоделирования дыхательных путей. Таким образом, применение

«Дерината» способствует снижению воспалительного процесса, изменений в бронхах и

улучшает прогноз при БА у детей.

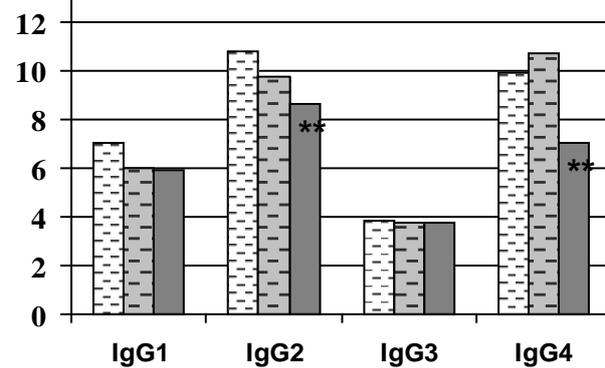


Рис. 3. Соотношение подклассов IgG по сравнению с нормой (количество раз) в разные периоды заболевания на фоне различных схемах лечения

Примечание. ** – $p < 0,05$ по сравнению с периодом до начала лечения (достоверность различий определялась при помощи критерия Стьюдента).

Таким образом, включение в общепринятую терапию внутримышечного применения «Дерината» позволяет значительно улучшить как клинический статус, так и состояние иммунитета у детей с неконтролируемым течением БА.

Если учесть данные литературы о явном интерферониндуцирующем действии «Дерината», можно сделать предположение о способности препарата снижать активность Th2-лимфоцитов и выработку ими соответствующих цитокинов и переключать иммунный ответ на Th1-тип.

В результате сравнительной оценки эффективности двух способов введения «Дерината» подтверждено положение о том, что ингаляционное применение 0,25 % раствора «Дерината» не оказывает значительного влияния на

состояние иммунной реактивности. Это, возможно, свидетельствует о необходимости изучения эффективности применения препарата для лечения БА с увеличением концентрации и кратности введения раствора для ингаляций.

Учитывая особенность изменений показателей IL-8, sVCAM1, VEGF в разные периоды и при разных схемах терапии БА, наличие корреляции с клиническими параметрами, можно рекомендовать использовать их для контроля эффективности лечения БА.

Для более полной оценки эффективности иммуномодулирующей терапии нами была проведена оценка длительности сохранения положительного эффекта от представленных схем лечения и влияния на уровень, длительность контроля БА, качество жизни пациента (рис. 4).

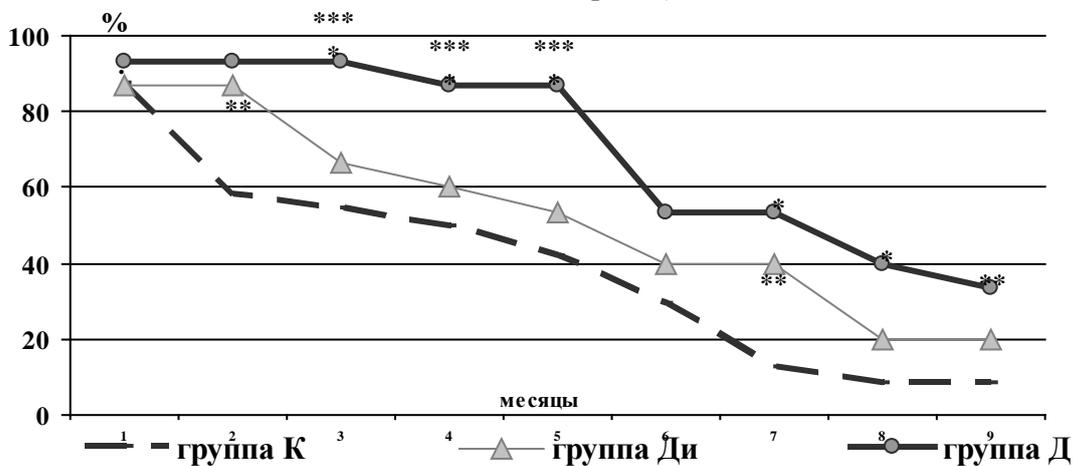


Рис. 4. Динамика уровня сохранения контроля над астмой после стационарного лечения на фоне различных схем лечения

Примечание. * – $p < 0,01$ с группой контроля, ** – $p < 0,05$ с группой контроля, *** – $p < 0,05$ между группами Д и Ди (достоверность различий между процентными долями оценивалась при помощи критерия Фишера).

В результате проведенного исследования было показано, что на фоне стандартной терапии у пациентов с неконтролируемой БА не удается удерживать длительный контроль над астмой.

В группе К, начиная со 2-го месяца наблюдения, практически в половине случаев отмечались возобновление симптомов БА и утрата контроля над астмой (в 41,7 % случаев на 2-м месяце, в 45,8 % на 3-м месяце, в 50 % случаев – на 4-м месяце наблюдения). К 9-му месяцу наблюдения утрата контроля над БА регистрировалась в 91,7 % случаев. Дозу иГКС удалось снизить только в 8,4 % случаев.

В группе Д контроль сохранялся первые 5 месяцев более чем у 80 % пациентов. Дозу иГКС удалось снизить у 30 % детей. В группе Ди контроль к 7-му месяцу сохранялся у 40 % больных, снизить дозу иГКС удалось в 20 % случаев.

С увеличением срока от проведенной терапии отмечается тенденция снижения количества детей без обострений во всех группах.

Анализ динамики эффективности выбранных способов лечения показал преимущества схемы с применением инъекционного «Дерината», так как у 1/3 пациентов достигнут полный контроль над астмой на протяжении 9 месяцев.

Доказанная эффективность «Дерината» при различных инфекционных процессах, которые часто сопутствуют БА – все это позволяет широко рекомендовать применение «Дерината» при лечении БА.

Особенности динамики уровня контроля на разных сроках позволяют прогнозировать сроки повторных курсов иммуномодулирующей терапии. При применении инъекционного «Дерината» – это 4-й месяц после 1-го курса.

Заключение. При неконтролируемой БА имеются нарушения клеточного и гуморального иммунитета, которые сохраняются на фоне стандартного лечения, что, в свою очередь, снижает уровень контроля астмы. Своевременное назначение иммуномодулирующей терапии способствует длительному контролю над астмой, улучшает качество

жизни пациентов и позволяет снизить дозу базисных препаратов в соответствии с рекомендациями соблюдения ступенчатого подхода к терапии.

1. Абаджиди, М.А. Уровни цитокинов в секрете ротовой полости у детей с бронхиальной астмой / М.А. Абаджиди // Цитокины и воспаление. – 2002. – №3. – С. 27–35.

2. Александрова, Ю.Н. О системе цитокинов / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, №3. – С. 124–128.

3. Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин. – М., 1985. – 176 с.

4. Грачева, Л.А. Цитокины в онкогематологии / Л.А. Грачева. – М., 1996. – 168 с.

5. Зайцева, О.В. Роль некоторых цитокинов при бронхиальной астме у детей / О.В. Зайцева, А.В. Лаврентьев, Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2001. – №1. – С. 14.

6. Захарченко, С.В. Иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты магнитоинфракрасной лазерной терапии в комплексном лечении легкой бронхиальной астмы у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Захарченко. – Киров, 2005. – 23 с.

7. Латышева, Т.В. Принципы заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами / Т.В. Латышева // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, №3. – С. 58–62.

8. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – 3-е изд., испр. и доп. – М. : Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 108 с.

9. Особенности местного воспаления при тяжелой бронхиальной астме и хроническом бронхолите у детей / А.В. Богданова и др. // Педиатрия. – 2005. – №4. – С. 8–11.

10. Офицеров, В.И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике : информ.-методическое пособие / В.И. Офицеров. – Кольцово : ЗАО «ВекторБест», 2005. – 35 с.

11. Петровский, Ф.И. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме / Ф.И. Петровский // Бюл. сибирской медицины. – 2002. – №1. – С. 70–74.

12. Справочник по иммунотерапии для практикующего врача / под ред. А.С. Симбирцева. – СПб. : Диалог, 2002. – 478 с.

13. Сывороточное содержание растворимых антигенов адгезии и молекул гистосовместимости у детей с бронхиальной астмой / А.В. Максимова и др. // Аллергология. – 2005. – №4. – С. 30–34.

14. Фисенко, В. Ремоделирование при бронхиальной астме: принципы формирования и

- возможности фармакологического воздействия / В. Фисенко, Н. Чичкова // Врач. – 2006. – №12. – С. 14–20.
15. Фисенко, В. Сосудистый компонент ремоделирования при бронхиальной астме и эффекты лекарственных средств / В. Фисенко // Врач. – 2007. – №1. – С. 17–18.
16. Хаитов, Р.М. Оценка иммунной системы человека: современное состояние вопроса, сложности и достижения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.Н. Чередеев // Иммунология. – 1998. – №6. – С. 8–10.
17. Цораева, Ю.Р. Клинико-иммунологические проявления аллергических болезней у детей, проживающих в республике Северная Осетия-Алания : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.Р. Цораева. – М., 2006. – 26 с.
18. Чернова, О.И. Фармакологическое воздействие на поток ионов кальция в лимфоцитах периферической крови детей, больных атопической бронхиальной астмой / О.И. Чернова, О.Б. Святкина // Вестн. перинатологии и неонатологии. – 1996. – №2. – С. 41.
19. Чернушенко, К.Ф. Иммунопатогенез бронхиальной астмы / К.Ф. Чернушенко // Новая медицина. – 2003. – №1. – С. 18–21.
20. Ярилин, А.А. Действие лазерного излучения на выработку гормонов тимуса / А.А. Ярилин // Радиационная биология и радиоэкология. – 1995. – Т. 35. – Вып. 4. – С. 481–485.
21. Ярилин, А.А. Основы иммунологии : учеб. / А.А. Ярилин. – М. : Медицина, 1999. – 608 с.
22. Agertoft, L. Lung deposition and systemic availability of Fluticasone discus and Budesonide turbuhaler in children / L. Agertoft, S. Pedersen // Am. J. Resp. Critical Care Med. – 2003. – V. 168. – P. 779–782.
23. Chung, K.F. Cytokines in asthma / K.F. Chung, P.J. Barnes // Thorax. – 1999. – V. 54. – P. 825–857.
24. Elevation of serum soluble E-selectin and VCAM-1 in severe asthma / A. Hamzaoui et al. // Mediators Inflamm. – 2001. – №10 (6). – P. 339–342.
25. Linden, A.B. Adrenoreceptor agonists increase interleukin-8 production in human bronchial epithelia cells / A.B. Linden // Eur. Respir. J. – 1996. – №9. – P. 124.
26. Thomson, A. The Cytokine Handbook / A. Thomson (Ed.). – London : Acad., 1992. – 418 p.
27. Vascular endothelial growth factor up-regulation and bronchial wall remodeling in asthma / A. Chetta et al. // Clin. Exp. Allergy. – 2005;35:1437–1442.

IMMUNITY INFRINGEMENT AT THE BRONCHIAL ASTHMA AND THE CORRECTION WAY

E.V. Derjabina, A.I. Kuselman

Ulyanovsk State University

The article discusses the state of cellular and humoral immunity in uncontrolled bronchial asthma in the acute phase and during convalescence. It is shown that the greatest changes characteristic of certain cellular factors (CD8 and ratio of CD4 \ CD8) and humoral, such as a change (increase) of IgE, IL-4, 8, sVCAM, and subclasses IgG, in particular, IgG2 and IgG4. It is shown that the immunological changes are saved to the period of convalescence. The use of immunotropic drug Derinat in inhalation and injection form gives improved clinical picture, but the inhalation form has almost no positively influence on the immunological changes. Control of asthma for a long time (up to 4–5 months) is preserved under injections of the drug. Proved, thus the need for immunotropic therapy for asthma in children.

Keywords: uncontrolled bronchial asthma, children, humoral immunity, interleukins, immunotropic therapy, Derinat.