

ПРИМЕНЕНИЕ ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА (ЦИКЛОФЕРОНА) В ПРОТОКОЛЕ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Проф. В. Г. Чернуский, проф. Н. Н. Попов, доц. О. Л. Говаленкова, доц. А. В. Лetyago, доц. В. Л. Кашина-Ярмак, Т. В. Евдокимова

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

Отмечено, что перспективным направлением в совершенствовании методов терапии бронхиальной астмы у детей является включение в протокол базисной терапии иммуномодулирующих препаратов. Проведена оценка иммуномодулирующих свойств индуктора интерферона (циклоферона) в протоколе терапии бронхиальной астмы у детей. Представлены результаты исследований: применение индуктора интерферона — циклоферона в сочетании с препаратами базисной терапии имеет иммунокорригирующее действие на фагоциты: восстановление синтеза ИФН- α , ИФН- γ ; по гуморальному иммунитету: повышение уровня IgA и тенденции к нормализации показателей маркеров CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ при легком течении и в случае тенденции к нормализации при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Ингибирующее влияние на процесс апоптоза: как на маркеры его ранней стадии — sFASL (CD_{178}) Caspase-1, так и поздних стадий — CD_{95} и белка Annexin V обеспечивает развитие длительной клинической ремиссии у данного контингента детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, цитокины, индукторы интерферона, апоптоз эффекторных клеток.

ЗАСТОСУВАННЯ ІНДУКТОРА ІНТЕРФЕРОНУ (ЦИКЛОФЕРОНУ) В ПРОТОКОЛІ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

Проф. В. Г. Чернуский, проф. М. М. Попов, доц. О. Л. Говаленкова, доц. Г. В. Лetyago, доц. В. Л. Кашина-Ярмак, Т. В. Евдокимова

Зазначено, що перспективним напрямком у вдосконаленні методів терапії бронхіальної астми в дітей є включення в протокол базисної терапії імуномодулюючих препаратів. Проведено оцінку імуномодулюючих властивостей індуктора інтерферону (циклоферону) в протоколі терапії бронхіальної астми в дітей. Подано результати досліджень: застосування індуктора інтерферону — циклоферону в поєднанні з препаратами базисної терапії має імунокоригувальну дію на фагоцити: відновлення синтезу ІФН- α , ІФН- γ ; по гуморальному імунітету: підвищення рівня IgA і тенденції до нормалізації показників маркерів CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ у разі легкого перебігу й у випадку тенденції до нормалізації за середньотяжкого і тяжкого перебігу захворювання. Інhibуючий вплив на процес апоптозу: як на маркери його ранньої стадії — sFASL (CD_{178}) Caspase-1, так і пізніх стадій — CD_{95} та білка Annexin V забезпечує розвиток тривалої клінічної ремісії у цього контингенту дітей.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, цитокини, індуктори інтерферону, апоптоз ефекторних клітин.

APPLICATION OF INTERFERON INDUCERS (CYCLOFERON) IN THE THERAPY PROTOCOLS FOR CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

V. G. Chernusky, M. M. Popov, O. L. Govalenkova, G. V. Letyago, V. L. Kashina-Yarmak, T. V. Evdokimova

A promising direction in improving the methods of treatment of asthma in children is to include in the protocol the basic treatment of immunomodulatory drugs. Purpose — to estimate immunomodulatory properties of interferon inducer (cycloferon) in the protocol treatment of asthma in children. The results of research — the use of interferon inducer — cycloferon combined with basic therapy drugs leads to an immunomodulating effect on phagocytes: the restoration of the synthesis of IFN- α , IFN- γ ; by humoral immunity: increase in IgA and the trend towards normalization of markers of CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ with a light and a trend toward normalization with moderate and severe disease. The inhibitory effect on the apoptosis process, as it marks the early stages — sFASL (CD_{178}) Caspase-1, and late stages — CD_{95} and Annexin V protein, allowing the development of long-term clinical remission in this group of children.

Keywords: bronchial asthma, children, cytokines, interferon inducers, apoptosis effector cells.

Достигнутый прогресс в изучении механизмов развития бронхиальной астмы (БА) у детей способствовал разработке новой концепции ее патогенеза, согласно которой основу

заболевания составляет хроническое аллергическое воспаление, являющееся следствием вторичного иммунодефицитного состояния по неспецифическому и специфическому звеньям иммунитета в бронхолегочной системе [1, 5]. Эта концепция предопределила новую стратегию в подходах к терапии БА у детей, основанную на проведении иммуномодулирующей терапии [2, 9, 10].

Вторичный дефицит по неспецифическим факторам прежде всего проявляется несостоятельностью альвеолярных макрофагов в отношении индуцирующего антигена, что определяет показатель завершенности и незавершенности фагоцитоза. Эффект завершенного фагоцитоза сопровождается инактивацией и элиминацией патогена, т. е. инфекционный или атопический процесс заканчивается на индуктивной стадии в результате активации лизосомальных ферментов макрофагов. В случае незавершенного фагоцитоза в инактивацию патогена включается кооперация компетентных клеток, которая компенсирует снижение фагоцитарной функции макрофагов. При этом сенсibilизированные, или «иммунные», макрофаги вырабатывают эффекторные молекулы неферментативной природы (флогены), под действием которых метаболизм арахидоновой кислоты альвеолярных макрофагов переключается на метаболиты LTC₄, LTD₄, LTE₄ при одновременном снижении синтеза интерферонов (ИФН) α и γ [2, 4, 12].

При развитии вторичного иммунодефицита по специфическому звену Т-лимфоцитов нарастает дисбаланс в регуляции Th₁/Th₂ с гиперпродукцией последних. Активация Т-лимфоцитов хелперов 2 типа (Th₂) ведет к активации провоспалительных цитокинов фактора некротизации опухоли (ФНО) α, интерлейкина (ИЛ) 4, 5, 6, 8 и 13, обладающих бронхоконстрикторной активностью, и продукции плазматическими клетками антител класса иммуноглобулина (Ig) E, что определяет тяжесть течения БА.

Для любого воспалительного процесса характерно повреждение тканей, гибель клеток при этом происходит преимущественно

согласно механизму некроза и апоптоза. Однако на завершающих этапах воспаления апоптозу принадлежит особо важная роль, поскольку в этот период происходит устранение активированных клеток иммунной системы. То же относится к аллергическому воспалению, при котором элиминация эффекторных клеток затруднена в связи с их способностью к самоподдержанию благодаря выработке аутокринных цитокинов. Среди маркеров апоптоза наиболее изученным является клеточный рецептор CD₉₅ (FAS), по которому судят об активации иммунных клеток и их готовности к FAS-индуцированному апоптозу, в том числе при аллергической патологии [3, 4, 6, 11]. Однако в процессе индуцированного апоптоза решающая роль принадлежит также системе каспаз, отвечающих за эффекторное звено апоптоза при аллергических заболеваниях, в том числе и при БА [1, 7, 9].

Комбинация различных иммунологических нарушений приводит к прогрессированию хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе при БА у детей, что сопровождается нарастанием тяжести течения заболевания [3, 10, 11, 12].

Поэтому рационально включать иммуномодулирующие препараты в комплексную схему терапии [3, 11].

Цель работы — оценка иммуномодулирующих свойств индуктора интерферона (циклоферона) в протоколе терапии БА у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 120 детей, больных БА, в периоде ремиссии, в возрасте от 5 до 14 лет, средний возраст — 11,6 ± 1,5 года.

На проведение исследований было получено согласие родителей. Диагноз заболевания устанавливали согласно классификации, принятой съездом педиатров и утвержденной Приказом МЗ Украины № 868 от 08.10.2013.

Больные дети составили две группы, по 60 в каждой: основная — дети, которые на фоне базисной терапии, предложенной GINA (2013), получали дополнительно индуктор интерферона (циклоферон) по 150 мг на 1, 2, 4, 6 и 8 день терапии (№ 5) и далее по 150 мг

через 72 ч (№ 5) (всего — 1500 мг); группа сравнения, детям которой назначали только препараты базисной терапии, предложенной GINA (2013), в зависимости от степени тяжести заболевания. Индуктор ИФН — циклоферон применялся согласно инструкции, утвержденной МЗ Украины № UA/7671/03/01 от 02.04.2015 (Приказ МЗ Украины № 199 от 02.04.2015).

Группы детей были рандомизированы по возрасту, полу, клиническим особенностям заболевания, сопутствующей патологии, исходным показателям иммунного и цитокинового статуса. Контрольную группу составили 25 здоровых детей. Определение состояния гуморального звена иммунитета по классам IgA, IgM, IgG в сыворотке крови здоровых и больных БА детей проводили методом реакции иммунодиффузии по Манчини с соавт. [8].

Иммунологическое исследование клеточного звена иммунитета включало определение абсолютного и относительного количества субпопуляций лимфоцитов, несущих на своей поверхности следующие рецепторы: CD₃, CD₄, CD₈, CD₁₉, а также вычисление индекса иммунорегуляции (CD₄/CD₈). CD-маркеры: CD₃⁺ (зрелые Т-клетки), CD₄⁺ (Т-клетки, выполняющие хелперно-индуктивные функции), CD₈⁺ (Т-клетки, обладающие супрессорной и цитотоксической функцией), CD₉₅ (моноклеары, несущие на своей поверхности один из маркеров апоптоза — FAS/APO-1-рецептор) определяли путем постановки непрямой реакции поверхностной иммунофлюоресценции с моноклональными антителами [8].

Уровень сывороточного ИФН, вирусиндуцированную продукцию ИФН-α, митогенстимулированную продукцию ИФН-γ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) [7]. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по их способности поглощать инактивированные клетки односубкультуры стафилококков [8]. Спонтанную и индуцированную зимозаном активность нейтрофилов определяли в реакции хемилуминесценции с помощью хемилуминометра Bio-Orbit (Pribiri-Oy) [8].

Определяли циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) [13]. Уровень общего сывороточного IgE определяли методом ИФА с использованием тест-системы фирмы «Labodia» (Швейцария) [7].

Содержание в сыворотке крови у детей, больных БА, растворимого мембранного маркера апоптоза FAS лиганда sFASL (CD₁₇₈), провоцирующего клетки, несущие на своей поверхности FAS-рецепторы к апоптозу, фермента, характеризующего ранние стадии эффекторного апоптоза, преобразующего ИЛ-1β Caspase-1 ICE (ICE-ИЛ-1β Converting Enzyme), а также белка Annexin V (Vac-α), определяли с помощью энзимосвязанного ИФА (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) с использованием коммерческих наборов Human sFAS Ligand ELISA, Human Caspase — 1/ICE ELISA, Human Annexin V ELISA на автоматическом анализаторе Coda (Bio-Rad Laboratories, USA).

Количественный уровень цитокинов — ФНО-α, ИЛ-4 и ИЛ-1β в крови детей, больных БА, определяли методом ИФА с помощью стандартных иммуноферментных тест-систем «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) [7].

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В развитии БА у детей ведущая роль принадлежит иммунным нарушениям. Тяжесть течения и частота развития обострений БА у детей зависят от фазности, динамичности и степени выраженности ряда специфических и неспецифических системных и местных механизмов защиты. Одним из важнейших факторов защиты респираторного тракта от инфекционных агентов является система ИФН. Снижение продукции ИФН-α протекает на фоне депрессии фагоцитарного звена неспецифической защиты — снижения показателей фагоцитарной, спонтанной и индуцированной активности нейтрофилов, повышения ЦИК, что указывает на длительную персистенцию вирусно-бактериальных агентов в бронхолегочной системе (табл. 1).

Снижение продукции ИФН- γ фагоцитами приводит к повышенной продукции В-лимфоцитами IgE, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении БА на фоне снижения в сыворотке крови детей, больных БА, IgM, IgG и незначительно — IgA. Последнее свидетельствует о том, что патогенез БА у детей усугубляется нарушением функции гуморального иммунитета под знаком аллергической перестройки организма, на что указывает снижение маркеров CD₁₉В-лимфоцитов. Развивается вторичное иммунодефицитное состояние по гуморальному и клеточному звену иммунитета — снижение маркеров CD₄T-хелперов, CD₃T-общих лимфоцитов и CD₈T-супрессоров от легкого к тяжелому течению заболевания, что приводит к прогрессированию хронического аллергического воспаления в бронхолегочной системе. На этом фоне повышается продукция моноклеаров — CD₉₅, несущих на своей поверхности FAS-рецептор — маркер апоптоза, и нарастает продукция цитокинов ФНО- α , ИЛ-4 и ИЛ-1 β от легкого к тяжелому течению БА, обладающих бронхоконстрикторными свойствами (табл. 2).

Анализируя влияние проведенной терапии в группе сравнения детей, больных БА, на иммунологические показатели, следует отметить, что предлагаемая терапия способствовала повышению фракции IgA, но не оказывала какого-либо влияния на исходное процентное содержание IgM, IgG и IgE, а также не способствовала восстановлению до нормальных значений маркеров CD₁₉В-лимфоцитов и CD₈T-супрессоров.

При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания они имели тенденцию к еще большему снижению по сравнению с таковыми показателями до проведения указанной терапии (табл. 1 и 2). Снижение CD₈T-супрессоров прямо зависело от дозы и длительности применяемой ингаляционной и пероральной глюкокортикоидной терапии, т. к. ее основное действие направлено на подавление синтеза ДНК клеток иммунной системы, тогда как активация CD₈T-супрессоров является ДНК-зависимым процессом. На фоне снижения CD₈T-супрессоров

отмечается резкое повышение CD₉₅, ИЛ-4, ИЛ-1 β , ФНО- α , что отчетливо прослеживается при среднетяжелом и тяжелом течении БА у детей. Сохранение высоких значений ЦИК, IgE, CD₉₅, ИЛ-4, ИЛ-1 β , ФНО- α , а также сохранение депрессии фагоцитарного звена иммунитета и дефицита CD₈T-супрессоров не приводило к развитию стойкой клинической ремиссии и предопределяло повторные рецидивы заболевания.

В иммунограммах основной группы детей, больных БА, после проведения сочетанной терапии (базисная терапия + циклоферон) имело место восстановление продукции фагоцитами сывороточного ИФН- α и ИФН- β , спонтанной и индуцированной фагоцитарной активности нейтрофилов, ЦИК при легкой и средней степени тяжести течения заболевания, их существенное снижение при тяжелом течении (табл. 1). Одновременно отмечается положительная тенденция к нормализации количественного содержания всех фракций иммуноглобулинов (IgM, IgA, IgG и IgE) и клеточной кооперации CD₈T-супрессоров. Также отмечалась нормализация CD₉₅ при легком течении и тенденция к нормализации при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. Наряду со снижением процесса апоптоза снижается до нормальных значений продукция сенсibilизированными Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β при легком и значительно — при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания (табл. 2).

Разработанная нами сочетанная схема терапии детей основной группы имеет по результатам иммунологических показателей существенные преимущества перед протоколом терапии, рекомендованным GINA (2013). Следует отметить, что практическое применение индукторов ИФН как в монотерапии, так и в сочетанной терапии БА у детей имеет преимущества перед использованием препаратов ИФН. Синтез ИФН при введении индукторов интерфероногенеза регулируется самим организмом, что предотвращает возможные побочные реакции.

Таблиця 1

Данные неспецифических и гуморальных факторов иммунитета у детей, больных БА, в периоде ремиссии — до и после проведения терапии (M ± m)

Показатель	До и после проведения терапии	Здоровые дети, n = 25	Группа сравнения, степень тяжести			Основная группа, степень тяжести		
			II (легкая), n = 20	III (средняя), n = 20	IV (тяжелая), n = 20	II (легкая), n = 20	III (средняя), n = 20	IV (тяжелая), n = 20
Уровень сывороточного ИФН, МЕ/мл	До	8,2 ± 3,3	7,1 ± 2,2 E _x = 0,26	5,2 ± 1,3* E _x = 0,34	4,3 ± 1,7*# E _x = 0,41	7,1 ± 2,2 E _x = 0,26	5,2 ± 1,3 E _x = 0,34	4,3 ± 1,7*# E _x = 0,41
	После		7,6 ± 2,4 E _x = 0,35	6,1 ± 2,2 E _x = 0,28	4,4 ± 1,2 E _x = 0,32	8,0 ± 3,1 E _x = 0,39	7,3 ± 1,5 E _x = 0,41	6,4 ± 1,7* E _x = 0,28
Вирусиндуцированная продукция ИФН-γ, МЕ/мл	До	32,0 ± 7,8	18,9 ± 6,2* E _x = 0,54	13,2 ± 2,9* E _x = 0,44	8,2 ± 1,3 E _x = 0,23	18,9 ± 6,2* E _x = 0,54	13,2 ± 2,9* E _x = 0,44	8,2 ± 1,3 E _x = 0,23
	После		22,3 ± 4,8* E _x = 0,34	16,4 ± 3,5* E _x = 0,42	9,1 ± 1,6*# E _x = 0,31	31,6 ± 6,5 E _x = 0,32	28,1 ± 4,8 E _x = 0,42	17,6 ± 3,5*# E _x = 0,51
Митогенстимулированная продукция ИФН-γ, МЕ/мл	До	38,0 ± 9,6	19,6 ± 3,2* E _x = 0,29	12,1 ± 2,8* E _x = 0,42	5,2 ± 1,3 E _x = 0,26	19,6 ± 3,2* E _x = 0,29	12,1 ± 2,8* E _x = 0,42	5,2 ± 1,3 E _x = 0,26
	После		24,8 ± 5,8* E _x = 0,33	16,7 ± 6,2* E _x = 0,54	6,5 ± 1,8 E _x = 0,37	36,7 ± 6,4 E _x = 0,56	25,6 ± 4,7* E _x = 0,46	19,7 ± 3,5 E _x = 0,53
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	До	58,0 ± 6,8	52,3 ± 5,4 E _x = 0,36	34,4 ± 4,8* E _x = 0,43	15,2 ± 3,6*# E _x = 0,27	52,3 ± 5,4 E _x = 0,62	34,4 ± 4,8*# E _x = 0,58	15,2 ± 3,6*# E _x = 0,38
	После		54,8 ± 6,1 E _x = 0,62	32,5 ± 4,4* E _x = 0,41	10,3 ± 2,9*# E _x = 0,33	57,6 ± 5,7 E _x = 0,45	49,5 ± 6,3 E _x = 0,56	25,7 ± 5,3 E _x = 0,64
Показатель спонтанной активности нейтрофилов, усл. ед.	До	2,61 ± 0,80	2,14 ± 0,60 E _x = 0,22	1,69 ± 0,40* E _x = 0,34	1,2 ± 0,3 E _x = 0,42	2,14 ± 0,60 E _x = 0,44	1,69 ± 0,40* E _x = 0,29	1,2 ± 0,3 E _x = 0,52
	После		2,49 ± 0,40 E _x = 0,37	1,86 ± 0,30 E _x = 0,26	1,4 ± 0,4 E _x = 0,29	2,48 ± 0,40 E _x = 0,27	1,98 ± 0,50 E _x = 0,24	1,61 ± 0,20 E _x = 0,31

Продолжение табл. 1

1	2		3	4			5		
	До	После		26,7 ± 6,5 E _x = 0,23	18,9 ± 5,2* E _x = 0,34	10,2 ± 3,2*# E _x = 0,38	26,7 ± 6,5 E _x = 0,33	18,9 ± 5,2 E _x = 0,41	10,2 ± 3,2 E _x = 0,38
Показатель индуцированной активности нейтрофилов, усл. ед.	До	После	29,76 ± 8,20	28,3 ± 7,1 E _x = 0,48	19,6 ± 4,8* E _x = 0,52	11,3 ± 2,8 E _x = 0,44	28,8 ± 6,1 E _x = 0,42	24,3 ± 4,8 E _x = 0,52	16,5 ± 4,2*# E _x = 0,46
	До			148,90 ± 7,26* E _x = 0,46	181,20 ± 11,31* E _x = 0,32	227,60 ± 18,97*# E _x = 0,41	148,90 ± 7,26* E _x = 0,46	181,20 ± 11,31* E _x = 0,32	227,60 ± 18,97 E _x = 0,41
ЦИК, ед. опт. плотн.	До	После	30,3 ± 2,4	111,70 ± 6,85* E _x = 0,37	128,40 ± 7,58* E _x = 0,29	159,20 ± 9,82* E _x = 0,43	41,3 ± 3,1 E _x = 0,37	63,4 ± 4,7* E _x = 0,46	71,3 ± 5,4* E _x = 0,39
	До			1,37 ± 0,32 E _x = 0,27	1,25 ± 0,24 E _x = 0,27	1,16 ± 0,19 E _x = 0,41	1,37 ± 0,32 E _x = 0,27	1,25 ± 0,24 E _x = 0,27	1,16 ± 0,19* E _x = 0,41
IgM, г/л	До	После	1,53 ± 0,03	1,31 ± 0,23 E _x = 0,38	1,21 ± 0,14 E _x = 0,43	1,11 ± 0,16* E _x = 0,53	1,52 ± 0,03 E _x = 0,48	1,43 ± 0,08 E _x = 0,51	1,35 ± 0,06* E _x = 0,37
	До			1,15 ± 0,29 E _x = 0,42	1,78 ± 0,36 E _x = 0,56	2,23 ± 0,14* E _x = 0,52	1,15 ± 0,29 E _x = 0,42	1,78 ± 0,36 E _x = 0,56	2,23 ± 0,14* E _x = 0,52
IgA, г/л	До	После	1,24 ± 0,05	1,25 ± 0,09 E _x = 0,53	1,34 ± 0,16 E _x = 0,62	1,20 ± 0,11 E _x = 0,62	1,18 ± 0,06 E _x = 0,49	1,32 ± 0,08 E _x = 0,56	1,67 ± 0,11* E _x = 0,35
	До			11,20 ± 1,28 E _x = 0,51	9,50 ± 1,48* E _x = 0,48	6,7 ± 1,1*# E _x = 0,44	11,20 ± 1,28 E _x = 0,51	9,50 ± 1,48* E _x = 0,48	6,7 ± 1,1 E _x = 0,44
IgG, г/л	До	После	13,20 ± 0,39	11,90 ± 1,18 E _x = 0,62	8,00 ± 1,12* E _x = 0,51	7,80 ± 1,21* E _x = 0,61	12,70 ± 1,43 E _x = 0,26	12,30 ± 1,64 E _x = 0,32	11,20 ± 1,49* E _x = 0,52
	До			91,1 ± 2,16* E _x = 0,45	218,9 ± 15,4 E _x = 0,52	247,10 ± 13,87*# E _x = 0,48	91,1 ± 2,16* E _x = 0,45	218,9 ± 15,4 E _x = 0,52	247,10 ± 13,87 E _x = 0,48
IgE, КЕ/л	До	После	53,36 ± 3,21	80,4 ± 6,88* E _x = 0,37	151,1 ± 11,6*# E _x = 0,48	171,30 ± 10,16*# E _x = 0,61	64,20 ± 4,23 E _x = 0,53	79,60 ± 6,13* E _x = 0,47	134,8 ± 11,5 E _x = 0,64

Примечание:

E_x — показатель нормальности распределения выборки (E_x = 0); p < 0,05* — достоверно по сравнению со здоровыми детьми; p < 0,05*# — достоверно по сравнению с легким течением БА.

Таблиця 2

Даные клеточного звена иммунитета у детей, больных БА, в периоде ремиссии — до и после проведения терапии (M ± m)

Показатель	До и после проведения терапии	Здоровые дети, n = 25	Группа сравнения, степень тяжести				Основная группа, степень тяжести			
			II (легкая), n = 20	III (средняя), n = 20	IV (тяжелая), n = 20	II (легкая), n = 20	III (средняя), n = 20	IV (тяжелая), n = 20		
CD ₁₉ , %	До	18,18 ± 1,30	17,9 ± 1,1 E _x = 0,41	16,70 ± 1,18 E _x = 0,29	15,60 ± 1,12 E _x = 0,54	17,9 ± 1,1 E _x = 0,41	16,70 ± 1,18 E _x = 0,29	15,50 ± 1,12* E _x = 0,54		
	После		18,20 ± 1,14 E _x = 0,56	17,90 ± 1,12 E _x = 0,61	16,60 ± 1,18 E _x = 0,52	20,60 ± 1,12 E _x = 0,43	18,60 ± 2,13 E _x = 0,44	17,90 ± 2,14 E _x = 0,42		
CD ₃ , %	До	61,48 ± 1,70	58,40 ± 3,67 E _x = 0,29	55,90 ± 3,12* E _x = 0,18	53,20 ± 2,67* E _x = 0,22	58,40 ± 3,67 E _x = 0,29	55,90 ± 3,12* E _x = 0,18	53,20 ± 2,67* E _x = 0,22		
	После		60,50 ± 4,21 E _x = 0,32	57,90 ± 3,73 E _x = 0,29	55,90 ± 2,64* E _x = 0,38	61,80 ± 4,21 E _x = 0,53	60,20 ± 3,85 E _x = 0,46	59,90 ± 4,26 E _x = 0,62		
CD ₄ , %	До	30,17 ± 1,80	31,80 ± 2,64 E _x = 0,43	33,80 ± 3,31 E _x = 0,38	35,60 ± 3,16 E _x = 0,40	31,80 ± 2,64 E _x = 0,43	33,80 ± 3,31 E _x = 0,38	35,60 ± 3,16* E _x = 0,40		
	После		30,30 ± 1,92 E _x = 0,48	32,70 ± 2,61 E _x = 0,42	31,90 ± 2,43 E _x = 0,56	31,20 ± 2,84 E _x = 0,61	32,40 ± 3,25 E _x = 0,56	33,60 ± 2,89 E _x = 0,63		
CD ₈ , %	До	26,19 ± 1,40	24,1 ± 2,2 E _x = 0,33	21,6 ± 2,1 E _x = 0,44	18,90 ± 1,11 E _x = 0,53	24,1 ± 2,2 E _x = 0,33	21,6 ± 2,1 E _x = 0,44	18,90 ± 1,11* E _x = 0,53		
	После		22,10 ± 1,82 E _x = 0,63	18,90 ± 1,18 E _x = 0,49	15,10 ± 1,16* E _x = 0,37	26,2 ± 2,1 E _x = 0,54	25,20 ± 1,18 E _x = 0,46	23,80 ± 1,36* E _x = 0,52		
CD ₄ /CD ₈ усл. ед.	До	1,16 ± 0,10	1,30 ± 0,21 E _x = 0,46	1,60 ± 0,24 E _x = 0,48	1,90 ± 0,26 E _x = 0,32	1,30 ± 0,21 E _x = 0,46	1,60 ± 0,24 E _x = 0,48	1,90 ± 0,26 E _x = 0,32		
	После		1,40 ± 0,18 E _x = 0,63	1,7 ± 0,21 E _x = 0,55	2,00 ± 0,28* E _x = 0,58	1,20 ± 0,19 E _x = 0,37	1,30 ± 0,14 E _x = 0,42	1,40 ± 0,16 E _x = 0,53		
CD ₉₅ , %	До	5,90 ± 0,75	16,53 ± 1,73 E _x = 0,48	27,41 ± 2,26 E _x = 0,51	36,56 ± 3,28 E _x = 0,64	16,53 ± 1,73* E _x = 0,48	27,41 ± 2,26* E _x = 0,51	36,56 ± 3,28 E _x = 0,64		
	После		19,72 ± 1,58 E _x = 0,54	34,67 ± 3,26 E _x = 0,62	53,17 ± 3,13 E _x = 0,59	6,36 ± 1,19 E _x = 0,44	10,18 ± 2,96* E _x = 0,63	14,23 ± 4,37 E _x = 0,55		

Продолжение табл. 2

1	2		3	4			5		
	До	После							
ФНО- α , пг/мл	До		42,2 \pm 6,4	182,7 \pm 8,6 [#] E _x = 0,48	199,8 \pm 9,5 E _x = 0,54	86,82 \pm 7,30 [*] E _x = 0,35	182,7 \pm 8,6 E _x = 0,48	199,8 \pm 9,5 E _x = 0,54	
	После			69,76 \pm 5,80 E _x = 0,62	185,7 \pm 8,4 E _x = 0,64	42,65 \pm 3,81 E _x = 0,22	84,37 \pm 4,22 [*] E _x = 0,35	102,64 \pm 8,84 E _x = 0,43	
ИЛ-4, пг/мл	До		54,5 \pm 15,4	177,5 \pm 18,5 E _x = 0,37	188,5 \pm 24,3 E _x = 0,45	79,5 \pm 16,3 [*] E _x = 0,29	177,5 \pm 18,5 E _x = 0,37	188,5 \pm 24,3 E _x = 0,45	
	После			60,2 \pm 7,6 E _x = 0,38	162,4 \pm 13,5 E _x = 0,36	55,2 \pm 3,7 E _x = 0,42	72,4 \pm 4,8 [*] E _x = 0,45	101,3 \pm 6,9 E _x = 0,32	
ИЛ-1 β , пг/мл	До		42,3 \pm 8,7	189,6 \pm 16,7 E _x = 0,48	201,3 \pm 19,5 E _x = 0,56	72,4 \pm 6,7 [*] E _x = 0,52	189,6 \pm 16,7 E _x = 0,48	201,3 \pm 19,5 E _x = 0,56	
	После			47,2 \pm 6,3 E _x = 0,46	168,2 \pm 14,7 E _x = 0,34	43,1 \pm 2,5 E _x = 0,53	74,2 \pm 3,7 E _x = 0,56	96,7 \pm 5,3 E _x = 0,49	
sFASL (sCD ₁₇₈), пг/мл	До		4,60 \pm 0,32	10,4 \pm 2,6 E _x = 0,37	19,8 \pm 3,5 E _x = 0,29	6,3 \pm 2,4 E _x = 0,28	10,4 \pm 2,6 E _x = 0,37	19,8 \pm 3,5 E _x = 0,29	
	После			4,90 \pm 0,34 E _x = 0,42	24,7 \pm 4,3 E _x = 0,51	4,80 \pm 0,29 E _x = 0,34	6,30 \pm 0,46 E _x = 0,32	11,4 \pm 2,7 E _x = 0,45	
Caspase-1/ICE, пг/мл	До		9,80 \pm 0,87	18,2 \pm 4,2 E _x = 0,45	29,6 \pm 5,6 E _x = 0,49	12,7 \pm 3,5 E _x = 0,37	18,2 \pm 4,2 E _x = 0,45	29,6 \pm 5,6 E _x = 0,49	
	После			10,2 \pm 2,6 E _x = 0,47	32,3 \pm 4,4 E _x = 0,62	10,10 \pm 0,69 E _x = 0,48	11,80 \pm 0,74 E _x = 0,52	14,6 \pm 2,6 [*] E _x = 0,59	
Annexin V, нг/мл	До		6,50 \pm 0,46	17,3 \pm 3,2 [#] E _x = 0,44	22,8 \pm 3,6 [#] E _x = 0,47	8,4 \pm 2,3 E _x = 0,39	17,3 \pm 3,2 E _x = 0,44	22,8 \pm 3,6 E _x = 0,47	
	После			7,2 \pm 1,6 E _x = 0,48	31,3 \pm 4,2 [#] E _x = 0,52	6,90 \pm 0,48 E _x = 0,33	12,7 \pm 2,4 E _x = 0,37	15,2 \pm 3,5 E _x = 0,43	

Примечание:

E_x — показатель нормальности распределения выборки (E_x = 0); p < 0,05 — достоверно по сравнению со здоровыми детьми; p < 0,05[#] — достоверно по сравнению с легким течением БА.

Применение индуктора ИФН — циклоферона в сочетании с препаратами базисной терапии способствует иммунокорректирующему действию на фагоциты — восстановлению синтеза ИФН- α и ИФН- γ ; по гуморальному иммунитету — повышению уровня IgA и тенденции к нормализации уровня IgM, IgG.

Влияние циклоферона на показатели клеточного звена иммунитета привело к нормализации показателей маркеров CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺ при легком течении и тенденции к нормализации показателей маркеров при среднетяжелом и тяжелом течении БА. Сочетанное применение циклоферона с препаратами базисной терапии показало также его ингибирующее влияние на процесс апоптоза: как на маркеры его ранней стадии — sFASL (sCD₁₇₈) и фермента эффекторного этапа апоптоза Caspase-1, так и поздних стадий — CD₉₅ и белка Annexin V, обеспечивая развитие длительной клинической ремиссии у данного контингента детей.

ВЫВОДЫ

1. У детей, больных БА, в периоде ремиссии имеет место вторичное иммунодефицитное состояние по неспецифическим факторам и специфическому звену Т-лимфоцитов — снижены маркеры CD₄Т-хелперов, CD₈Т-супрессоров,

сохраняется продукция провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β и FAS-индуцированный апоптоз.

2. Базисная терапия БА, предложенная GINA (2013), не приводит к полному восстановлению измененного иммунологического гомеостаза, а при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания усугубляет иммунологическую поломку, усиливая процесс индуцированного апоптоза не только клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы, но и эффекторных клеток иммунной системы у данного контингента детей.

3. Индуктор ИФН — циклоферон оказывает выраженное иммуномодулирующее действие на способность макрофагов восстанавливать продукцию ФНО- α и ФНО- γ . ФНО- γ является одним из мощных факторов, подавляющих продукцию ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-1 β и процесс апоптоза при легком и особенно — при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания.

Данные исследования перспективны для включения дополнительно в базисный протокол терапии БА иммуномодуляторов, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания для нормализации иммунологического гомеостаза у детей, больных БА.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей / И. И. Балаболкин. — М. : Медицина, 2003. — 325 с.
2. Балаболкин И. И. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин, И. Е. Смирнов, В. А. Булгакова // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2006. — № 1. — С. 26–35.
3. Блохин Д. Ю. Программированная гибель клеток : путь от индукции до исполнения. Патогенез / Д. Ю. Блохин, С. В. Бойчук, И. Г. Мустафин // Аллергология. — 2003. — № 2. — С. 25–33.
4. Бойчук С. В. Механизмы апоптоза лимфоцитов периферической крови больных атопической бронхиальной астмой / С. В. Бойчук, И. Г. Мустафин, Р. С. Фассахов // Аллергология. — 2001. — № 1. — С. 3–9.
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. 13–19.
6. Кирдей Е. Г. Вторичные или приобретенные иммунодефицитные состояния организма / Е. Г. Кирдей // Журн. инфекц. патол. — 1999. — № 1. — С. 3–8.
7. Кишкун А. А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике : руководство / А. А. Кишкун. — М. : Мед. информ. агентство, 2006. — 530 с.
8. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. — М. : Медицина — 2000. — 544 с.

9. *Намазова Л. С.* Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей / Л. С. Намазова, В. А. Ревякина, И. И. Балаболкин // Педиатрия. — 2000. — № 1. — С. 56–67.
10. *Нестерова И. В.* Иммунотропные препараты и современная иммунотерапия в клинической иммунологии и медицине / И. В. Нестерова, Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. — 2000. — № 3. — С. 18–28.
11. *Ярилин А. А.* Апоптоз, роль в патологии, значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных / А. А. Ярилин, М. Ф. Никонова, А. А. Ярилина // Мед. иммунология. — 2000. — № 2. — С. 7–16.
12. *Grayson Mitchell H.* New concept in the pathogenesis and treatment of allergic asthma / H. Grayson Mitchell, S. Bochner Bruce // Mount Sinai J. Med. — 1998. — Vol. 65, № 4. — P. 246–256.
13. *Haskova V.* Navy lpusut stanoveni eirkulujuseh serech / V. Haskova, J. Leslik, J. Metl // Cas. Lek. — 1977. — Vol. 116, № 14. — P. 436–437.

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ
СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2017 РІК**

КАФЕДРА ТРАВМАТОЛОГІЇ, АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА ВІЙСЬКОВОЇ ХІРУРГІЇ

Зав. кафедри проф. В. Г. Ринденко *тел.: 711-41-45*

Лікувальні блокади (для лікарів лікувального профілю) 02.10–17.10

КАФЕДРА ХІРУРГІЇ ТА ПРОКТОЛОГІЇ

Зав. кафедри проф. Т. І. Тамм *тел.: 711-41-45*

Ендоскопія 03.10–03.11

(для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)

Ультразвукова діагностика 20.11–19.12

(для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)

КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ГІГІЄНИ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЇ

Зав. кафедри проф. О. М. Карабан *тел.: 310-01-73; 711-80-36*

Гігієна харчування 08.11–07.12

(для лікарів, які підтверджують звання лікаря-спеціаліста)

КАФЕДРА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

Зав. кафедри проф. В. П. Малий *тел.: 97-11-50*

Інфекційні хвороби. Випуск 2017 р. 01.12–29.12

КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ, СУДОВО-МЕДИЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ ТА ФАРМАЦІЇ

Зав. кафедри проф. І. О. Журавель *тел.: 711-79-97; 711-80-41*

Організація та управління фармацією 13.11–12.12

(для лікарів, які атестуються на II, I, вищу категорію)