



УДК 616.248

© Коллектив авторов, 2009

Поступила 02.04.2009 г.

**В.Н. САПЁРОВ,
Т.А. НИКОНОВА,
Г.Г. МУСАЛИМОВА**

СТЕРОИДОЗАВИСИМАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ

*Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова,
Городская клиническая больница № 1, Чебоксары*

Целью исследования явилась клинико-иммунологическая оценка эффективности применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексном лечении больных стероидозависимой бронхиальной астмой. В результате исследования у больных стероидозависимой бронхиальной астмой выявлены угнетение Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета и компенсаторная активация гуморального иммунитета. Комплексная терапия с применением внутривенного и сочетания ингаляционного введения ронколейкина приводила к нормализации основных параметров Т-клеточного, гуморального и фагоцитарного иммунитета и сопровождалась выраженным клиническим эффектом. Комбинированное использование препарата отличалось более выраженным снижением местного эндобронхиального воспаления.

The purpose of our investigation was the clinical-immunological analysis of the effectiveness of recombinant human interleukine-2 (Roncoleukin) in complex treatment of steroid-dependent bronchial asthma. As a consequence of our investigation the patients with steroid-dependent bronchial asthma were revealed to have T-cell immunity and phagocytic depression and compensatory activation of humoral immunity. The complex treatment with the intravenous usage and combination of intravenous and inhalation usage of Roncoleukin led to the normalization of the essential parameters of T-cell, humoral immunity and neutrophilic phagocytosis and was correlated with a distinct clinical effect. The combined usage distinguish oneself by more effective decrease of the topical bronchial inflammation.

Введение. Бронхиальная астма (БА) является одной из важнейших медико-социальных проблем. Особую актуальность приобретают тяжелые формы БА. Утяжеление течения БА связывают с нарушением иммунного статуса [3,4,9]. При БА наблюдаются избыточная активация В-лимфоцитов, увеличение синтеза ИЛ-4, ИЛ-5, IgE, снижение продукции ИЛ-2 [7]. Тяжелое течение БА требует массивной терапии глюкокортикостероидами (ГКС), одним из побочных эффектов которых является развитие иммунодепрессии, что приводит к активации или присоединению вирусно-бактериальной инфекции и обострению БА. В связи с этим появляется необходимость применения таких методов лечения, которые уменьшают иммуносупрессирующее действие ГКС. Заместительная терапия ронколейкином (РЛ) способна ликвидировать дисбаланс иммунореактивности, что позволит улучшить качество жизни (КЖ) и прогноз у больных стероидозависимой (СЗВ) БА.

Цель исследования: изучить клинико-иммунологические особенности СЗВ БА и оценить эффективность и безопасность различных способов применения ронколейкина (ООО «Биотех»,

Санкт-Петербург) в комплексном лечении больных СЗВ БА.

Материал и методы исследования. Исследование проводило на базе пульмонологического отделения МУЗ «Городская больница № 4» г. Чебоксары в 2004–2007 гг. В исследование было включено 100 больных (30 мужчин и 70 женщин) в возрасте $54,6 \pm 9,3$ года (здесь и далее $M \pm SD$), страдающих БА в течение $12,9 \pm 6,9$ года и принимающих преднизолон в течение $8,27 \pm 5,2$ года в поддерживающей дозе 10–25 мг в сутки, ингаляционные ГКС в дозе 1500–2000 мкг/сут в пересчете на бекламетазона дипропионат.

Исследование состояло из 3–5-дневного вводного периода (run-in), рандомизационного периода, когда пациенты распределялись в одну из исследуемых групп; 4-месячного лечебного периода; катамнеза (9 месяцев). I группа пациентов (30 человек) на фоне традиционной комплексной терапии получала РЛ по 500 000 МЕ внутривенно капельно трехкратно с интервалом 48 часов, затем подкожно 6 раз через каждые 14 дней; II группа пациентов получала РЛ внутривенно капельно и ингаляционно через небулайзер по 250 000 МЕ трехкратно с интервалом 48 часов,



затем подкожно и ингаляционно в той же дозе 6 раз через каждые 14 дней; 10 пациентов III группы дополнительно получали РЛ в дозе 500 000 МЕ ингаляционно через небулайзер трехкратно с интервалом 48 часов, затем ингаляционно по 500 000 МЕ 6 раз через каждые 14 дней; IV группу составили 30 больных без применения РЛ (группа сравнения).

На I этапе изучалась клиническая картина СЗВ БА, отмечались результаты лабораторного и инструментального исследований до начала терапии, оценивались исходные общее и специализированное КЖ. Выраженность дневных и ночных симптомов БА (СБАд, СБАН) оценивали по 4-балльной шкале [5], затем рассчитывали дневные и ночные клинические индексы (КИд, КИн) по формулам

$$\text{КИд} = \Sigma \text{СБАд за неделю} / 7;$$

$$\text{КИн} = \Sigma \text{СБАН за неделю} / 7.$$

КЖ оценивалось с помощью общего вопросника MOS SF-36 [10] и специализированного вопросника Asthma Quality of life Questionnaire (AQLQ) [8].

На II этапе проводилось исследование клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, а также определение CD16⁺ – натуральных киллеров, CD25⁺ – рецепторов к ИЛ-2, CD95⁺ – рецепторов апоптоза. На III этапе работы выявлялась корреляционная связь между клинико-лабораторными данными, значениями ФВД и показателями иммунного статуса у больных СЗВ БА. На IV этапе оценивалась клинико-иммунологическая эффективность комплексной терапии с использованием различных способов введения РЛ, регистрировались возможные побочные эффекты и реакции на введение РЛ.

Иммунологическое обследование проводилось исходно и после курса лечения РЛ. Лимфоциты выделяли на градиенте плотности фиколлаверографин $\rho=1,077$ г/мл [6]. Для субпопуляционного анализа лимфоцитов использовали метод непрямой мембранной иммуофлюоресценции с применением панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов (НПО «Сорбент», Москва, РФ): CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD95⁺-лимфоциты. Наряду с этим определяли иммунорегуляторный индекс (CD4⁺/CD8⁺). Содержание ЦИК оценивали методом осаждения ПЭГ 6000 с последующим измерением оптической плотности на фотометре. Концентрацию сывороточных IgG, IgA, IgM, HLA DR определяли методом турбодиметрии, применяя набор АО НПО «Синтеко», уровень общего IgE – иммуноферментным методом при помощи коммерческого тест-набора (ЗАО «Вектор-Бест», Кольцово, РФ). Функцию фагоцитов (фагоци-

тарный индекс, фагоцитарное число) оценивали в реакции фагоцитоза с латексом и в НСТ-тесте.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью STATISTICA 6.0 for Windows (“Statsoft Inc”, США) в соответствии с современными руководствами [1,2]. Для определения достоверности различий по сравнению с исходными данными применяли методы параметрического (t-критерий Стьюдента) и непараметрического (критерий Вилкоксона) анализов. Различия считались достоверными при $p<0,05$. При проведении корреляционного анализа вычисляли коэффициент корреляции по Спирмену.

Результаты. У всех пациентов БА характеризовалась плохо контролируемым или неконтролируемым течением с высокой частотой дневных ($6,2\pm 2,1$ раза в сутки) и ночных ($2,5\pm 1,3$ раза в сутки) приступов удушья, обуславливающих высокую потребность в β_2 -агонистах ($8,2\pm 2,4$ раза) ($p<0,05$), частые обращения за скорой медицинской помощью ($6,5\pm 4,6$ в год) и госпитализацию ($2,6\pm 0,5$ в год), что было связано с обострениями БА на фоне ОРЗ. При аускультации у 65% обследуемых выслушивались сухие разнотональные хрипы, у 31 – сочетание локальных влажных и рассеянных сухих хрипов. Аллергическая форма диагностирована у 84, неаллергическая форма – у 16% больных. Отягощенная наследственность по астме была отмечена в 52% случаев.

Базальный уровень кортизола составил $133,8\pm 75,8$ нмоль/л (при среднепопуляционном показателе $315,71\pm 133,12$ нмоль/л). В цитограмме мокроты преобладали нейтрофилы ($65,4\pm 16,2$ %), только у 11% пациентов в мокроте встречались эозинофилы (от 2 до 12 в поле зрения). При бактериологическом исследовании мокроты наиболее часто обнаруживалась грибково-бактериальная инфекция. При фибробронхоскопии у 16% пациентов отмечалась картина диффузного гнойного эндобронхита, у 77 – ограниченного гнойного эндобронхита, в остальных случаях – картина катарального эндобронхита; в 78% случаев имела место II степень выраженности эндобронхиального воспаления, в 22% – I степень. Бронхоальвеолярный лаваж характеризовался высоким содержанием нейтрофилов ($38,8\pm 14,3$ %, $0,31\pm 0,1\times 10^9$ /л) и сниженным уровнем sIgA ($0,21\pm 0,08$ г/л).

Методом спирографии обнаружено значительное нарушение ФВД по смешанному типу: VC = $61,9\pm 18,2$, FEV₁ = $49,5\pm 16,1$, PEF = $33,8\pm 14,7$, MMEF₂₅₋₇₅ = $26,7\pm 2,1$ %.

При оценке общего КЖ пациентов (SF-36) зафиксированы значительное повышение роли физических и эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (24,21 и 33,43 балла



Таблица 1

Показатели иммунного статуса больных СЗВ БА

Показатель		Среднепопуляци- онное значение, M±SD (n=40)	СЗВ БА, M±SD (n=100)	Достоверность различий, p <
CD3 ⁺ -лимфоциты (Т-лимфоциты)	%	62,6±5,2	50,96±13,17	0,001
	10 ⁹ /л	1,33±0,67	0,96±0,54	0,01
CD4 ⁺ -лимфоциты (Т-хелперы)	%	40,5±7,7	26,78±10,31	0,001
	10 ⁹ /л	0,81±0,41	0,49±0,28	0,001
CD8 ⁺ -лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты)	%	24,5±5,6	22,0±8,48	0,05
	10 ⁹ /л	0,51±0,28	0,41±0,26	NS
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		1,77±0,69	1,37±0,53	0,01
CD16 ⁺ -лимфоциты (натуральные киллеры)	%	17,7±8,2	15,71±7,6	NS
	10 ⁹ /л	0,35±0,23	0,29±0,18	NS
CD25 ⁺ -лимфоциты (рецептор к ИЛ-2)	%	5,0±1,6	4,7±3,2	NS
	10 ⁹ /л	0,096±0,06	0,098±0,09	NS
CD95 ⁺ -лимфоциты (рецептор апоптоза)	%	1,4±0,5	8,8±5,05	0,001
	10 ⁹ /л	0,030±0,018	0,16±0,13	0,001
CD20 ⁺ -лимфоциты (В-лимфоциты)	%	12,6±5,8	16,17±5,8	0,01
	10 ⁹ /л	0,26±0,17	0,28±0,12	NS
HLA-DR ⁺	%	21,9±6,1	7,45±3,8	0,001
	10 ⁹ /л	0,43±0,16	0,14±0,08	0,001
IgM, г/л		1,11±0,43	2,18±1,04	0,001
IgG, г/л		13,5±4,1	17,88±7,85	0,001
IgA, г/л		2,7±1,0	3,8±2,4	0,001
IgE, МЕ/мл		128,4±48,7	394,79±230,6	0,001
Фагоцитарный индекс, %		54,2±9,3	25,8±13,9	0,001
Фагоцитарное число		4,0±1,4	3,12±1,4	0,01
ЦИК, у.е.		14,1±8,9	62,24±37,1	0,001

соответственно при максимально возможных 100 баллах), низкие жизнеспособность (35,07 балла) и социальная активность больных (35,27 балла). При изучении специфического КЖ установлено значительное его снижение (1,96±0,51 балла при максимально возможных 7 баллах), обусловленное выраженностью симптомов БА (1,6±0,55 балла) и влиянием окружающей среды (1,94±0,65 балла) (p<0,05).

Изменения в иммунном статусе больных СЗВ

БА (табл. 1) характеризовались снижением количества CD3⁺-, CD4⁺-лимфоцитов, относительно содержания CD8⁺- лимфоцитов, депрессией CD4⁺/CD8⁺, усилением экспрессии рецепторов к апоптозу (CD95⁺) и снижением HLA-DR⁺-клеток (p<0,001). При анализе показателей гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета выявлены повышение концентрации IgM, IgG, IgE, IgA и уровня ЦИК (p<0,001), относительного числа CD20⁺-лимфоцитов (p<0,01), снижение фагоци-



Таблица 2

Коэффициенты корреляционной связи между показателями иммунного статуса и клинично-инструментальными данными у больных СЗВ БА

Показатель иммунного статуса, %	КИд	КИн	Суточная потребность в β_2 -агонистах	Уровень кортизола	Частота ринита	КЖ AQLQ	FEV ₁	PEF
CD4 ⁺	NS	-0,66	-0,68	NS	NS	+0,6	+0,78	+0,64
CD8 ⁺	NS	-0,62	NS	NS	-0,65	NS	NS	NS
CD20 ⁺	NS	0,63	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CD16 ⁺	NS	NS	NS	NS	NS	NS	+0,55	+0,68
CD25 ⁺	NS	NS	NS	NS	NS	NS	+0,5	+0,6
CD 95 ⁺	+0,6	NS	NS	-0,7	NS	NS	-0,63	NS
IgE, г/л	NS	NS	NS	NS	NS	-0,7	-0,61	-0,53
ЦИК	NS	+0,61	NS	NS	0,8	-0,65	NS	NS
ФИ	-0,61	NS	-0,62	NS	NS	NS	+0,61	NS

Статистически достоверными принимались значения r_s между $\pm 0,5$ и $\pm 1,0$

тарного индекса ($p < 0,001$) и фагоцитарного числа ($p < 0,01$). Значения CD16⁺ и CD25⁺ – лимфоцитов не отличались от среднепопуляционных показателей.

Таким образом, особенностями иммунного статуса больных СЗВ БА являются депрессия Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета, повышение содержания CD95⁺-лимфоцитов, уровней IgE и ЦИК.

При изучении корреляционных связей иммунного статуса с другими результатами обследования установлено, что выраженность иммунологических нарушений коррелирует с ухудшением течения СЗВ БА (табл. 2).

Выявленные иммунологические особенности у больных СЗВ БА послужили основанием для включения РЛ в схему общепринятого лечения больных СЗВ БА.

Сравнительный анализ результатов лечения показал преимущество комплексной терапии, включающей внутривенное и сочетание ингаляционного и внутривенного применения РЛ, перед общепринятым лечением. III группа (10 человек) в связи со снижением ОФВ₁ после ингаляций на 15-18% и отсутствием эффекта и значимых отличий от группы сравнения (через 1 месяц от начала лечения) была исключена из исследования.

У пациентов I и II групп к концу 2 недели отмечено статистически значимое уменьшение

КИд / КИн на 1,33 / 1,34 и 0,96 / 1,07 балла соответственно против 0,57 / 0,73 балла в группе сравнения ($p < 0,001$). На протяжении дальнейших наблюдений дневные приступы БА отмечались с частотой 2-3 раза в неделю, ночные приступы БА – не чаще 1-2 раз в неделю, число ингаляций β_2 -агонистов быстрого действия сократилось: в среднем на 5 (I) и 3,7 ингаляций (II) в сутки от исходных значений.

Параллельно наблюдалась положительная динамика показателей ФВД с наибольшим приростом FEV₁ (на 32,3-36,8%), PEF (на 28,6-34,7%), MMEF₂₅₋₇₅ (на 22,7-28,1%), FVC (на 32,5-36,2%) к 4 месяцу терапии, причем более выраженным он был у пациентов II группы. У больных I и II групп отмечалось повышение уровня кортизола в плазме крови до 227,82 \pm 115,7 и 276,3 \pm 120,18 соответственно против 123,3 \pm 82,17 в группе сравнения ($p < 0,001$). В цитогамме мокроты на фоне терапии РЛ наблюдалось достоверное ($p < 0,05$), в отличие от группы сравнения, снижение нейтрофильного цитоза (на 21-26% в I группе и на 26-29 во II группе против 4-8% в группе сравнения). По данным фибробронхоскопии на фоне применения РЛ также наблюдались почти двукратное снижение содержания нейтрофилов в лаважной жидкости ($p < 0,001$) и повышение содержания sIgA, более выраженное в группе с сочетанным введением РЛ (0,31 \pm 0,12 против 0,25 \pm 0,11 г/л, $p < 0,05$).



Динамика показателей иммунного статуса у больных СЗВ БА под влиянием различных методов лечения

Показатель		I группа M±SD (n=30)	II группа M±SD (n=30)	Группа сравнения M±SD (n=30)	Достоверность различий, p <		
CD3 ⁺ -лимфоциты (Т-лимфоциты)	%	<u>50,8±14,3</u> 55,1±11,0	<u>50,0±13,0</u> 54,9±9,8	<u>53,6±11,5</u> 46,7±9,7	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,01	<u>NS</u> 0,01
	10 ⁹ /л	<u>0,94±0,61</u> 1,56±0,68***	<u>0,91±0,48</u> 1,5±0,62***	<u>1,08±0,57</u> 0,81±0,59	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,001	<u>NS</u> 0,01
CD4 ⁺ -лимфоциты (Т-хелперы)	%	<u>26,7±10,4</u> 31,4±8,2	<u>26,2±9,2</u> 32,5±7,7*	<u>28,7±11,7</u> 25,5±5,9	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,01	<u>NS</u> 0,001
	10 ⁹ /л	<u>0,47±0,31</u> 0,87±0,41***	<u>0,48±0,28</u> 0,87±0,34***	<u>0,56±0,27</u> 0,47±0,32	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,001	<u>NS</u> 0,001
CD8 ⁺ -лимфоциты (цитотоксич. Т-лимфоциты)	%	<u>21,3±8,7</u> 23,6±7,2	<u>22,3±8,2</u> 22,9±6,6	<u>22,8±8,7</u> 20,3±6,8	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> NS
	10 ⁹ /л	<u>0,38±0,28</u> 0,67±0,33**	<u>0,41±0,26</u> 0,63±0,31**	<u>0,45±0,24</u> 0,37±0,22*	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,001	<u>NS</u> 0,001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		<u>1,36±0,85</u> 1,46±0,61	<u>1,19±0,37</u> 1,52±0,66	<u>1,50±0,92</u> 1,27±0,47	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> NS
CD16 ⁺ -лимфоциты (натуральные киллеры)	%	<u>16,4±8,1</u> 20,8±6,7*	<u>15,5±8,0</u> 22,8±5,7**	<u>15,9±7,7</u> 13,2±10,9	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,001	<u>NS</u> 0,001
	10 ⁹ /л	<u>0,3±0,22</u> 0,58±0,24***	<u>0,29±0,17</u> 0,61±0,21***	<u>0,29±0,18</u> 0,28±0,34	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,001	<u>NS</u> 0,001
CD25 ⁺ -лимфоциты (рецептор к ИЛ-2)	%	<u>5,2±3,6</u> 7,4±4,3	<u>5,3±3,6</u> 6,5±3,4	<u>3,9±2,3</u> 4,1±3,5	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,01	<u>NS</u> 0,01
	10 ⁹ /л	<u>0,1±0,09</u> 0,22±0,16***	<u>0,12±0,11</u> 0,2±0,15*	<u>0,08±0,06</u> 0,09±0,06	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,001	<u>NS</u> 0,001
CD95 ⁺ -лимфоциты (рецептор апоптоза)	%	<u>5,9±4,4</u> 3,6±2,5*	<u>5,5±3,9</u> 2,8±2,5**	<u>6,5±4,0</u> 11,1±4,5***	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,001	<u>NS</u> 0,001
	10 ⁹ /л	<u>0,17±0,08</u> 0,1±0,11***	<u>0,17±0,13</u> 0,08±0,07***	<u>0,16±0,09</u> 0,23±0,14*	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,001	<u>NS</u> 0,001
CD20 ⁺ -лимфоциты (В-лимфоциты)	%	<u>16,9±5,4</u> 12,2±5,3**	<u>17,3±5,8</u> 12,4±5,2**	<u>14,5±5,4</u> 24,9±4,7***	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,001	<u>NS</u> 0,001
	10 ⁹ /л	<u>0,3±0,16</u> 0,41±0,26	<u>0,3±0,12</u> 0,42±0,4	<u>0,27±0,14</u> 0,44±0,27**	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> NS
IgM, г/л		<u>2,16±0,83</u> 2,5±0,9	<u>2,27±1,02</u> 2,5±1,0	<u>2,23±1,2</u> 3,26±2,2	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> NS
IgG, г/л		<u>18,3±8,3</u> 19,7±7,2	<u>18,0±7,2</u> 19,2±5,2	<u>16,2±7,2</u> 16,1±6,8	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> NS
IgE, г/л		<u>412,8±272,8</u> 185,9±100,1***	<u>433,3±250,0</u> 181,4±115,9***	<u>384,2±178,9</u> 309,0±258,6	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,05	<u>NS</u> 0,05
IgA, г/л		<u>3,99±3,0</u> 2,4±1,5*	<u>3,7±2,0</u> 2,5±1,4*	<u>3,4±1,7</u> 4,2±1,7	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,001	<u>NS</u> 0,001
Фагоцитарный индекс, %		<u>27,2±16,3</u> 41,9±12,2***	<u>26,7±15,0</u> 42,8±10,6***	<u>25,8±9,5</u> 25,7±11,1	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,001	<u>NS</u> 0,001
Фагоцитарное число		<u>3,3±1,8</u> 3,8±1,4	<u>3,0±1,1</u> 4,1±1,4**	<u>3,3±1,2</u> 2,7±0,9*	<u>NS</u> NS	<u>NS</u> 0,001	<u>NS</u> 0,001

в числителе – исходные показатели, в знаменателе – через 4 месяца; * – p < 0,05;

** – p < 0,01; *** – p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с исходными показателями.



Отмечено значительное улучшение общего КЖ у пациентов основных групп со снижением показателей выраженности симптомов, ограничений, связанных с физической активностью и воздействием факторов окружающей среды, повышением эмоционального тонуса и социальной активности. Кроме того, наблюдались достоверные ($p < 0,001$) улучшения таких доменов специфического КЖ, как «активность», «симптомы», «эмоции», «окружающая среда», с повышением общего КЖ на 1,7 и 1,6 балла в I и II группах соответственно против 0,1 балла в группе сравнения ($p < 0,05$).

Клинический эффект цитокинотерапии сочетался с улучшением параметров иммунного статуса (табл. 3). Включение РЛ в комплексную терапию СЗВ БА приводило к повышению количества CD3⁺-лимфоцитов и практически всех субпопуляций Т-клеток, кроме CD95⁺-лимфоцитов; снижению уровней IgA, IgE, ЦИК и относительного содержания CD20⁺-лимфоцитов, а также почти двукратному увеличению фагоцитарного индекса.

У больных в группе сравнения к концу курса терапии наблюдались уменьшение содержания CD8⁺-лимфоцитов, снижение фагоцитарного числа, повышение уровня CD95⁺- и CD20⁺-лимфоцитов с сохранением уровней ЦИК, IgE и IgA на высоких значениях; количество CD4⁺- и CD25⁺-лимфоцитов оставалось сниженным (табл. 3).

Таким образом, включение РЛ в комплексную терапию приводило к нормализации основных параметров клеточно-опосредованного иммунитета и снижению гиперактивности гуморального иммунитета. На фоне общепринятой комплексной терапии у больных происходило усугубление депрессии Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы, нарастала напряженность гуморального звена иммунитета.

Отмеченная положительная клинико-функциональная динамика в состоянии больных основных групп позволила снизить дозу преднизолона у 93% больных СЗВ БА с отменой препарата у 9 пациентов (30%) из I и у 13 (43 %) из II группы. Введение РЛ не сопровождалось аллергическими реакциями и отрицательными изменениями лабораторно-инструментальных показателей. Показатели тяжести течения СЗВ БА (частота и выраженность приступов БА, потребность в β_2 -агонистах быстрого действия, спирографические данные) у пациентов основных групп стали сопоставимыми с соответствующими показателями больных группы сравнения только через 6-9 месяцев после завершения курса иммунотерапии.

Выводы:

1. Течение заболевания у больных СЗВ БА характеризуется как плохо контролируемое или неконтролируемое с ежедневными симптомами астмы, частыми обострениями, низкими показателями ФВД и КЖ.

2. При СЗВ БА наблюдается угнетение Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы на фоне усиления гуморального иммунитета, что диктует необходимость применения в комплексном лечении данных больных иммунокорректирующих препаратов.

3. На фоне традиционной терапии СЗВ БА происходит дальнейшее снижение содержания зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и фагоцитарного индекса, нарастание уровней CD95⁺-рецепторов апоптоза, что создает условия для персистенции патогенных микроорганизмов и возникновения рецидивов заболевания.

4. Включение РЛ в комплексное лечение больных СЗВ БА повышает исходно сниженные показатели клеточного иммунитета и функциональную активность Т-лимфоцитов, стабилизирует гуморальный и фагоцитарный иммунитет, а также уменьшает признаки воспаления в бронхиальном дереве.

5. Иммуномодулирующая терапия СЗВ БА РЛ в дозе 500 000 МЕ внутривенно с последующим подкожным введением препарата в той же дозе, а также в дозе 250 000 МЕ внутривенно (затем подкожно) в сочетании с ингаляционным введением такой же дозы РЛ через небулайзер сопровождается положительным клиническим эффектом, нормализацией «скоростных» показателей ФВД, повышением КЖ, что позволяет снизить дозу системных ГКС и сократить сроки стационарного лечения при обострении, а также уменьшает частоту возникновения ОРЗ. Полученный клинико-иммунологический эффект свидетельствует о целесообразности применения РЛ в комплексной терапии больных СЗВ БА.

6. Снижение дозы внутривенно (затем подкожно) вводимого РЛ до 250 000 МЕ и дополнительное введение 250 000 МЕ препарата ингаляционно через небулайзер сопровождаются более выраженной положительной динамикой местного иммунитета (по данным sIgA)

7. Ингаляционное применение РЛ в дозе 500 000 МЕ у больных СЗВ БА вызывает кратковременный бронхоспазм и не рекомендуется для назначения. Другие использованные дозы в нашей работе и пути введения препарата не вызвали побочных реакций и отрицательных изменений в лабораторно-инструментальных показателях.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 400 с.
2. *Платонов А.Е.* Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: Изд-во РАМН, 2000. 52 с.
3. *Хаитов Р.М., Алексеев Л.П.* Физиология генов иммунного ответа // Рус. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2003. 89 (3). С. 313-328.
4. *Шапорова Н.Л.* Механизмы формирования и методы коррекции кортикозависимости и стероидорезистентности у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2002. 20 с.
5. *Barnes P.J., Woolcock A.J.* Difficult asthma // Eur. Respir. J. 1998. V. 12. P. 1209-1218.
6. *Boyt A.* Separation of leucocytes from blood und bone marrow // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1968. V. 21. Suppl. 87. P. 77-82.
7. *Hashimoto S. et al.* Elevation of soluble IL-2 receptor and IL-4, and nonelevation of IFN-gamma in sera from patients with allergic asthma // Ann. Allergy. 1993. V. 71. P. 455-458.
8. *Juniper E.F. et al.* Measuring quality of life of in asthma // Am. Rev. Respir. Dis. 1993. V. 147. P. 832-838.
9. *Naspitz C.K.* The pros and cons of hygiene hypothesis // Abstracts of International Pediatric Respiratory and Allergy Congress. Prague, 2001. P. 3.
10. *Ware J.E. et al.* SF-36 health-survey: Manual and interpretation guide. (Second printing). Boston: The Health Institute. New England Medical Center, 1992.