

На правах рукописи

Чуриюкина Элла Витальевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ
ГОРМОНОЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ**

14.00.36 – аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



003160962

Ростов - на - Дону
2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении
высшего профессионального образования
«Ростовский государственный медицинский университет
Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию

Научные руководители доктор медицинских наук, профессор
Сизякина Людмила Петровна

Официальные оппоненты доктор медицинских наук, профессор
Лусс Людмила Васильевна

доктор медицинских наук, с н с
Беловолова Розалия Александровна

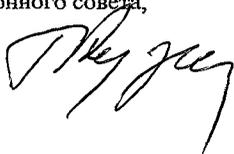
Ведущая организация ГОУ ВПО «Российский государственный
медицинский университет»

Защита состоится 30 10 2007 г в 10 00 часов на заседании
диссертационного совета Д 208 082 02 при ГОУ ВПО Ростовском
государственном медицинском университете (344022, г Ростов-на-
Дону, пер Нахичеванский, 29)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО
Ростовского государственного медицинского университета

Автореферат разослан «27» сентября 2007 г

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук



Кузина Т Н

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА) является одной из наиболее актуальных проблем, имеющую большую медико-социальную значимость. По распространенности, тяжести течения, сложности диагностики и терапии, затратам на лечение данная нозология занимает ведущее место среди других хронических неинфекционных заболеваний (Чучалин А Г, 2005). Около 6% населения мира страдают бронхиальной астмой, у детей заболеваемость варьирует в разных странах от 0 до 30% (Хаитов Р М, 2002). При этом следует отметить, что показатели официальной статистики гораздо ниже результатов, полученных при эпидемиологических исследованиях (Ильина Н И, 1996). Отечественные и зарубежные исследователи отмечают прогрессию заболеваемости бронхиальной астмы (Хаитов Р М, Богов А В, Ильина Н И, 1998, Чучалин А Г, 1998, Лусс Л В, 2000, Bousquet J, 2000).

Наряду с повсеместным ростом заболеваемости бронхиальной астмой отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа больных с тяжелым течением заболевания, приводящие к летальности либо инвалидизации больных (Княжеская Н П, 2002). Доля больных с тяжелым течением бронхиальной астмы достигает 25-30% (Федосеев Г Б, 2001). Неблагоприятная динамика заболеваемости, тяжести течения и летальности диктует необходимость разрабатывать и использовать в лечении новые виды лекарственных препаратов.

Исследования последних лет показали, что одной из характерных составляющих патогенеза БА является изменение баланса между клеточной и гуморальной звеньями иммунной системы. Это проявляется изменением соотношения Т-хелперов 1 типа (Th_1) и Т-хелперов 2 типа (Th_2) в сторону преобладания Th_2 . Наблюдаемое при этом, в частности, снижение уровня продукции ИЛ-2 неизбежно ведет к увеличению активности цитокинов, обуславливающих усиление продукции IgE и, тем самым, способствует обострению заболевания (Фрейдлин И С, Тотолян А.А, 2001).

Известно, что ИЛ-2 является Т-клеточным ростовым фактором и продуцируется субпопуляцией Th_1 в ответ на антигенную стимуляцию (Бережная Н М, 1998). Кроме того, ИЛ-2 активирует пролиферацию и дифференцировку Th_1 лимфоцитов, которые продуцируют IFN γ и таким образом супрессируют Th_2 клетки (Козлов В К, 2001). Учитывая угнетение функциональной активности Th_1 лимфоцитов избыточно секретируемыми продуктами Th_2 клеток при атопии, применение препаратов ИЛ-2 у больных бронхиальной астмой может способствовать восстановлению нарушенного баланса Th_1 и Th_2 клеток, уменьшать синтез IgE и угнетать IgE - опосредованные реакции (Перадзе А Т, 2000). Другим обоснованием лечебного применения цитокинотерапии, в частности ИЛ-2, при бронхиальной астме может служить ранее обнаруженная способность ИЛ-2 повышать количество глюкокортикоидных рецепторов на

мононуклеарах периферической крови человека (Sarton M et al, 1998), что может способствовать усилению противовоспалительного эффекта ГКСГ, улучшая, следовательно, течение заболевания, давать возможность снижения дозы пероральных глюкокортикоидов у больных гормонозависимой бронхиальной астмой (Перадзе А Т, 2000) Однако возможность использования препаратов ИЛ-2 – дискуссионно у ряда авторов (K F Chung, B Barnes, 2003) есть сведения, свидетельствующие о возможности отрицательного влияния ИЛ-2 на течение бронхиальной астмы и воспаление дыхательных путей

У больных тяжелой гормонозависимой БА в результате длительного приема системных ГКСГ, оказывающих иммуносупрессивное действие, развивается синдром вторичной иммунной недостаточности, что часто при соответствующей клинике требует включения в схемы комплексной терапии иммуностропных препаратов (Лусс Л В, 2002) Препараты системной энзимотерапии представляют собой целенаправленно составленную смесь пероральных ферментов растительного и животного происхождения и обладают, наряду с местным, широким спектром общих воздействий на организм (Klaschka F, 1996) Наличие противовоспалительного, фибринолитического, иммуномодулирующего свойств определило его использование с целью повышения эффективности комплексного лечения больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения

Таким образом, для определения возможности расширения спектра препаратов в комплексной терапии больных БА, дифференцированного подхода к их назначению, несомненно, важным является исследование эффективности и безопасности терапии иммуномодулирующими препаратами

Цель работы

Целью настоящей работы является оценка эффективности и безопасности использования терапии иммуномодулирующими препаратами в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения

Задачи исследования:

- 1 Изучить особенности иммунопатогенеза гормонозависимой бронхиальной астмы тяжелого течения
- 2 Оценить эффективность и безопасность использования иммунотерапии ронколейкином в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения
- 3 Изучить клиническую эффективность препарата бестим в комплексной терапии больных тяжелой гормонозависимой БА
- 4 Исследовать динамику клинических, иммунологических и функциональных показателей у больных с тяжелой гормонозависимой БА до и после применения препарата системной энзимотерапии - вобзиним

5 Выработать дифференциально-диагностические критерии к назначению иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения

Научная новизна работы

1 Впервые проведена комплексная иммунопатогенетическая оценка функционирования иммунной системы у больных тяжелой гормонозависимой БА, с сопутствующим синдромом ВИН

2 Впервые изучена клиническая эффективность препарата бестим в комплексной терапии больных тяжелой гормонозависимой БА

3 Показана эффективность цитокинотерапии в результате использования препарата ронколейкина в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения

4 Впервые показана эффективность сочетанного применения вобэнзима на фоне базисной терапии больных тяжелой гормонозависимой БА с различными клиническими вариантами

5 Обоснованы критерии дифференцированного выбора иммуномодулирующих препаратов в комплексной терапии больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения

Практическая значимость работы

1 Полученные результаты позволяют рекомендовать исследование иммунного статуса у больных тяжелой гормонозависимой БА для выбора адекватной тактики лечения

2 Показано, что применение рекомбинантного ИЛ-2 - ронколейкина на фоне комбинированной базисной терапии тяжелой гормонозависимой БА клинически безопасно и приводит к быстрым и существенным позитивным сдвигам клинико-иммунологических параметров, рекомендованы показания для назначения данного препарата в клинической практике

3 Представлены доказательства эффективности и безопасности применения иммуномодулятора бестим у больных гормонозависимой БА тяжелого течения, что дает основание рекомендовать его использование в клинической практике, представлены практические рекомендации по оптимизации схемы лечения данным препаратом

4 Показана эффективность сочетанного применения вобэнзима на фоне базисной терапии у больных тяжелой гормонозависимой БА, представлены практические рекомендации по его использованию с различными клиническими вариантами бронхиальной астмы

5 Обоснованы клинико-иммунологические критерии включения иммунокорректирующих препаратов в комплексную терапию больных бронхиальной астмой гормонозависимой тяжелого течения

Основные положения, выносимые на защиту*

1 У больных гормонозависимой БА тяжелого течения в результате длительного приема системных ГКСГ и высоких доз ИГКС развивается синдром вторичной иммунной недостаточности, документирующийся изменениями, как в клеточном, так и гуморальном звеньях иммунной системы, что повышает предрасположенность организма к бактериальным и вирусным инфекциям, которые являются основными триггерными факторами развития бронхообструктивного синдрома. Это положение диктует необходимость включения в схемы комплексной терапии иммунотропных препаратов.

2 Тяжелому течению БА способствуют недостаточный объем противовоспалительной терапии, чрезмерное использование β_2 -агонистов короткого действия, сопутствующие заболевания (АГ, ИБС, сахарный диабет, ГЭРБ и другие), профессиональные вредности, низкий социальный уровень, а также вирусные и бактериальные инфекции дыхательных путей, ВИН, поливалентная сенсibilизация, грибковая сенсibilизация, сочетание БА с лекарственной аллергией.

3 Длительное тяжелое течение БА с использованием высоких доз ИГКС и системных ГК в лечении не дает полного эндоскопического и цитоморфологического завершения воспалительного бронхолегочного процесса, что на фоне сформированной ВИН, не обеспечивает полного контроля заболевания и поэтому требует оптимизации лечения.

4 Эффектом проведения цитокинотерапии на фоне традиционной базисной терапии тяжелой гормонозависимой БА явилось улучшение функции внешнего дыхания, увеличение уровня кортизола в сыворотке крови, позитивные изменения цитограммы бронхоальвеолярной жидкости, усиление процессов дифференцировки Т-лимфоцитов с преобладанием их зрелых форм, и процессов межклеточной кооперации, переключение иммунного ответа с Th_2 -типа на Th_1 -тип, снижение дозы пероральных гормонов у ряда больных, частичный отказ от приема β_2 -агонистов короткого действия, сокращение сроков пребывания в стационаре, более продолжительный период ремиссии, снижение частоты и тяжести обострений.

5 Превентивное применение иммуномодулятора бестим на фоне комплексной базисной терапии больных тяжелой гормонозависимой БА привело к индукции дифференцировки Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1 типа, увеличению синтеза ИЛ-2, INF- γ , достоверному снижению общего IgE, активации местного иммунитета.

6 Включение в комплексную базисную терапию тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмы препарата системной энзимотерапии вобэнзима привело к значительному улучшению клинических показателей, параметров функционального состояния бронхов, позитивным изменениям цитограммы БАЛЖ, интенсификации функциональной активности клеточного, стабилизации гуморального звеньев, уменьшении ЦИК на фоне позитивных изменений основных

маркеров атопии (ИЛ-4, общий IgE), устойчивому нарастанию уровня кортизола в сыворотке крови

7 Выявлены различные механизмы действия иммунокорректирующих препаратов на основные этапы иммунного ответа, что позволяет дифференцировано подходить к их назначению больным тяжелой гормонозависимой БА, осложненной синдромом ВИН

Внедрение результатов исследования в практику.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы (одна из них в центральной прессе)

Разработанные методы оптимизации базисной терапии больных тяжелой гормонозависимой БА, осложненной синдромом ВИН, внедрены в практическую деятельность врачей аллергогов-иммунологов Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) г Ростова-на-Дону и аллергологического отделения ГУЗ ОБ № 2 г Ростова-на-Дону

Основные теоретические и практические положения диссертации и результаты исследования используются в лекционных курсах и при проведении практических занятий с врачами-интернами, ординаторами, врачами-слушателями постдипломной подготовки аллергогов-иммунологов на кафедре клинической иммунологии и аллергологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) г Ростова-на-Дону

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на заседании Ростовского областного отделения Всероссийского общества аллергологов и иммунологов (2004г),

- на II научно-практической конференции Южного Федерального Округа «Актуальные проблемы клинической иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации», Пятигорск, 2004г,

- Юбилейной научно-практической конференции «Дни иммунологии и аллергологии в Донском крае», Ростов-на Дону, 2005г,

- конференции «Проблемы аллергологии в клинике внутренних болезней», Ростов-на Дону, 2006г.

Объем и структура работы.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, заключения, списка литературы Работа изложена на 232 страницах машинописного текста, включает 54 рисунка, 58 таблиц и список литературы из 276 наименований (отечественные источники - 133, зарубежные источники - 143)

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования.

В соответствии с целями и задачами настоящей работы было проведено обследование и лечение 115 больных, страдающих бронхиальной астмой тяжелого течения, принимающие системные глюкокортикоиды не менее 1года, с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности

В работу были включены пациенты с верифицированным диагнозом (на основании критериев, приведенных в программе «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (2002)) бронхиальная астма, тяжелое течение, гормонозависимая при соблюдении следующих условий

- общая частота приступов составляла более 1 раза в сутки,
- ночные приступы, приводящие к пробуждению пациента, более 3 раз в неделю,
- ограничение переносимости физической нагрузки, подтвержденное наличием постнагрузочного бронхоспазма при проведении велоэргометрической пробы – 2 Вт/кг, 7 мин с падением объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) более 20 %,
 - показатель ОФВ₁ в период обострения не более 60% от должествующей нормы,
 - суточная лабильность бронхов по данным пикфлоуметрии–более 30 %,
 - прием системных ГКС не менее 1 года,
 - стероидчувствительные, то есть те больные БА, принимающие системные ГКС у которых объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) повышается более чем на 15% в ответ на ингаляцию β₂-агониста после одно-двухнедельного приема больным преднизолона в дозе 40 мг в сутки,
 - возраст от 18 до 60 лет,
 - отсутствие тяжелых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации

Возраст больных колебался от 25 до 60 лет Средний возраст составил 46,0±1,4 лет

Среди пациентов количество лиц женского пола составило 55% (63 человека), мужского 45% (52 человека)

Длительность заболевания варьировала от 3 до 20 и более лет
Средняя длительность заболевания - 13,1±0,7 лет

Длительность приема пероральных глюкокортикоидов составила более 1 года Средняя длительность приема пероральных глюкокортикоидов - 8,5±0,6 лет

Больные гормонозависимой БА принимали пероральные ГКСГ вне периода обострения в минимальной поддерживающей дозе от 5 мг до 20 мг в сутки (в пересчете на преднизолон) Средняя поддерживающая доза 13,4±0,7 мг/сут

Средняя кратность применения β_2 -агонистов короткого действия была $6,4 \pm 0,4$ раз в день

Отягощенная по аллергопатологии наследственность имела место у 42% (48 человек) исследуемых больных У 58% (67 человек) наследственность по аллергопатологии отягощена не была

94 пациента (81,7%) имели сопутствующие аллергические заболевания в прошлом или в настоящем

Всем пациентам проводилось количественное определение аллергоспецифических IgE в сыворотке крови к бытовым, эпидермальным, пыльцевым, пищевым и грибковым аллергенам с помощью иммуноферментного анализа, больным с сопутствующей лекарственной аллергией – реакции дегрануляции тучных клеток (РДТК) с лекарственными аллергенами По результатам аллергологического обследования больных тяжелой гормонозависимой БА (анамнез, лабораторных методов) у 46 пациентов (39,8%) была выявлена сенсibilизация к тем или иным аллергенам У 69 пациентов (60,2%) сенсibilизации выявлено не было

При этом у 14 человек (12,2% от общего числа больных) была выявлена грибковая сенсibilизация - наиболее выраженная к грибам рода *Penicillium* – 42,8% (6 больных), *Alternaria* – 35,7% (5 человек), *Cladosporium* - 21,4% (3 пациента)

У 20 человек (17,4% больных от общего числа больных) выявлена сенсibilизация лекарственными аллергенами, что коррелировалось с их анамнезом и клиникой При этом у 29 человек (25,2% от общего числа больных) отмечались псевдоаллергические реакции на медикаменты Моновалентной сенсibilизации не отмечено ни у одного пациента 15,2% (7 человек) (от числа сенсibilизированных 46 пациентов) имели дивалентную сенсibilизацию, 28,3% (13 человек) - сенсibilизацию к 3 аллергенам, а у остальных 56,5% (26 человек) выявилась полисенсibilизация к 4 и более аллергенам Сочетанная сенсibilизация к бытовым и пыльцевым аллергенам определялась у 28% (13 человек) (от числа 46 сенсibilизированных пациентов), к бытовым и пищевым - у 20% (9 человек), к пищевым и пыльцевым аллергенам - у 13% (6 человек), лекарственным и грибковым – у 8,7% (4 человека), бытовым и лекарственным - у 4,3% (2 человека)

Придавая большое значение роду занятий в процессе сенсibilизации, мы проанализировали профессиональный состав больных на момент дебюта заболевания Так, служащих составляло 46 человек (40%), рабочих - 65 пациентов (57%), студентов – 4 человека (3%)

Анализируя факторы, предшествующие дебюту заболевания, мы выяснили, что лишь 51 больной из 115 смог связать начало заболевания с какой-то конкретной причиной, из них 35 больных (30,4% от общего количества) связал начало своего заболевания с инфекционно-воспалительными факторами

Для исследования отбирались больные, имеющие клинические проявления иммунологической недостаточности не только в виде аллергического, но и инфекционного синдрома, проявляющегося часто повторяющимися ОРВИ, рецидивирующим лабиальным герпесом, часто рецидивирующими гнойно-воспалительными заболеваниями различной локализации и разного спектра причиннозначимых инфекционных возбудителей, приводящих к повышенной инфекционной заболеваемости. Общее количество эпизодов инфекции варьировало от 6 до 12 раз в год. Так, от 6 до 8 раз в год отмечались у 32% (37 человек), от 9 до 10 раз – у 51% (59 человек), от 10 до 12 раз – у 17% (19 человек). Средняя частота ОРВИ, герпесвирусных инфекций, обострений очагов хронической инфекции составляла $[9,85 \pm 2,85]$ раз в год.

Среди сопутствующих заболеваний у исследуемых больных тяжелой БА была выявлена патология верхних и нижних отделов дыхательных путей, которая встречалась у 89,6 % больных (103 человека). Так, хронический гайморит отмечался у 6 пациентов (5,8%), хронический синусит - у 9 человек (8,7%), хронический отит - у 3 больных (2,9%), хронический фарингит - у 38 человек (36,9%), хронический бронхит - у 33 человек (32,0%), хронический обструктивный бронхит – у 24 пациентов (23,3%).

Среди исследуемых больных тяжелой гормонозависимой БА - 62 % больных (71 человек) имели сопутствующие заболевания со стороны ЖКТ.

Клиническими проявлениями БА являются приступы бронхообструкции, приводящие к нарушению проходимости дыхательных путей. Для оценки степени выраженности бронхообструкции всем больным исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД). Спирометрия проводилась с соблюдением рекомендаций по проведению и интерпретации результатов исследования функции легких, с использованием аппарата «Spirosft—3000» (Funuda Densh Co., Ltd Japan) и включало следующие параметры: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха в 1 секунду (ОФВ₁), форсированные экспираторные потоки на уровне крупных, средних, мелких бронхов (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅) в виде процента от должных величин. Для мониторингования течения астмы в течение всего периода наблюдения больные ежедневно заполняли дневники индивидуального наблюдения, а также регистрировали показатели пикфлоуметрии (максимальная скорость выдоха утренняя и вечерняя (PEF у/в)) (Mini-Wright peak flow meter, Clement Clarke International, Edinburgh, U K, Ferraris medical is a FERRARIS Group Company). Пикфлоуметрия проводилась дважды в сутки (утром и вечером). Степень выраженности симптомов оценивалась пациентами по 5-и балльной шкале (Gina 2002) (0 - отсутствие симптомов, 1 — легкая степень проявления, 2,3 - умеренная, 4, 5 – выраженная). Результаты оценивались по симптомам БА, потребности в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия, изменению параметров PEF и спирометрии, недельному приросту PEF_у и PEF_в, выраженному в % от начального показателя.

Для количественной характеристики тяжести приступов была использована их бальная оценка, которая осуществлялась ежедневно. При этом учитывали продолжительность и способ купирования приступа. Величина балльной оценки колебалась от 1 до 10 баллов (1-3 балла - легкий приступ, 4-6 баллов - среднетяжелый, 7-10 баллов - тяжелый).

Больным исследуемых групп проводилась бронхоскопия (ФТБС) санационная и диагностическая со взятием БАЛЖ. БАЛ проводили во время бронхоскопии под местной анестезией фиброскопом с соблюдением следующих условий: температура вводимого физиологического раствора 37°C, pH 7-7,3, силиконизированные пробирки, хранение полученной жидкости БАЛ в ледяной бане (не более 1 часа). Жидкость БАЛ направлялась в цитологическую лабораторию. ФТБС проводили в исходном состоянии и через 6, 12 месяцев с использованием бронхоскопа «OLYMPUS BF TYPE TE» (Japan). На проведение трехкратной бронхоскопии имелось информированное согласие больных.

У всех исследуемых больных оценивали гормональный статус (определяли уровень кортизола в сыворотке крови). Исследование проводили микропланшетным фотометром для иммуноферментного анализа «Stat tax 2100» в исходном состоянии, через 14 суток и через 6 месяцев. Учитывая, что секреция кортизола в течение суток неодинакова и подчиняется определенному суточному ритму, а максимальные концентрации кортизола у человека отмечаются между 6 и 9 часами утра, у всех исследуемых больных забор крови для исследования производили в строго определенный промежуток времени – с 7 до 8 часов утра.

Для получения назальных смывов применяли следующую методику: стерильным зондом проводили забор содержимого верхних отделов среднего носового хода и полученный материал смывали в пробирку стерильным физиологическим раствором объемом 0,5 мл (модифицированный метод получения «назофарингиальных смывов», рекомендованный приказом Минздрава РФ от 21 марта 2003 г № 117).

В течение всего периода наблюдения все больные (100%) получали базисную противовоспалительную терапию ИГКС в высоких дозах (флутиказон, будесонид, беклометазон, флунизол). Согласно данным ряда авторов (Чучалин А Г, 2002, Хаитов Р М, 2002, Федосеев Г Б, 2001) эффективность данных ИГКС сопоставима. Базисная терапия всех (100%) больных тяжелой гормонозависимой БА включала β_2 -агонисты длительного действия (сальметерол, формотерол). В качестве симптоматического средства (в режиме «по требованию») больные использовали ингаляции β_2 -агонистов короткого действия.

В зависимости от проводимой иммунокорректирующей терапии все больные были распределены рандомизировано по четырем сопоставимым группам. При этом группы были сопоставимы с условием однородности по возрасту, полу, давности заболевания, наличия сенсibilизации, базисной терапии, дозы системных ГКСГ, числа используемых β_2 -агонистов короткого

действия, наличия сопутствующих заболеваний, количества эпизодов инфекций в год

Первую (контрольную) группу составили больные тяжелой гормонозависимой БА в количестве 35 человек, получавшие только стандартную базисную противовоспалительную терапию системные ГКСГ преднизолоновой группы, ИГКС в высоких дозах, пролонгированные бронхолитики, а также симптоматическую (β_2 -агонисты короткого действия, препараты метилксантинового ряда, отхаркивающие средства)

Во вторую группу вошли 25 больных, получавшие дополнительно к стандартной базисной терапии цитокинотерапию ронколейкином, который является рекомбинантным ИЛ-2, обладающий всем спектром действия эндогенного ИЛ-2 (Козлов, 2001) Цитокинотерапия включала в себя лечебный курс, состоящий из 2-х внутривенных инфузий ронколейкина в фазе затухающего обострения в дозе 500000 МЕ с интервалом 48 часов между введениями. Препарат разводили в стерильном физиологическом растворе (400 мл) без образования пены и вводили в/в капельно медленно (8-10 капель в минуту) в течение 4-6 часов (согласно инструкции по использованию препарата), профилактический курс, состоящий из 12 подкожных инъекций по 500000 МЕ в 3 мл воды для инъекций подкожно в область передней брюшной стенки 1 раз в две недели. Профилактический курс начинали проводить через 2 недели после 2-ой внутривенной инфузии ронколейкина

В третью группу вошли 35 больных, получавшие дополнительно к стандартной базисной противовоспалительной и бронхолитической терапии иммунокоррекцию отечественным препаратом бестим, который представляет собой дипептид γ -Glu-Tyr, полученный методом химического синтеза и очищенный до гомогенности с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Он обладает иммуномодулирующими свойствами. Бестим вызывает дифференцировку предшественников Т-лимфоцитов, увеличивает пролиферативную активность лимфоцитов, усиливает продукцию ИЛ-2 и экспрессию рецептора ИЛ-2. Препарат опосредовано через ИЛ-2 активует пролиферацию и дифференцировку Th_1 лимфоцитов, которые продуцируют ИФН γ и, таким образом, вызывают супрессию Th_2 клеток (преобладающих при атопии), что может способствовать восстановлению нарушенного баланса Th_1 и Th_2 клеток, уменьшению синтеза IgE, угнетению IgE - опосредованных реакций. Препарат назначался по схеме 0,1 мг (0,001 мг/кг) сухого вещества разводился в 1,0 мл стерильного изотонического физиологического раствора и вводился в/м 1 раз в сутки ежедневно в течение 5 дней. Спустя 1 месяц курс повторяли.

Учитывая противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты препаратов системной энзимотерапии, проведение которых приводит к уменьшению отека слизистой бронхов, способствует быстрой санации бронхиальной системы, поддерживает физиологический процесс ликвидации хронического воспаления (Мазуров В И, 1995), обследуемые в

четвертой группе 20 больных получали препарат вобэнзим по схеме 5 драже 3 раза в сутки в течение 2 месяцев

Продолжительность динамического наблюдения осуществлялась нами на протяжении 12 месяцев

В работе был использован комплекс иммунологических методов, характеризующих состояние основных звеньев иммунной системы. Оценка иммунного статуса проводилась согласно методическим рекомендациям (Ковальчук ЛВ, Чередеев АН, 1984) Забор крови у больных осуществлялся из локтевой вены в один и тот же временной промежуток – с 8 до 10 часов утра натощак. В качестве антикоагулянта использовали раствор гепарина (МЕ/мл)

Иммунологическое обследование проводилось до начала иммуномодулирующей терапии, по ее окончанию, а также спустя 6 месяцев и включало определение путем иммунофенотипирования мембранных антигенов лимфоцитов периферической крови ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, $CD95^+$ с использованием моноклональных антител (АО «Сорбент», НИИ иммунологии МЗ Российской Федерации по методу АВ Филатова и соавт, 1990) на цитометре «Coulter XL». Рассчитывали иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$). Кроме того, оценивалось количество Th_1 , Th_2 методом проточной лазерной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител к внутриклеточным цитокинам (IFN γ , ИЛ-4) и одновременным фенотипированием клеток

Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови и назальных смывах определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа реактивами «Cytimmun» (USA) (ИЛ-2, ИЛ-4) и наборами ООО «Протеиновый контур» (Санкт Петербург, Россия) (IFN γ)

Определение сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G проводилось методом радиальной иммунодиффузии в геле (Manchini et al, 1965) с помощью диагностических наборов моноспецифических сывороток к иммуноглобулину человека, произведенных НИИВС им Мечникова ИИ (Н-Новгород)

Для количественного определения общего IgE использовали "IgE-ИФА-Бест-стрип" производства ЗАО "Вектор-Бест", г Новосибирск

Содержание специфических IgE-АТ определяли методом ИФА с помощью тест систем для определения аллергенспецифических IgE производства ФГУП «Аллерген», г Ставрополь. Степень реакции учитывали в классах по значению оптической плотности образцов сыворотки крови

Интенсивность кислородзависимого метаболизма в нейтрофилах оценивали в НСТ-тесте по Пинегину Б В с соавт (1989)

Количество циркулирующих иммунных комплексов определяли согласно методике V Haskova et al (1978) в модификации Ю А Гриневича и А И Алферовой (1981) методом селективной преципитации в 4,16% ПЭГ 6000 (Serva, Германия)

Показатели иммунного статуса были изучены у 35 здоровых реципиентов в возрасте от 18 до 60 лет и использовались в качестве донорских

Иммунологическое исследование проводилось на базе научно-практического комплекса НУПК «Клиническая иммунология» Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ)

Статистическая обработка результатов исследования проводилась путем определением выборочной средней (M), средней квадратической ошибки ($M \pm m$) (SEM) с использованием программы Ошибка 20 Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным $p=0,05$ Достоверность различий оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни – Вилкоксона Обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Office 2003 и дополнительной программы с набором функций для Excel, реализующих непараметрические методы проверки статистических гипотез

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Течение заболевания у исследуемого контингента больных тяжелой гормонозависимой БА исходно характеризовалось частыми обострениями ($4,60 \pm 0,17$ в год), необходимостью обращения за неотложной медицинской помощью ($7,88 \pm 2,10$ в год), рефрактерностью к амбулаторной терапии в обострении, требующей госпитализации ($2,64 \pm 0,13$ в год), что вынуждает увеличивать поддерживающую дозу системных ГКСГ вдвое в период обострения ($2,65 \pm 0,15$ раз в год) – и в целом говорит о недостаточном контроле заболевания

Кроме того, у данного контингента больных исходно отмечались частые ОРВИ ($9,85 \pm 2,85$ раз в год), сопутствующие воспалительные заболевания, с частыми обострениями, имелась отчетливая связь обострений БА с обострением хронических сопутствующих воспалительных заболеваний, регистрировались частые обострения герпетической инфекции, что подтверждает имеющийся у данной группы больных синдром вторичной иммунной недостаточности (табл 1)

Таблица 1

Клинические проявления ВИН у больных тяжелой гормонозависимой БА

Показатель	Исходно
Количество общих эпизодов инфекций в год	$9,85 \pm 2,85$
Продолжительность бронхообструктивного симптома на фоне ОРВИ, дни	$9,82 \pm 1,73$
Наличие осложнений (частота встречаемости), %	$18,6 \pm 2,4$
Наличие очагов хронической инфекции, %	100
Дисбактериоз кишечника, %	15,9

Клинические проявления тяжелой БА у данных пациентов, характеризовались выраженными дневными ($4,85 \pm 0,91$ балла) и ночными ($3,20 \pm 0,09$ балла) симптомами, суточная потребность в β_2 -агонистах короткого действия составила $7,0 \pm 0,34$ (число доз) Функциональное состояние бронхов характеризовалось выраженной обструкцией, так ПСВ $41,45 \pm 1,7\%$, здоровые - $97,5 \pm 1,9\%$, суточный разброс ПСВ $35,3 \pm 2,3\%$, здоровые - $6,6 \pm 0,6\%$ Показатели ЖЕЛ в % от должноствующего составили $53,4 \pm 1,5\%$, здоровые - $92,4 \pm 1,6\%$, ОФВ₁ - $45,0 \pm 1,4\%$, у здоровых - $89,6 \pm 1,5\%$ Бронхиальная проходимость была снижена на всех уровнях от крупных бронхов до мелких (МОС₂₅₋₅₀₋₇₅ $38,1 \pm 2,3\%$, $24,15 \pm 3,1\%$, $21,9 \pm 3,2\%$ - соответственно, здоровые $78,3 \pm 1,9\%$, $86,9 \pm 2,7\%$, $94,3 \pm 3,1\%$) Структура приступов бронхообструкции по степени тяжести была представлена следующим образом преобладали среднетяжелые ($58,5 \pm 2,35\%$) и тяжелые ($30,8 \pm 1,2\%$) приступы, на легкие приходилось - $10,7 \pm 2,11\%$

По результатам цитологического исследования мокроты и бронхоскопии исходно были выявлены признаки воспаления у всех больных так, диффузный двухсторонний катаральный эндобронхит выявлен у 48 больных ($41,8\%$), диффузный двухсторонний слизистый эндобронхит - у 39 больных ($33,9\%$), двухсторонний слизисто-гноный эндобронхит - у 28 больных ($24,3\%$) Показатели цитограммы БАЛДЖ характеризовались увеличением общего количества клеток в бронхоальвеолярном пространстве ($0,72 \pm 0,2 \cdot 10^6/\text{мл}$, здоровые - $0,2 \pm 0,1 \cdot 10^6/\text{мл}$), тенденцией к повышению уровня нейтрофилов ($43,65 \pm 11,4\%$, здоровые - $12,6 \pm 8,2\%$) и снижению макрофагов ($34,9 \pm 11,1\%$, здоровые - $54,2 \pm 9,0\%$)

Уровень кортизола в сыворотке крови больных характеризовался значительным снижением показателя ($69,29 \pm 17,2$ нмоль/л, здоровые - $382,2 \pm 85,5$ нмоль/л)

В иммунном статусе больных, страдающих тяжелой гормонозависимой БА, осложненной синдромом ВИН, были зарегистрированы угнетение клеточного и фагоцитарного звена на фоне активации гуморального звена иммунной системы, цитокиновый дисбаланс

Так, у обследованных больных отмечалось достоверное снижение содержания популяции зрелых Т-лимфоцитов ($52,8 \pm 2,2\%$, доноры - $72,6 \pm 3,9\%$) Изменения иммунорегуляторных субпопуляций характеризовались снижением относительного и абсолютного количества CD4⁺-клеток ($32,7 \pm 1,8\%$ и $0,62 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$, доноры - $40,5 \pm 2,8\%$ и $0,71 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$), обладающих хелперно-индукторными свойствами и повышением CD8⁺-клеток ($26,6 \pm 1,7\%$ и $0,54 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{л}$, доноры - $22,0 \pm 2,1\%$ и $0,39 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$), обладающих супрессорно-цитотоксическими эффектами, что влекло за собой депрессию ИРИ ($1,25 \pm 0,41$, доноры - $1,77 \pm 0,72$) При этом обнаружена супрессия лимфоцитов с фенотипом CD16⁺ ($8,65 \pm 1,10\%$ и $0,18 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$, доноры - $12,4 \pm 2,1$ и $0,32 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$), участвующих в формировании противовирусного иммунитета, а также повышение

содержания лимфоцитов экспрессирующих CD25⁺-рецепторы к ИЛ-2 (2,6±0,51%, доноры – 0,4±0,3%), и CD95⁺-рецептора маркирующего готовность к апоптозу (5,5±0,7%, доноры - 1,6±0,7%)

Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов обладающих хелперно-индукторной активностью выявил изменение соотношения Th₁/Th₂, характеризующиеся увеличением субпопуляции Th₂ (16,7±1,9 %, доноры – 6,7±1,05%), в то время как уровень Th₁ (10,95±2,1 %) был достоверно ниже нормы (15,9±2,3%)

В процессе оценки цитокинового статуса больных тяжелой гормонозависимой БА было выявлено увеличение содержания цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4, IFN γ в сыворотке крови (11,31±2,05 пг/мл, 111,15±28,9 пг/мл, 20,88±4,37 пг/мл – соответственно, доноры – 5,52±2,37 пг/мл, 25,54±8,27 пг/мл, 9,63±1,82 пг/мл – соответственно), а при исследовании назальных смывов - достоверное увеличение ИЛ-4 (в 6 раз) - 161,84±35,73 пг/мл (здоровые – 20,52±4,24 пг/мл), при снижении (2,80±1,15 пг/мл) концентрации ИЛ-2 (почти в 3 раза по сравнению с донорами - 6,05±2,24 пг/мл), при этом содержание IFN γ было незначительно увеличено (16,05±4,34 пг/мл, здоровые – 12,44±3,25 пг/мл) Полученные результаты отражают остроту воспалительного процесса, а также свидетельствуют о превалировании содержания цитокинов, вырабатываемых Th₂-клетками

Анализ показателей гуморального звена иммунной системы, выявил, что количество В-лимфоцитов (CD20⁺) имело тенденцию к увеличению (10,78±1,39% и 0,33±0,04 10^{9/л}) у больных тяжелой гормонозависимой БА в сравнении с группой здоровых доноров (8,32±0,76% и 0,28±0,04 10^{9/л})

Показатели содержания иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG у пациентов имели тенденцию к повышению (2,84±0,34 г/л, 1,73±0,32 г/л, 13,28±3,67 г/л – соответственно), в то время как фоновый уровень общего IgE в сыворотке крови больных тяжелой БА превышал таковой у здоровых доноров более чем в 6 раз (287,8±63,2 нг/л, здоровые 47,2±12,4 нг/л) Также имело место достоверное увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов (129,2±21,7 у е, здоровые - 59,2±10,4 у е)

При анализе параметров фагоцитарного звена у больных тяжелой гормонозависимой БА, имеющих клинические проявления ВИН, отмечалась тенденция к повышению спонтанной фагоцитарной активности нейтрофилов (122,6±7,3 у е) по сравнению с показателями здоровых доноров (110,1±6,3 у е) Наблюдающееся при этом снижение коэффициента стимуляции НСТ-теста (1,48±0,21, здоровые - 1,91±0,28) свидетельствовало о снижении микробицидности нейтрофильных гранулоцитов и об истощении их адаптационных резервов, одной из причин которого может служить длительное воздействие кортикостероидов с развитием резистентности рецепторного аппарата клетки

Сравнительный анализ результатов проведенной терапии во всех группах показал

У пациентов первой (контрольной) группы, не получавших иммуномодулирующей терапии, несмотря на адекватную терапию, постоянный мониторинг состояния, через 12 месяцев наблюдения отмечалась лишь тенденция к улучшению контроля тяжелой БА, хотя существенных изменений в течении заболевания, в целом, не обнаружено (табл 2), что является одним из признаков вторичной иммунной недостаточности на фоне постоянного приема системных и ингаляционных глюкокортикоидов. В то время как курсы медикаментозной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении больных тяжелой гормонозависимой БА с сопутствующим синдромом ВИН, создавая условия для лучшего контроля заболевания, способствуют позитивной динамике течения болезни (табл 2)

Таблица 2

Сравнительная характеристика течения тяжелой гормонозависимой БА у пациентов четырех групп после лечения

Показатель	До лечения	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Число обострений БА в год	4,60 ±0,24	4,03 ±0,74	**2,03 ±1,33*	**2,21 ±0,96*	**3,63 ±0,43*
Число госпитализаций в год	2,64 ±0,13	2,58 ±0,39	**1,09 ±0,52*	**1,40 ±0,66*	**2,01 ±0,25*
Число дней госпитализаций	23,20 ±1,01	22,45 ±1,15*	15,05 ±1,95*	16,12 ±1,14*	14,55 ±1,45*
Число вызовов СМП в год	7,81 ±2,10	6,94 ±2,17*	**2,88 ±2,12*	**3,36 ±1,47*	**4,44 ±2,62*
Число курсов увеличения дозы системных ГКСГ в год	2,68 ±0,15	2,56 ±0,42*	0,57 ±0,23*	0,66 ±0,25*	0,43 ±0,19*

*-статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой

** - статистически достоверные различия ($p < 0,05$) по сравнению 2, 3 и 4 группами

Применение стандартной базисной терапии у больных контрольной тяжелой гормонозависимой БА, осложненной ВИН не изменило частоту и тяжесть интеркуррентных инфекций (у 100% обследуемых больных), что требовало проведения антибактериальной, противовирусной, противогрибковой терапии. В то время как курсы медикаментозной иммуномодулирующей терапии дали положительные клинические результаты, которые выразались в достоверном снижении количества эпизодов ОРВИ в год (10,36±1,73 - до лечения, 5,56±0,94 - на фоне лечения ронколейкином, 9,02±1,47- до лечения, 6,04±0,76 - на фоне лечения бестимом, 8,99±2,03- до лечения, 7,61±0,88 - на фоне лечения вобэнзимом), смягчении клинических проявлений острой вирусной инфекции, сокращении продолжительности бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ (10,05±1,65 - до лечения, 7,02±1,08 - на фоне лечения

ронколейкином, $11,24 \pm 1,06$ - до лечения, $6,22 \pm 1,12$ - на фоне лечения бестимом, $9,75 \pm 1,34$ - до лечения, $8,22 \pm 1,66$ - на фоне лечения вобэнзимом), уменьшении частоты осложнений ($18,5 \pm 3,2\%$ - до лечения, $8,69 \pm 2,44\%$ - на фоне лечения ронколейкином, $19,0 \pm 3,8\%$ - до лечения, $9,45 \pm 2,52\%$ - на фоне лечения бестимом, $17,61 \pm 2,9\%$ - до лечения, $13,87 \pm 2,22\%$ - на фоне лечения вобэнзимом), уменьшении очагов хронической инфекции (100% - до лечения, 68,6 % - на фоне лечения ронколейкином, 100% - до лечения, 61,8 % - на фоне лечения бестимом, 100% - до лечения, 71,4 % - на фоне лечения вобэнзимом) Наиболее выраженными вышеописанные изменения были в группах больных, получавших курсы иммунокоррекции ронколейкином и бестимом. Снижение частоты эпизодов инфекции, как следствие проведенной иммунокорригирующей терапии, отразилось и на частоте применения антибиотикотерапии в период обострения интеркуррентных инфекций, что проявилось снижением числа лиц с дисбактериозом (16,0% - до лечения, 12,0 % - на фоне лечения ронколейкином, 17,1% - до лечения, 14,3 % - на фоне лечения бестимом). Обращало внимание снижение встречаемости дисбактериоза (2,85%) после энзимотерапии вобэнзимом по сравнению с исходным показателем (15,0%), что можно объяснить усилением вобэнзимом действия зубиотиков при коррекции дисбактериоза.

Отмечена положительная динамика клинических проявлений тяжелой БА у пациентов, получивших иммунокорригирующую терапию при этом, у пациентов, получивших лечение ронколейкином и бестимом степень снижения дневных и ночных симптомов к окончанию периода наблюдения была выше, чем на фоне вобэнзима (дневные симптомы $5,0 \pm 0,1$ - до лечения, $2,1 \pm 0,3$ баллов на фоне лечения ронколейкином, $4,9 \pm 0,1$ - до лечения, $2,3 \pm 1,1$ баллов на фоне лечения бестимом, $4,8 \pm 0,2$ - до лечения, $2,6 \pm 0,9$ баллов - на фоне лечения вобэнзимом, контрольная группа - $4,7 \pm 0,9$ до лечения, $3,9 \pm 0,8$ - после лечения, ночные симптомы $3,2 \pm 0,9$ - до лечения, $1,9 \pm 0,5$ баллов на фоне лечения ронколейкином, $3,2 \pm 0,6$ - до лечения, $1,8 \pm 1,2$ на фоне лечения бестимом, $3,2 \pm 0,4$ - до лечения, $2,0 \pm 0,7$ - на фоне лечения вобэнзимом, контрольная группа $3,2 \pm 0,8$ - до лечения, $3,0 \pm 0,5$ - после лечения). Аналогичная тенденция прослеживалась и в изменении потребности в β_2 -агонистах короткого действия.

Сравнительный анализ показателей функционального состояния бронхов в процессе стандартного базисного лечения больных тяжелой гормонозависимой БА, а также на фоне иммунокорригирующей терапии, выявил улучшение бронхиальной проходимости (ПСВ возросла у пациентов на фоне лечения ронколейкином до $64,6 \pm 4,2\%$, бестимом до $68,0 \pm 3,8\%$, вобэнзимом до $70,1 \pm 2,2\%$, контрольная до $56,9 \pm 4,0\%$, ЖЕЛ - до $71,3 \pm 3,2\%$, $84,2 \pm 3,6\%$, $88,7 \pm 2,4\%$, $68,7 \pm 2,4\%$ - соответственно). При этом обращала внимание динамика изменений параметров ФВД на фоне цитокинотерапии (уже после проведения лечебного курса - то есть через 72 часа - отмечались достоверные позитивные изменения основных параметров ФВД).

Анализируя изменение структуры приступов бронхообструкции по степени тяжести, следует заключить, что проведение превентивной иммунокоррекции на фоне базисной терапии (системные глюкокортикоиды преднизолоновой группы, ИГКС в высоких дозах, β_2 -агонисты длительного действия) существенно изменило структуру приступов по степени тяжести во всех группах удельный вес легких приступов возрос примерно в 2 раза, в то время как число тяжелых – в 2 раза сократилось. В то время как в контрольной группе – структура приступов по степени тяжести не претерпела существенных изменений (табл 3)

Таблица 3

Влияние различных схем иммунокоррекции, на фоне стандартной базисной терапии, на структуру приступов по степени тяжести у больных с тяжелой гормонозависимой БА (%)

Группы		Легкие, (%)	Средней тяжести, (%)	Тяжелые, (%)
Контрольная группа	До	10,7	58,5	30,8
	После	9,7	68,7	21,6
Ронколейкин	До	11,4	58,3	30,3
	После	23,7	62,2	14,1
Бестим	До	9,0	62,4	28,6
	После	21,3	62,3	16,4
Вобэнзим	До	12,7	56,5	28,8
	После	19,2	67,2	13,6

Благодаря проведению иммунокоррекции, у части пациентов стало возможным снизить дозу системных глюкокортикоидов, причем у некоторых из этого числа – отказаться от приема системных ГКСГ и перейти на базисную терапию ИГКС в высоких дозах (табл 4)

Таблица 4

Влияние различных схем превентивной иммунокоррекции на объем базисной терапии у больных тяжелой гормонозависимой БА, принимающих системные ГКСГ (%)

Группы		5-10 мг/сут, (%)	10-15 мг/сут, (%)	15-20 мг/сут, (%)	Без систем- ных ГКСГ (%)
Контроль- ная группа	До	22,8	37,2	40,0	0
	После	22,8	37,2	40,0	0
Ронко- лейкин	До	24,0	36,0	40,0	0
	После	44,0	24,0	28,0	4,0
Бестим	До	25,7	34,3	40,0	0
	После	40,0	28,6	31,4	0
Вобэнзим	До	25,0	35,0	40,0	0
	После	40,0	20,0	30,0	10,0

В то время как у больных контрольной группы, несмотря на адекватный подход к ведению данного контингента больных, снизить дозу пероральных глюкокортикоидов не удалось ни одному больному (табл 4)

Позитивные изменения базисной терапии в большей степени отмечались в группах больных, получавших ронколейкин и вобэнзим. На фоне иммунокоррекции бестимом удалось у ряда пациентов снизить дозу системных глюкокортикоидов, однако перейти на базисную терапию ИГКС не представилось возможным ни у одного пациента (табл 4)

Сопоставительный анализ динамики бронхоскопических данных и цитоморфологии бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) больных тяжелой гормонозависимой БА, получавших иммунокоррекцию различными препаратами, в сравнении с больными контрольной группы выявил следующее: во всех группах, кроме контрольной, отмечалось снижение выраженности воспалительного процесса, что проявилось положительной динамикой бронхоскопической картины: уменьшение доли слизисто-гнойных эндобронхитов и степени выраженности катарального эндобронхита (табл 5), а также данными цитологического исследования БАЛЖ, что в наибольшей степени отмечались в группах бестима (на 25,7%) и ронколейкина (на 20%) (табл 5). Уменьшение цитологических признаков воспаления (значительное снижение общего количества клеток $0,44 \pm 0,22 \cdot 10^6/\text{мл}$ - в группе ронколейкина, $0,40 \pm 0,20 \cdot 10^6/\text{мл}$ - бестима, $0,55 \pm 0,22 \cdot 10^6/\text{мл}$ - вобэнзима) и в частности, нейтрофилов в бронхоальвеолярном пространстве ($23,8 \pm 4,3\%$ - в группе ронколейкина, $21,9 \pm 9,1\%$ - бестима, $31,8 \pm 10,4\%$ - вобэнзима), особенно отчетливо проявилось в группе бестима. В то время как у больных контрольной группы позитивных изменений выявлено не было (клеточность лаважа $0,66 \pm 0,13 \cdot 10^6/\text{мл}$ - после лечения, $0,71 \pm 0,22 \cdot 10^6/\text{мл}$ - исходно, нейтрофилы $43,6 \pm 10,4\%$ - после лечения, $46,4 \pm 11,5\%$ - исходно)

Таблица 5

Влияние различных схем иммунокоррекции на структуру эндобронхитов пациентов четырех групп по результатам ФТБС (%)

Группы		Катаральный (%)	Слизистый (%)	Слизисто-гнойный (%)	Атрофический (%)	Не обнаружен (%)
Контрольная группа	До	40,0	31,4	28,6	0	0
	После	20,0	28,6	45,7	5,7	0
Ронколейкин	До	44,0	36,0	20,0	0	0
	После	64,0	24,0	0	0	12,0
Бестим	До	40,0	34,3	25,7	0	0
	После	74,3	22,9	0	0	2,8
Вобэнзим	До	45,0	35,0	20,0	0	0
	После	70,0	20,0	10,0	0	0

Проводя сопоставительный анализ динамики уровня кортизола в сыворотке крови больных исследуемых групп было выявлено, что у

пациентов контрольной группы отмечалось значительное снижение ($33,81 \pm 11,79$ нмоль/л) к концу периода наблюдения итак исходно низкого ($68,78 \pm 12,67$ нмоль/л) показателя В то время как в группах с превентивной иммунокорректирующей терапией на фоне базисной – ситуация была неоднозначная С одной стороны, мы обнаружили быстрое (через 2 недели), достоверное и значительное увеличение показателей уровня кортизола после завершения лечебного курса цитокинотерапии ронколейкином ($306,48 \pm 71,25$ нмоль/л), которые сохранялись на протяжении всего курса цитокинотерапии ($248,86 \pm 54,26$ нмоль/л) С другой стороны, у больных четвертой группы на фоне проведения системной энзимотерапии вобэнзимом - стабильную тенденцию к улучшению показателей кортизола к концу периода наблюдения ($150,56 \pm 20,64$ нмоль/л)

Сравнительный анализ данных иммунологического обследования пациентов четырех групп, позволил определить наиболее значимые изменения, характерные для состояния иммунной системы в зависимости от проводимой терапии

Динамические изменения показателей клеточного звена иммунной системы контрольной группы больных тяжелой гормонозависимой БА за 12 месяцев наблюдения характеризуются монотонностью с тенденцией к дальнейшему угнетению клеточного звена иммунной системы, усугублению нарушения соотношения Th_1/Th_2 с преобладанием Th_2 у всех исследуемых больных контрольной группы

В то время как у больных, получавших различные схемы иммунокорректирующей терапии, выявлено увеличение популяции зрелых лимфоцитов, экспрессирующих на мембране $CD3^+$ -антиген ($65,2 \pm 3,8\%$ - ронколейкин, $66,8 \pm 2,9\%$ - бестим, $69,6 \pm 2,8\%$ - вобэнзим), достоверное повышение содержания лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторной активностью ($38,8 \pm 3,2\%$ - ронколейкин, $38,9 \pm 2,2\%$ - бестим, $40,6 \pm 3,2\%$ - вобэнзим), содержание лимфоцитов, экспрессирующих на мембране $CD8^+$ -антиген не претерпело достоверных изменений При этом обращала внимание степень и динамика иммунологических изменений на фоне цитокинотерапии ронколейкином Соответственно выявленному перераспределению иммунорегуляторных субпопуляций, в группе ронколейкина ИРИ изменился через 2 недели ($1,44 \pm 0,36$, через 6 месяцев - $1,82 \pm 0,71$), а в группах бестима ($1,67 \pm 0,53$) и вобэнзима ($1,85 \pm 0,5$) через 6 месяцев

Процентное и абсолютное содержание клеток, имеющих $CD16^+$ -фенотип, позволяющий им принимать участие в противовирусном иммунитете, документально повышался в группе ронколейкина ($12,1 \pm 2,1\%$ и $0,30 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{мл}$) и бестима ($12,4 \pm 2,5\%$ и $0,31 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{мл}$) В то время как у пациентов контрольной группы и получивших системную энзимотерапию количественный состав $CD16^+$ популяции лимфоцитов существенных изменений не претерпел

В отношении клеток, экспрессирующих CD25⁺-антиген (рецептор к ИЛ-2) на фоне цитокинотерапии ронколейкином отмечалось достоверное повышение их содержания ($3,8 \pm 0,9\%$), у пациентов контрольной группы, в группах бестима и вобэнзима - не претерпевало выраженных изменений. В то же время в группах, получивших превентивную иммуномодулирующую терапию отмечалось достоверное уменьшение числа CD95⁺-лимфоцитов (рецепторов маркирующих готовность к апоптозу) ронколейкин - $2,3 \pm 0,6\%$, бестим - $2,4 \pm 1,3\%$, вобэнзим - $2,6 \pm 0,7\%$. При этом в контрольной группе данный параметр иммунного статуса, по-прежнему, оставался повышенным ($6,2 \pm 0,5\%$).

Сравнительный анализ динамики цитокинового статуса у исследуемых больных обнаружил общее для всех четырех групп снижение повышенных фоновых значений ИЛ-2, ИЛ-4, INF γ в сыворотке крови и назальных смывах через 2 недели (как следствие проведенной, в период обострения, усиленной противовоспалительной терапии ГКСТ), а также выявил ряд особенностей, характерных для различных схем терапии. Так, у больных контрольной группы тяжелой гормонозависимой БА отмечалось снижение концентрации INF γ в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с исходным уровнем, снижение содержания цитокинов ИЛ-2 в 1,2 раза, содержание ИЛ-4 по-прежнему оставалось повышенным на протяжении всего периода наблюдения. Аналогичные изменения отмечались и в цитокиновом спектре назальных смывов. Во второй группе, получивших цитокинотерапию ронколейкином обращала внимание динамика, степень и характер изменений исследуемых цитокинов. Отмечался достоверный и значительный прирост уровня INF γ в сыворотке крови после лечебного курса (более чем в 2 раза) и назальных смывах (в 1,2 раза). Уровень ИЛ-2 в сыворотке крови оставался выше показателей здоровых доноров, а при исследовании назальных смывов - содержание ИЛ-2 увеличилось более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем. Изменения содержания ИЛ-4 в сыворотке крови носили более непредсказуемый характер у 17 (68%) пациентов отмечалось резкое снижение ИЛ-4 в среднем на 90%, у 6 (24%) больных после цитокинотерапии уровень ИЛ-4 вырос в среднем на 53 %, у 2 (8%) человек содержание этого цитокина до и после терапии существенно не изменилось (изменения содержания ИЛ-4 в назальных смывах носили коррелятивный характер). В то время как у пациентов, получивших бестим не отмечалось столь выраженной экспансии исследуемых цитокинов, хотя четко прослеживалась тенденция прироста уровня ИЛ-2 в назальных смывах (в 1,7 раз), в сыворотке крови (в 1,2 раза), тенденция нормализации уровня INF γ в сыворотке крови (до $8,9 \pm 0,92$ пг/мл) и назальных смывах (до $10,74 \pm 3,25$ пг/мл), снижение ИЛ-4 в сыворотке крови (в 1,4 раз) и более выраженное (в 1,8 раз) - в назальных смывах. При этом у пациентов получивших системную энзимотерапию вобэнзимом изменения носили менее выраженный, но специфический характер уровень ИЛ-2 имел тенденцию к снижению (в 1,7 раз) в сыворотке крови и увеличению в

назальных смывах (в 2,3 раза), тенденция повышения уровня ИФγ в сыворотке крови (до $6,96 \pm 1,02$ пг/мл) и назальных смывах (до $8,88 \pm 3,24$ пг/мл) была менее выражена по сравнению с пациентами второй и третьей групп, однако снижение ИЛ-4 в сыворотке крови (в 1,7 раз) и в назальных смывах (в 2 раза) было сопоставимо с пациентами, получавших бестим. Эти изменения показали участие системных энзимов в регуляции цитокинов.

Сопоставительный анализ динамики показателей гуморального звена у исследуемых больных выявил снижение его исходной гиперактивности у пациентов, получивших превентивную иммуномодулирующую терапию: снижение изначально повышенного уровня содержания CD20⁺ лимфоцитов (ронколейкин - до $8,99 \pm 0,53\%$, бестим - до $9,11 \pm 0,39\%$, вобэнзим - до $8,36 \pm 0,44\%$). Это сопровождалось снижением уровня IgA, IgM, и, особенно, IgE общего в сыворотке крови в группах, получавших ронколейкин ($1,70 \pm 0,32$ г/л, $0,48 \pm 0,27$ г/л, $72,8 \pm 14,2$ нг/л - соответственно) и бестим ($1,60 \pm 0,46$ г/л, $0,96 \pm 0,17$ г/л, $60,6 \pm 10,2$ нг/л - соответственно). В то время как в группе, получавших вобэнзим, наблюдалось статистически достоверное снижение IgG ($10,88 \pm 1,72$ г/л), IgA ($1,40 \pm 0,17$ г/л) и IgE общего в сыворотке крови ($70,8 \pm 17,2$ г/л), а уровень IgM существенных изменений не претерпел. У всех больных на фоне проведения иммунокоррекции отмечалось достоверное снижение ЦИК (ронколейкин - $78,22 \pm 10,8$ уе, бестим - $76,4 \pm 10,8$ уе), однако более выраженные изменения наблюдались у пациентов, получивших энзимотерапию вобэнзимом, при этом была обнаружена интересная особенность: через 2 недели после начала энзимотерапии отмечалось резкое увеличение данного показателя в сыворотке крови ($160,69 \pm 46,4$ уе, до лечения - $129,8 \pm 32,7$ уе), а после окончания курса энзимотерапии - достоверное и значительное его снижение ($62,4 \pm 12,4$ уе) (что может быть объяснено способностью системных энзимов расщеплять не только циркулирующие в крови ИК, но и фиксированные в тканях (Nouza K, 1993) и вывод их в кровеносное русло с дальнейшим их ингибированием). Анализ динамики показателей гуморального звена иммунной системы у больных контрольной группы не выявил значимых изменений.

Сравнительный анализ динамики параметров фагоцитарного звена у больных контрольной группы не выявил каких-либо позитивных изменений, в то время как во всех группах с превентивной иммунокоррекцией отмечались достоверные изменения стимулированного кислородзависимого метаболизма по сравнению с исходными показателями, что подтверждается достоверным повышением коэффициента стимуляции (на фоне ронколейкина $1,50 \pm 0,04$ - до лечения, $1,85 \pm 0,02$ - после лечения, на фоне вобэнзима $1,46 \pm 0,29$ - до лечения, $1,87 \pm 0,26$ - после лечения). При этом более выраженные изменения отмечались в группе, получивших иммунокоррекцию бестимом, особенно после проведенного второго курса ($1,46 \pm 0,24$ - до лечения, $1,95 \pm 0,22$ - после лечения).

Выводы

1 У больных тяжелой гормонозависимой БА на фоне длительного приема системных глюкокортикоидов и высоких доз ИГКС формируется вторичная иммунная недостаточность, характеризующаяся угнетением клеточного и фагоцитарного звена на фоне активации гуморального звена иммунной системы, цитокиновый дисбаланс с преимущественным превалированием цитокинов, вырабатываемых Th₂-клетками

2 Факторы, способные формировать тяжелое течение БА недостаточный объем противовоспалительной терапии, чрезмерное использование β₂-агонистов короткого действия, сопутствующие заболевания (АГ, ИБС, сахарный диабет, ГЭРБ и другие), профессиональные вредности, низкий социальный уровень, а также вирусные и бактериальные инфекции дыхательных путей, ВИЧ, поливалентная сенсибилизация, грибковая сенсибилизация, сочетание БА с лекарственной аллергией

3 У больных тяжелой гормонозависимой БА эозинофильная инфильтрация слизистой бронхов уступает место преимущественной миграции нейтрофилов

4 У больных тяжелой гормонозависимой БА уровень кортизола в сыворотке крови обратно связан с дозой и длительностью терапии ГКСГ. Терапия больных БА системными стероидами в подавляющих дозах индуцирует и усугубляет кортикозависимость

5 Длительное тяжелое течение БА с использованием высоких доз ИГКС и системных ГК в лечении не дает полного эндоскопического и цитоморфологического завершения воспалительного бронхолегочного процесса, что на фоне сформированной ВИЧ, не обеспечивает полного контроля заболевания и поэтому, требует оптимизации лечения

6 Применение ронколейкина на фоне комбинированной базисной терапии тяжелой гормонозависимой БА клинически безопасно и приводит к улучшению функции внешнего дыхания, значительному повышению содержания кортизола в сыворотке крови, позитивным изменениям цитограммы БАЛЖ, уменьшению воспалительного процесса в бронхах, снижению частоты и тяжести обострений, увеличению периода ремиссии, возможности снизить дозу системных ГКСГ. В иммунном статусе - усиление пролиферативной и активационной способности лимфоцитов, переключение иммунного ответа с Th₂-типа на Th₁-тип

7 Эффектом проведенной иммунокоррекции бестимом на фоне комплексной базисной терапии больных тяжелой гормонозависимой БА явилась положительная динамика инфекционного синдрома в сочетании с уменьшением воспалительного процесса в бронхах, индукция дифференцировки Т-лимфоцитов с преимущественной стимуляцией образования Т-хелперов 1 типа, усиление пролиферативной активности лимфоцитов, увеличение синтеза ИЛ-2, INF-γ, достоверное снижение общего IgE, активация местного иммунитета

8 Включение в комплексную базисную терапию тяжелой гормонозависимой БА препарата системной энзимотерапии вобэнзима сопровождалось улучшением параметров функционального состояния бронхов, позитивным изменениям цитограммы БАЛЖ, интенсификацией функциональной активности клеточного и стабилизацией гуморального звеньев, уменьшении ЦИК на фоне позитивных изменений основных маркеров атопии (ИЛ-4, общий IgE), устойчивому нарастанию уровня кортизола

9 Больным тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмой с частыми эпизодами острых инфекций (более 10 раз в год), наиболее целесообразно применение ронколейкина или бестима Вобэнзим показан больным тяжелой БА с сопутствующей ЖКТ патологией, нарушенной функцией коры надпочечников (при снижении уровня кортизола в сыворотке крови менее 150 нмоль/л), при выраженном увеличении ЦИК. При этом бестим может рекомендоваться при состояниях, связанных со снижением функциональной активности Т-хелперов первого типа, а ронколейкин - при выявленных дефектах цитокинового статуса, а также для достижения необходимых быстрых и существенных изменений иммунного статуса

10 Применение иммуномодуляторов ронколейкина, бестима, вобэнзима в комплексной базисной терапии больных тяжелой гормонозависимой БА с сопутствующим синдромом ВИН оправдано, безопасно, клинически эффективно, приводит к нормализации измененных параметров иммунного статуса, коррекции вторичного дефицита, позволяет, снизив частоту интеркуррентных инфекций, повысить эффективность базисной терапии и улучшить контроль над течением заболевания

Практические рекомендации

1 На основании результатов собственных исследований следует рекомендовать проведение комплексной оценки иммунного статуса у больных тяжелой гормонозависимой БА, осложненной синдромом вторичной иммунной недостаточности, для выявления нарушений тех или иных звеньев иммуногенеза, что позволит дифференцированно превентивно назначить иммунокорректирующую терапию с целью повышения эффективности базисной терапии у больных тяжелой гормонозависимой БА

2 Назначение ронколейкина рекомендуется больным тяжелой гормонозависимой БА при выявленных дефектах цитокинового статуса, при наличии вялотекущих гнойных очагов хронической инфекции, сопровождающихся лимфопенией, лейкоцитозом, при частых ОРВИ и персистирующих вирусных инфекциях, при выявленной грибковой сенсибилизации, а также для достижения необходимых быстрых и существенных изменений иммунного и гормонального статуса

3 Бестим целесообразно включать в комплексную базисную терапию пациентам тяжелой гормонозависимой БА с преобладанием острых и хронических воспалительных процессов, в иммунном статусе которых доминируют нарушения макрофагально-нейтрофильного звена иммунной системы, процессов дифференцировки и созревания Т-клеток, снижение NK клеток С целью повышения клинической эффективности и сокращения сроков нормализации иммунологических показателей рекомендуем использование бестима курсом из двухэтапного 10-кратного введения препарата по схеме первый этап - в виде пяти инъекций с интервалом в один месяц, с последующим этапом также из пяти инъекций

4 Превентивное назначение вобэнзима на фоне базисной терапии тяжелой гормонозависимой БА показано больным с сопутствующей ЖКТ патологией, нарушенной функцией коры надпочечников (при снижении уровня кортизола в сыворотке крови менее 150 нмоль/л), при сочетании тяжелой БА и ХОБЛ, с целью усиления бронхолитического, противоотечного и противовоспалительного эффектов стандартной терапии, часто болеющих простудными заболеваниями, в иммунном статусе которых отмечены снижение содержания NK клеток, INF- γ в сыворотке крови, повышение ЦИК Включение вобэнзима в схему комплексной терапии тяжелой БА следует проводить курсом не менее двух месяцев

Список опубликованных работ по теме диссертации

1 Оценка эффективности и безопасности ронколейкина в комплексном лечении больных с гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения (Ващенко Т Б , Сизякина Л П) - Terra medica, 2004, №4, с 18-19

2 Эффективность и безопасность интерлейкина-2 в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения (Сизякина Л П, Ващенко Т Б) - Российский аллергологический журнал -2006 -№4 -С -17-21

3 Использование ронколейкина в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения (Сизякина Л П, Ващенко Т Б) - Тезисы докл 2 науч-практ конф Юж Фед Окр «Актуальные проблемы клинической иммунологии, аллергологии» Пятигорск, 2004, с 12

4 Эффективность ронколейкина у больных бронхиальной астмой тяжелого течения (Сизякина Л П, Ващенко Т Б) - Тезисы докл Юбил Науч-практ конф «Дни иммунологии и аллергологии в Донском крае» Ростов-на-Дону, 2005, с 81

Печать цифровая Бумага офсетная Гарнитура «Таймс»

Формат 60x84/16 Объем 1,0 уч -изд -л

Заказ № 378 Тираж 100 экз

Отпечатано в КМЦ «КОПИЦЕНТР»

344006, г Ростов-на-Дону, ул Суворова, 19, тел 247-34-88
