

На правах рукописи

ГУЩИНА ЯНИНА СЕРГЕЕВНА

**РОНКОЛЕЙКИН И ПОЛИКОМПОНЕНТНАЯ ВАКЦИНА
«ПНЕВМО-23» В КОРРЕКЦИИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ И
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С АТОНИЧЕСКОЙ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

14.00.36 аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



Владивосток - 2004

Работа выполнена в ГОУ ВПО Владивостокском государственном медицинском университете Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Маркелова Елена Владимировна - доктор медицинских наук;

Научный консультант:

Ицкович Александра Иосифовна- доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Потапов Владимир Николаевич—доктор медицинских наук, профессор;

Шаркова Валентина Александровна - кандидат медицинских наук, доцент.

Ведущая организация:

ГУ ГНЦ «Институт иммунологии» МЗ РФ (г.Москва)

Защита диссертации состоится 27 мая 2004 г. в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.007.02 при Владивостокском государственном медицинском университете по адресу: 690950, Г.Владивосток, проспект Острякова,2, главный корпус.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Владивостокского государственного медицинского университета по тому же адресу (корпус 3).

Автореферат разослан 24 апреля 2004 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
кандидат медицинских наук, доцент:



Р.Н.Диго

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы. В настоящее время регистрируется неуклонный рост аллергопатологии у детей с поражением бронхолегочной системы (Балаболкин И.И., 1992; Лусс Л.В. с соавт., 2000; Мачарадзе Д.Ш. с соавт., 2000). По данным мировой статистики за последние 30 лет произошло удвоение случаев бронхиальной астмы (БА) у детей (Дрожжев М.Е. с соавт, 2002; Hast A. et al., 1998). В Приморском крае с 1988 по 1998 годы заболеваемость БА среди детей возросла в 1,7 раза (Просекова Е.В., 2000). Известно также, что среди детей с БА наибольший процент частоболеющих бронхолегочными заболеваниями, а наиболее частыми возбудителями инфекционного поражения верхних и нижних отделов дыхательных путей при бронхиальной астме являются различные виды респираторных вирусов, а из бактерий - *S.pneumoniae* и *H.influenzae*. (Балкарова Е.О. с соавт., 1998; Чучалин А.Г., 1997; D'Amato G. et al., 2002). Установлено, что во время обострений БА у 67% обследуемых обнаружена вирусная и /или бактериальная инфекция в бронхо-легочном аппарате (Федосеев Г.Б., 2001). Комплексное микробиологическое и иммунологическое обследование больных в фазе обострения БА, проведенное Л.А. Вишняковой (1990), позволило выявить инфекционно-воспалительный процесс почти исключительно пневмококковой этиологии, протекающий в клинически выраженной, стертой или бессимптомной формах (у 37% больных) при легком течении атопической БА. При этом, зафиксировано, что частота бактериальных инфекций резко увеличивается (до 86%) при тяжелом течении заболевания.

По данным многих российских и зарубежных исследований, пневмококковая инфекция занимает первое место в этиологии внебольничной пневмонии (Нонников В.Е., 2001; Сидоренко С.В. 2002; Шабалов Н.П. 2002; Caputo G.M. et al., 1993). Установлено, что пневмококк ответственной за 35-76% из диагностированных случаев. В Дальневосточном регионе в период с 2000 по 2003 годы А.В. Мартыновой было проведено исследование этиологической структуры внебольничных пневмоний у лиц молодого возраста в закрытых коллективах, при этом выявлено, что на долю *S.pneumoniae* приходится 56% случаев внебольничной пневмонии. Таким образом, пневмококк относится к одному из наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательной системы человека.

Необходимо отметить, что пневмококковая инфекция регистрируется в различных клинических формах, от отита, фарингита до бронхопневмонии. Существуют и другие, более редкие, иногда тяжелые формы этой инфекции (Ваquerо F. et al., 1998).



Неповрежденные кожные покровы и слизистые оболочки играют роль основных барьеров, предохраняющих организм от поступления извне экзогенных антигенов (Насонова Т.А. с соавт., 1993, Федосеев Г.Б., 2001). Нарушение барьерной функции слизистых оболочек в результате как прямого микробного повреждения, так и местного воспаления в ответ на инфекцию, может облегчать процесс проникновения аллергенов в организм (Казначеева Л.Ф. с соавт., 2001). Особенно серьезное значение этот феномен приобретает, вероятно, при бактериальных инфекциях респираторного тракта. Такие широко распространенные возбудители респираторных инфекции, как *S.pneumonia*, *H.influenzae*, *Kl.pneumonia*, *Br.catarrhalis* и др. обладают набором факторов вирулентности, которые ведут к ослаблению муко-цилиарного клиренса, участвуют в повреждении бронхо-легочного эпителия и нарушении его проницаемости, потенцируют местную воспалительную реакцию, которая, в свою очередь, усиливает повреждение (Федосеев Г.Б., 2001). По мнению ЛАВишняковой (1990) это способствуют колонизации слизистой оболочки дыхательных путей и возникновению инфекционного процесса, облегчающего проникновение и накопление аллергенов. С одной стороны, происходит нарушение регуляции бронхо-моторного тонуса и нормальных процессов очищения слизистой, что увеличивает длительность присутствия аллергена на поверхности слизистой» оболочки, а с другой, обеспечивается облегчение доступа аллергенов к иммунокомпетентным клеткам за счет увеличения проницаемости слизистой (Богатырев А.Ф. с соавт., 2001; Пыцкий В.И. с соавт., 1999).

Таким образом, atopические заболевания респираторного тракта, в частности бронхиальная астма, способствуют развитию вторичных бактериальных инфекций и, по типу обратной связи, бактериальное воспаление поддерживает atopический процесс. Такие дети, чаще подвержены респираторным инфекциям с дальнейшим развитием бактериальных осложнений. Становится очевидным, что без повышения иммунологической реактивности трудно добиться хорошего клинического эффекта при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях на фоне аллергопатологии. Несмотря на это, atopическая бронхиальная астма и бактериальные инфекции бронхо-легочной системы, как правило, с иммунологической точки зрения, рассматриваются независимо друг от друга. Отсутствие полного представления о состоянии местного иммунитета на уровне дыхательной системы, об иммунологических механизмах развития острого бактериального воспаления на фоне atopического процесса у детей с БА и определило интерес комплексного изучения > некоторых иммунологических аспектов у таких пациентов. Поиски новых возможностей в регуляции иммунного дисбаланса, предотвращения развития тяжелых бактериальных осложнений в условиях аллергического

воспаления, диктуют необходимость дальнейших исследований в этом направлении. Разработке этих вопросов и посвящена данная работа.

Цель исследования: Обосновать способы коррекции иммунных нарушений и предупреждения бактериальных осложнений у детей с atopической БА.

Задачи исследования.

1. Изучить цитокиновый статус (IL-2, IL-4, IL-8, IFN γ и TNF α) и особенности его нарушений у детей с atopической бронхиальной астмой и острой внебольничной пневмонией.

2. Определить уровень локальной секреции оппозиционных цитокинов IL-4 и IFN- γ в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с atopической БА.

3. Исследовать конденсат выдыхаемого воздуха и жидкость назального лаважа на содержание секреторного IgA, метаболитов NO и α_1 -КГП при БА разной степени тяжести

4. Оценить возможность применения иммуностропного рекомбинантного цитокинового препарата IL-2- ронколейкина в комплексной терапии atopической бронхиальной астмы у детей и провести клинико-иммунологический анализ его эффективности.

5. Оценить безопасность и клинико-иммунологическую эффективность проведения вакцинации поликомпонентной пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (Авентис Пастер, Франция) у детей, страдающих atopической бронхиальной астмой.

Научная новизна.

• В результате выполненных исследований впервые в условиях г. Владивостока изучены особенности иммунитета у детей с острой внебольничной пневмонией на фоне аллергопатологии, дана комплексная оценка содержания цитокинов: IL-2, IL-4, IL-8, IFN γ и TNF α в сыворотке крови обследуемых. Показано, что у детей, страдающих бронхиальной астмой, при присоединении острой бактериальной пневмонии нарушения в цитокиновом статусе характеризуются усугублением системной гиперпродукции провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF α и дефицитом IFN γ .

Впервые проведены исследования конденсата выдыхаемого воздуха на содержание оппозиционных цитокинов (IL-4 и IFN γ) и получены дополнительные доказательства превалирования TH2-иммунных реакций при atopической бронхиальной астме. Исследован секреторный IgA в KBB и выявлена обратная корреляционная зависимость с уровнем IL-4 в конденсате. Впервые у детей с БА в Приморском крае выявлены закономерности динамики биохимические маркеров воспаления (NO, α_1 -КГП) в жидкости назального лаважа при БА разной степени тяжести.

Использование иммунологических и клинико-лабораторных методов позволило обосновать целесообразность включения ронколейкина в комплексную терапию детей с atopической БА. Разработан новый способ лечения больных с бронхолегочной патологией. Получен патент на изобретение: «Способ лечения больных с бронхолегочной патологией» №2205659 от 10.06.2003.

Впервые дана комплексная оценка влияния вакцинации «Пневмо-23» на цитокиновый статус, уровень IgE и уровень специфических антител против разных серотипов пневмококка у детей с аллергопатологией, показана эффективность и безопасность ее применения у данной категории больных.

Практическая ценность работы:

1. Изучены некоторые иммунные механизмы воздействия патогенной бактериальной флоры на atopический процесс, что предопределяет необходимость предупреждения инфекционных осложнений у детей с atopической БА. Установлены дифференциально-диагностические критерии в цитокиновом спектре сыворотки крови у детей с БА и острой внебольничной пневмонией. Выявлен системный дефицит IFN γ и гиперпродукция провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF α . Величины, превышающие 43,63 пг/мл для IL-8 и 24,31 пг/мл для TNF α в сыворотке крови свидетельствуют о наличии острого бактериального воспаления.

2. Оценено состояние местных факторов защиты у детей с БА, показано преобладание TH2 иммунных механизмов в респираторной системе. Полученные результаты исследования конденсата выдыхаемого воздуха на содержание цитокинов, определяют возможность дальнейших научных поисков в этом направлении.

3. Дана характеристика биохимических маркеров воспаления (NO, 61 - КГП) и секреторного IgA в КВВ и жидкости назального лаважа. Выявлена прямая корреляционная зависимость содержания NO в этих биологических жидкостях при БА разной степени тяжести, что дает возможность проводить забор материала неинвазивным методом и использовать мониторинг метаболитов NO в КВВ и ЖНЛ в качестве диагностического критерия повреждения в оценке степени тяжести аллергического воспаления.

4. Обоснована целесообразность включения иммунокорректирующей терапии рекомбинантным IL-2 (ронколейкином) у часто болеющих детей, страдающих бронхиальной астмой, что позволяет увеличить продолжительность ремиссии, снизить тяжесть и частоту обострений, уменьшить вероятность бактериальных осложнений.

5. Определена возможность безопасного и эффективного применения поликомпонентной вакцины «Пневмо-23» у детей с БА для профилактики пневмококковой инфекции.

Материалы по изучению клинико-иммунологической эффективности включения иммунокорректирующего препарата ронколейкина в терапию часто болеющих детей с БА и опыт применения поликомпонентной вакцины «Пневмо-23» для профилактики бактериальных осложнений у таких детей вошли в методические рекомендации: «Клинико-иммунологические аспекты применения цитокинового препарата - ронколейкина в комплексной терапии атопической бронхиальной астмы у часто болеющих детей» и «Клинико-иммунологические аспекты применения поликомпонентной пневмококковой вакцины «Пневмо-23» у детей с атопической бронхиальной астмой», утвержденные ВГМУ и департаментом здравоохранения Приморского фая (г.Владивосток, 2004). Данные методические рекомендации внедрены в практическое здравоохранение г.Владивостока, Приморского и Хабаровского края.

Апробация материалов диссертации:

Основные результаты работы были представлены на научных конференциях и симпозиумах международного, российского и регионального уровня: III, V Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Владивосток, 2002, 2004); VI, VII Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (СПб, 2002, 2003); Международной научно-практической школы-конференции «Цитокины. Воспаление. Иммунитет» (СПб, 2002); V, VII Конгрессах РААКИ «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии» (Москва, 2002, 2003); X Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2003); XIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2003); XVII Всемирном конгрессе по астме (СПб, 2003); I Всероссийской конференции по иммунотерапии (Сочи, 2003).

Публикации.

Основные результаты исследований изложены в 19 публикациях, в том числе 2 в международной печати и 1 патенте на изобретение.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 152 листах машинописного текста, состоит из 5 глав, содержит введение, обзор литературы, описания материалов, методов исследования и лечения, результаты исследования, выводы, практические рекомендации для внедрения в медицинскую науку и практику, список использованной литературы, содержащий 293 источника (из них 180 отечественных авторов и 113 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 11 таблицами и 16 рисунками.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У детей, страдающих бронхиальной астмой, при присоединении острой бактериальной пневмонии нарушения в цитокиновом статусе характеризуются усугублением системной гиперпродукции провоспалительных цитокинов IL-8, TNF α и дефицитом IFN γ .

2. Установлено превалирование TH2 иммунных реакций в респираторной системе детей с atopической БА и дефицит секреторного IgA.

3. Применения 1L-2 - ронколейкина в терапии часто болеющих детей с БА в период ремиссии позволяет улучшить клинико-иммунологический статус пациентов и увеличить ее продолжительность.

4. Вакцинация пневмококковой вакциной «Пневмо-23» (Авентис Пастер, Франция) детей с БА, предотвращает развитие пневмококковой инфекции, способствует профилактике бактериальных осложнений, не обостряет atopический процесс.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ, РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ.

Контингент.

Исходя из цели и задач работы, был обследован 151 ребенок в возрасте от 4 до 16 лет. В это число вошло 34 больных atopической бронхиальной астмой (БА), 42 ребенка с БА, перенесших внебольничную пневмонию, 12 пациентов с БА и острой внебольничной пневмонией, 33 ребенка с острой внебольничной пневмонией и 30 практически здоровых детей этого же возраста. Работа выполнена на базе Городского аллерго-респираторного центра МУЗ поликлиники №4 г. Владивостока, Городской детской клинической больницы, детской больницы №4 г. Владивостока в период с 2000 по 2003 годы.

Диагноз atopической бронхиальной астмы выставляли согласно рекомендациям, изложенным в Глобальной стратегии по бронхиальной астме (1996), клинически диагноз острой пневмонии был установлен согласно классификации клинических форм бронхо-легочных заболеваний МЗРФ (1995).

В качестве клинических критериев при проведении иммунотерапии учитывались: среднее число дней с явлениями бронхообструкции (по дневникам самоконтроля), среднее количество обострений БА, продолжительность одного обострения, частота заболеваний ОРВИ и обострений хронических очагов инфекции.

Основным материалом исследования служила кровь больных детей, конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ), жидкость назального лаважа (ЖНЛ). Исследования иммуно-биохимических показателей и клинико-лабораторных данных проводили до и через 1 мес. после иммуноориентированной терапии.

Все материалы и направления исследования представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Направления, методы и объем исследований.

№	Направление исследования	Методы исследования	Объем работ
1	2	3	4
1	Клинико-лабораторные исследования	1. Анкетирование пациентов. 2. Комплексное клинико-лабораторное обследование больных и лиц контрольной группы в динамике.	121 анкета 151 человек
2	Характеристика цитокинового статуса	3. Количественная оценка IL-2, IL-4, IL-8, IFN γ , TNF α в сыворотке крови определялись методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа.. 4. Количественная оценка IL-4 и IFN γ в конденсате выдыхаемой влаги определялись методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа.	680 проб 120 проб
3	Оценка состояния местного иммунитета	1. Определение содержания секреторного IgA в КВВ и назальных смывах иммуноферментным методом. 2. Определение метаболитов оксида азота в КВВ и ЖНЛ NO-колориметрическим методом. 3. Определение α 1-кислого гликопротеина в КВВ и ЖНЛ иммуноферментным методом	80 проб 151/212 чел/проб 151/212 чел/проб
4	Оценка гуморального иммунитета	4. Определение общего IgE в сыворотке крови 5. Определение АТ (IgM и IgG) к <i>S. pneumoniae</i> в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа	120 проб 50/500 чел/проб
5	Статистическая обработка материала	6. Математическая обработка полученных показателей проводилась методами, вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента, дисперсионного анализа на персональном компьютере с использованием программы "Statistica 5"	Все показатели

Цитокиновый профиль у детей с бронхиальной астмой и внебольничной пневмонией.

В результате проведенного исследования было установлено, что в сыворотке крови пациентов с atopической БА отмечаются достоверно высокие уровни IL-4, IL-8 и TNF α и дефицит IFN γ (табл.2).

Таблица 2.

Содержание цитокинов в сыворотке крови детей, страдающих atopической бронхиальной астмой разной степени тяжести.

Исследуемые: цитокины	Содержание цитокинов M \pm m (пг/мл)				
	БА (средний уровень) n=76	БА легкая (p ₁) n=41	БА ср.тяж (p ₂) n=26	БА тяж (p ₃) n=9	контр. гр. n=30
IL-2	2,72 \pm 0,45	3,46 \pm 0,59	2,69 \pm 1,02	2,73 \pm 0,91	3,32 \pm 0,92
IL-4	7,87 \pm 1,64 *	6,52 \pm 1,92	9,22 \pm 2,62 p ₂ -p ₁ >0,05	4,54 \pm 0,12 p ₃ -p ₂ >0,05	4,23 \pm 0,53
IL-8	30,80 \pm 3,51 ***	19,27 \pm 2,77 ***	37,58 \pm 7,45** * p ₂ -p ₁ <0,05	13,99 \pm 5,42 p ₃ -p ₂ >0,05	9,99 \pm 1,09
IFN γ	2,47 \pm 0,47 ***	1,98 \pm 0,09 ***	2,82 \pm 0,76 *** p ₂ -p ₁ >0,05	1,94 \pm 0,34 *** p ₃ -p ₂ >0,05	15,54 \pm 2,14
TNF α	16,48 \pm 2,07 ***	14,19 \pm 2,52 ***	22,04 \pm 2,06 *** p ₂ -p ₁ <0,05	19,16 \pm 4,09 *** p ₃ -p ₂ >0,05	4,27 \pm 1,23

Примечание: статистическая достоверность различий (p): с контрольной группой * - p<0,05 ** - p<0,01, ***- p<0,001; в группах по тяжести БА, где p₁— БА легкой степени, p₂— БА средней степени, p₃—тяжелая БА.

Наши данные подтверждают результаты большинства исследований и отражают наличие хронического иммуноопосредованного воспаления. При рассмотрении полученных данных по степени тяжести atopического процесса, установлена тенденция к росту показателей цитокинов при среднетяжелых формах БА, по сравнению с легкими формами заболевания.

Однако, достоверное увеличение регистрируется по уровню IL-8 (с 19,27 \pm 2,77 пг/мл до 37,58 \pm 7,45 пг/мл, p<0,05) и TNF α (с 14,19 \pm 2,52 пг/мл до 22,04 \pm 2,06 пг/мл, p<0,05 пг/мл). При тяжелой астме содержание цитокинов в крови несколько снижается, достоверное снижение зафиксировано нами только IL-8 (p<0,05). Такая тенденция, на наш взгляд,

указывает на истощение резервных возможностей иммунокомпетентных клеток вследствие подавления их активности в результате длительной противовоспалительной гормональной терапии.

Одним из основных направлений нашего исследования была оценка цитокинового статуса у детей с бронхиальной астмой в сочетании с острой пневмонией, то есть исследовались некоторые механизмы межклеточных взаимодействий при аллергическом и бактериальном воспалении. Для достижения поставленной задачи, мы распределили обследуемых детей на 3 группы: 1 группа - дети с atopической бронхиальной астмой, 2 группа - дети с острой внебольничной пневмонией на фоне бронхиальной астмы и 3 группа - дети с острой внебольничной пневмонией (табл.3.).

Таблица 3.
Содержание цитокинов в сыворотке крови детей с atopической бронхиальной астмой и острой внебольничной пневмонией.

Исследуемые цитокины	Содержание цитокинов $M \pm m$ (пг/мл)			
	БА (p_1) n=76	БА+о пневм. (p_2) n=12	О.пневм (p_3) n=33	Контр. гр. n=30
IL-2	2,72±0,45	4,44±1,76 $p_2-p_1 > 0,05$	7,92±1,49 * $p_1-p_2 > 0,05$	3,32±0,92
IL-4	7,87±1,64	3,80±0,99 $p_2-p_1 < 0,05$	5,24±0,85 $p_1-p_2 > 0,05$	4,23±0,53
IL-8	30,80±3,51 ***	40,92±3,87 *** $p_2-p_1 < 0,05$	52,44±9,84 *** $p_1-p_2 > 0,05$	9,99±1,09 ***
IFN γ	2,47±0,47 ***	2,77±0,97 ** $p_2-p_1 > 0,05$	72,63±20,64 * $p_1-p_2 < 0,001$	15,54±2,14
TNF α	16,48±2,07 ***	22,15±1,34 *** $p_2-p_1 < 0,05$	26,48±3,39 *** $p_1-p_2 > 0,05$	4,26±1,33

Примечание: статистическая достоверность различий (p): с контрольной группой * - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$; между группами, где p_1 — БА, p_2 — БА+острая пневмония, p_3 — острая внебольничная пневмония.

Анализируя полученные результаты установлено, что при присоединении к atopическому процессу острого бактериального воспаления, регистрируется достоверное увеличение содержания двух провоспалительных цитокинов IL-8 (с 30,80±3,51 пг/мл до 40,92±3,87 пг/

мл, $p < 0,05$) и $TNF\alpha$ (с $16,48 \pm 2,07$ пг/мл до $22,15 \pm 1,34$ пг/мл, $p < 0,05$). При этом, уровень противовоспалительного цитокина IL-4, напротив, достоверно снижался (с $7,87 \pm 1,64$ пг/мл до $3,80 \pm 0,99$ пг/мл, $p < 0,05$).

С одной стороны, снижение сывороточного IL-4 у детей с БА можно расценить как положительный факт, так как подавление секреции одного из ведущих цитокинов аллергического воспаления, возможно, способствует переориентации иммунного ответа в сторону TH1 типа. Однако, повышенная продукция мощных провоспалительных цитокинов TNF6 и IL-8 наряду с другими медиаторами воспаления, обеспечивают приток в очаг инфекции и активацию иммунокомпетентных клеток (в частности, нейтрофилов и макрофагов), необходимых для успешной борьбы с возбудителем заболевания (Федосеев Г.Б., 2001), которые, в свою очередь, способствуют формированию хронического аллергического воспаления (Фрейдлин И.С, Тотолян А.А., 2001). Кроме того, такие широко распространенные возбудители респираторных инфекций, как *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* и другие, повреждая бронхо-легочный эпителий и нарушая его проницаемость, регулируя бронхоторного тонуса, потенцируют местную воспалительную реакцию, усиливая повреждение и облегчая доступ причинно значимых аллергенов к иммунокомпетентным клеткам. Содержание IL-2 и $IFN\gamma$ в сыворотке крови у детей при присоединении к аллергическому процессу острого бактериального воспаления достоверно не изменялось. Однако, необходимо отметить, что был зарегистрирован достоверный ($p < 0,01$) дефицит $IFN\gamma$ у таких пациентов, тогда как в группе детей с острой пневмонией (без БА) зафиксировано существенное увеличение $IFN\gamma$ в сыворотке крови ($p < 0,05$).

Таким образом, исходя из полученных результатов, мы считаем, иммунологически обосновано утяжеление воспалительного процесса при сочетании atopической бронхиальной астмы и острой внебольничной пневмонии.

Состояние местных факторов защиты у детей с бронхиальной астмой.

При исследовании состояние местных факторов защиты у детей с atopической бронхиальной астмой, представляла интерес локальная продукция цитокинов и секреторного **IgA** на уровне бронхо-легочной системы. В литературных источниках есть данные определения цитокинов локального характера в секрете ротовой полости (Абаджиди М.А. с соавт., 2001), жидкости назального лаважа (Benson M. et al., 2000), в мокроте (Шапорова Н.Л. с соавт., 2001). Наши исследования оппозиционных цитокинов IL-4 и $IFN\gamma$ были проведены в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) совместно с Т.Н.Суровенко и являлись пионерскими. Источниками

цитокинов в выдыхаемой влаге могут являться альвеолярные макрофаги, тучные клетки и лимфоциты БАЛТ верхних дыхательных путей и бронхов (Фрейдлин И.С, 2001; Черешнев В.А. с соавт., 2002). Также источником цитокинов может быть сывороточный трансудат в альвеолярных отделах дыхательного тракта, усиливающийся при воспалении.

У здоровых детей нами зарегистрирован исходно высокий уровень локальной секреции IFN γ и, наоборот, низкий, практически "пороговый" уровень IL-4, по сравнению с показателями в сыворотке крови (табл.4).

Таблица 4.

Содержание оппозиционных цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке крови у детей с атонической бронхиальной астмой

Исслед. матер. цитокины	Содержание цитокинов М \pm m пг/мл			
	КВВ контр гр. (p ₁) n=18	КВВ при БА (p ₂) n=26	Сыворотка крови контр гр (p ₃) n=30	Сыворотка крови при БА (p ₄) n=76
IL-4	1,34 \pm 0,06	5,64 \pm 1,58 p ₂ - p ₁ < 0,05	4,23 \pm 0,53 p ₃ - p ₁ < 0,001	7,87 \pm 1,64 p ₄ - p ₂ > 0,05
IFN γ	11,99 \pm 1,01	10,34 \pm 1,83 p ₂ - p ₁ > 0,05	15,54 \pm 2,14 p ₃ - p ₁ > 0,05	2,47 \pm 0,47 p ₄ - p ₂ < 0,001

Примечание: статистическая достоверность различий (p): p₁ - показатели в КВВ у здоровых детей, p₂ - показатели в КВВ у детей с БА, p₃ - показатели в сыворотке крови у здоровых детей, p₄ - показатели в сыворотке крови у детей с БА.

По нашему мнению, этот факт свидетельствует об активности клеточно-опосредованного механизма иммунной защиты непосредственно на уровне дыхательной системы, которая является "входными воротами" для патогенных микроорганизмов. У детей, страдающих атопической бронхиальной астмой, содержание IL-4 в КВВ было достоверно выше, чем у здоровых сверстников (5,64 \pm 1,58 пг/мл против 1,34 \pm 0,06 пг/мл, p < 0,05). При этом, уровень IFN γ в конденсате при астме, практически не изменялся (10,34 \pm 1,83 пг/мл против 11,99 \pm 1,01 пг/мл, p > 0,05) и был достоверно выше, по сравнению с показателями в сыворотке крови у таких детей (p < 0,001).

Мы оценили соотношение этих оппозиционных цитокинов в КВВ у детей с БА и получили интересные результаты. Если у здоровых детей соотношение IL-4/ IFN γ в КВВ было 1/10, то у детей с БА доля IL-4 в конденсате значительно увеличивалась и соотношение составляло 1/2 (рис.1).

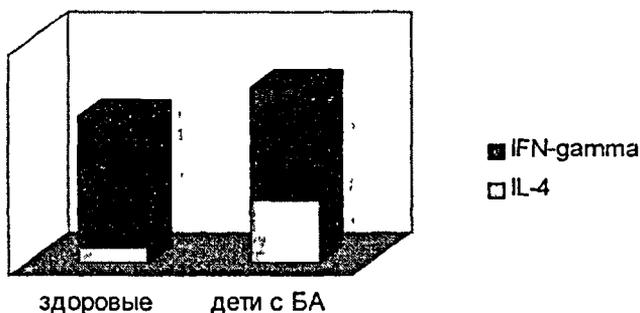
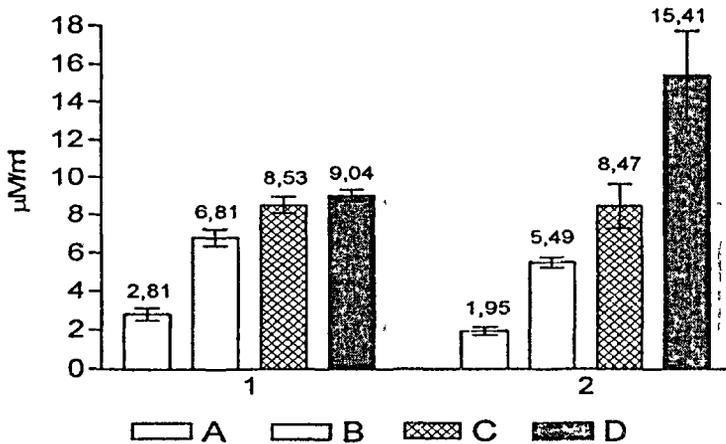


Рис. 1. Соотношение IL-4/IFN γ в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с атопической БА в сравнении с контрольной группой.

При исследовании секреторного IgA в КВВ и жидкости назального лаважа (ЖНЛ), нами зарегистрировано достоверное снижение содержания этого иммуноглобулина в назальных смывах у детей с БА в отличие от здоровых сверстников ($4,78 \pm 1,15$ мг/л, против $10,58 \pm 0,64$ мг/л, при $p < 0,001$). Подобная тенденция наблюдалась и в КВВ ($p > 0,05$), где была выявлена обратная корреляционная зависимость с содержанием IL-4 ($r = -0,56$, $p < 0,05$). Учитывая то, что sIgA в составе секретов слизистых, обеспечивает местный иммунитет, препятствуя процессам адгезии и адсорбции патогенных бактерий и вирусов (Ляшенко В.А., 2003; Brendzaeg V. et al., 1997), наши исследования объясняют подверженность детей с атопической БА частым респираторным заболеваниям.

В последние годы многие исследователи использовали определение метаболитов оксида азота в КВВ и ЖНЛ для определения степени аллергического воспаления при бронхиальной астме и аллергическом рините (Невзорова В.А., 1997; Просекова Е.В., 2000; Ganas K. et al., 2001). В наших исследованиях мы подтвердили данные ряда авторов, что при атопической БА у детей уровень метаболитов NO в конденсате выдыхаемой влаги и жидкости назального лаважа достоверно превышает их содержание у здоровых детей ($7,73 \pm 0,40$ мМ/мл против $2,81 \pm 0,32$ мМ/мл, $p < 0,001$ и $7,14 \pm 0,29$ мМ/мл против $1,95 \pm 0,23$ мМ/мл, $p < 0,001$, соответственно). Оценивая полученные результаты у детей с разной степенью тяжести атопического заболевания, нами выявлена достоверная разница в показателях активных метаболитов NO в КВВ при легкой и среднетяжелой астме ($p < 0,05$). Отмечалась тенденция к повышению NO в КВВ и при тяжелом течении заболевания ($p > 0,05$) (рис.2).



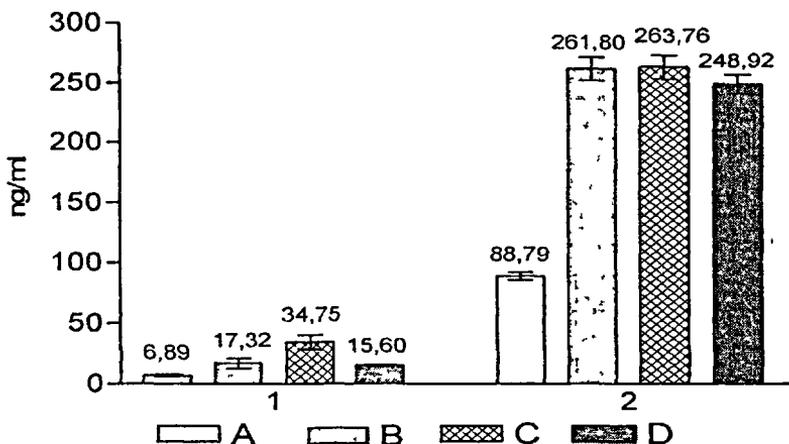
Примечание. 1 - КВВ, 2 - ЖНЛ.
 А - контрольная группа
 В - БА легкой степени
 С - БА средней тяжести
 D - БА тяжелая

Рис.2. Уровень метаболитов NO у детей с atopической БА в КВВ и ЖНЛ.

Таким образом в проведенных нами исследованиях, мы согласны с мнением Е.В.Просековой (2000) и ТН.Шестовской (2001) в том, что содержание метаболитов оксида азота увеличивается при утяжелении atopического процесса в бронхо-легочной системе и, на наш взгляд, отражает нарастание респираторных нарушений.

В результате исследований уровня метаболитов азота в ЖНЛ при БА по тяжести atopического заболевания, нами выявлена прямая коррелятивная связь с данными в КВВ ($r=0,76$, $p<0,05$). Это дает возможность проводить забор материала неинвазивным методом и использовать мониторинг метаболитов NO в ЖНЛ в качестве диагностического критерия повреждения в оценке степени тяжести данного заболевания.

Проводя мониторинг уровня α_1 -кислого гликопротеина (α_1 -КГП) в КВВ выявлено (рис.3), что содержание этого острофазного протеина у детей с atopической БА достоверно превышает показатели контрольной группы ($26,26 \pm 4,19$ нг/мл против $6,89 \pm 0,80$ нг/мл, при $p<0,05$) и возрастает при среднетяжелых формах заболевания (с $17,32 \pm 4,21$ нг/мл до $34,75 \pm 5,91$ нг/мл, при $p<0,05$). Однако, зафиксирована обратная динамика этого показателя при тяжелой астме ($15,60 \pm 0,42$ нг/мл, $p<0,001$).



Примечание. 1 - КВВ, 2 - ЖНЛ

- A- контрольная группа
- B - БА легкой степени
- C - БА средней степени
- D - БА тяжелая

Рис.3. Содержание α_1 -КГП в КВВ и ЖНЛ у детей с атопической бронхиальной астмой разной степени тяжести.

Выявленные различия, по нашему мнению, в большей мере связаны с высокой васкуляризацией слизистой оболочки носовых путей и повышенной сосудистой проницаемостью, в том числе для белковых молекул. С другой стороны, различия можно связать с особенностями материала исследования, так как в парах выдыхаемой влаги вероятность определения белковых молекул ниже, чем в назальных смывах. Однако, несмотря на выявленные различия в уровне α_1 -КГП в данных биологических жидкостях, динамика его содержания у детей с БА разной степени тяжести была идентичной, что свидетельствует о вовлечении всего эпителия дыхательных путей в процесс аллергического воспаления и согласуется с современными представлениями по проблеме взаимосвязи БА и аллергического ринита.

Клинико-иммунологическая оценка эффективности иммунотропной терапии в лечении атопической бронхиальной астмы.

Цель проведения иммунотерапии при БА заключается в восстановлении факторов естественной защиты дыхательных путей, выработке специфического иммунитета против возбудителей наиболее распространенных бактериальных инфекций, респираторных вирусных

агентов и коррекция иммунных нарушений (Чучалин А.Г., 1997.; Егорова Н.Б. с соавт., 2000; Зайцева О.В. с соавт., 2001; Просекова Е.В., 2001.) В этом аспекте мы выбрали два разных подхода. Одной группе пациентов (20 часто болеющих детей с атопической бронхиальной астмой, имеющих хронические очаги инфекции, частые ОРВИ, острые бронхиты, пневмонии в анамнезе) был применен цитокиновый препарат IL-2 ронколейкин. Другой группе детей (42 человека) с БА и перенесенной острой внебольничной пневмонией была проведена однократная вакцинация поликомпонентной пневмококковой вакциной "Пневмо-23" (Авентис Пастер, Франция) с целью подавления колонизации дыхательных путей наиболее распространенным патогеном *S.pneumoniae*, для устранения риска развития рецидивов пневмококковой инфекции и снижения частоты обострений атопического заболевания.

Препараты применялись в период ремиссии, на фоне стандартной базисной терапии под контролем антигистаминных препаратов.

По применению рекомбинантного IL-2, нами было впервые предложено и защищено патентом на изобретение («Способ лечения больных с бронхолегочной патологией» №2205659 от 10.06.2003г.) комбинированное: подкожное и ингаляционное введение ронколейкина через небулайзер. Предложенная нами схема предусматривала подкожное введение препарата в дозе 125 тыс. ЕД в сочетании с ингаляционным введением в той же дозе, разведенной в 5 мл физиологического раствора, через небулайзер. Введение препарата проводили трехкратно с интервалами 48-72 часа. Такой способ позволяет препарату оказывать прямое воздействие на иммунокомпетентные клетки главного органа-мишени - легких.

а). Эффективность ронколейкина в терапии детей с БА.

В результате проведенной иммунотерапии мы подтвердили свои предположения и данные А.Т. Перадзе с соавт (2000) по улучшению прогноза клинического течения заболевания, что отмечалось в достоверном снижении средней частоты обострений с $8,83 \pm 1,23$ до $5,24 \pm 0,89$ в год ($p < 0,05$), уменьшении их продолжительности с $7,82 \pm 0,84$ до $5,29 \pm 0,21$ дней ($p < 0,01$). Это увеличило сроки ремиссии, сократило частоту и объем оказываемой медицинской помощи. Значительно (на 43%) снизилось число острых респираторных заболеваний и (на 40%) уменьшился удельный вес обострений хронических очагов инфекции.

При проведении мониторинга содержания цитокинов зафиксировано достоверное повышение уровня IL-2 (с $2,13 \pm 0,45$ пг/мл до $3,80 \pm 0,52$, при $p < 0,05$), уровня IFN γ (с $2,47 \pm 0,47$ пг/мл до $8,49 \pm 0,24$ пг/мл, при $p < 0,001$) и снижение содержания IL-8 (с $32,08 \pm 4,07$ пг/мл до $18,33 \pm 3,20$ пг/мл, при $p < 0,05$) в сыворотке крови у наших пациентов после применения ронколейкина (табл.5).

Таблица 5.

Уровень исследуемых цитокинов в сыворотке крови у детей с
атопической БА при терапии ронколейкином.

Исследуемые цитокины	Содержание цитокинов М±m пг/мл		
	До терапии n=20	После терапии n=20	Контр.гр. n=30
	1	2	3
IL-2	2,13±0,45	3,80±0,52	3,32±0,92
IL-4	7,95±1,91 *	5,71±1,73 p ₂ -p ₁ <0,05	4,23±0,53
IL-8	32,08±4,07 ***	18,33±3,20 * p ₂ -p ₁ <0,05	9,99±1,09
IFN γ	2,47±0,47 ***	8,49±0,24 *** p ₂ -p ₁ <0,001	15,54±2,14
TNF α	14,52±3,12 ***	12,78±3,27 * p ₂ -p ₁ >0,05	4,27±1,23

Примечание: статистическая достоверность различий (p) с контрольной группой:
* - p<0,05 ** - p<0,01, *** - p<0,001; p₂-p₁ - достоверность различий между группами.

При этом повышение уровня IFN γ нами отмечено как в системном кровотоке, так и непосредственно на уровне бронхо-легочной системы, в конденсате выдыхаемого воздуха (8,99±1,52 пг/мл до 14,47±1,12 пг/мл, при p<0,01).

Ронколейкин, как оказалось, способствовал снижению уровня сывороточного IgE (с 318,75±37,24 МЕ/мл до 209,64±39,49 МЕ/мл (p<0,05), что согласуется с данными ТВ. Суздальцевой с соавт (2002), а также, уменьшению уровня NO в выдыхаемом воздухе, о чем свидетельствует снижение содержания метаболитов NO в КВВ с 6,86±0,42 мМ/мл до 4,55±0,20 мМ/мл после иммунотерапии.

Формула рейтингового алгоритма иммуно-биохимических нарушений выглядела следующим образом: IFN γ_3^+ ; IL-8 $_3^+$; TNF α_2^+ ; IgE $_2^+$; NO $_2^+$; IL-4 $_1^+$; что наглядно отражает дефект клеточно-опосредованного звена при atopической БА и наличие воспалительного процесса. После проведения терапии ронколейкином происходят изменения степени иммунных расстройств, тенденция к нормализации иммунного дисбаланса. Формула иммунных расстройств становится следующей: IFN γ_2^+ ; TNF α_2^+ ; IL-8 $_2^+$; IgE $_1^+$; NO $_1^+$; IL-4 $_0$. Выявленные сдвиги и обеспечивают положительную клиническую динамику.

Таким образом, в целом, установлено, что при включении рекомбинантного цитокинового препарата ронколейкина в комплексную терапию atopической БА у детей, происходят определенные сдвиги в иммунной системе на уровне дифференцировки Т-лимфоцитов, преимущественно за счет активации TH1, что создает предпосылки не только к увеличению напряженности фагоцитарного звена, но и уменьшению

дисбаланса иммунных нарушений при атопическом заболевании, где ведущая роль принадлежит TN2. Ронколейкин способствует уменьшению воспалительного процесса на уровне бронхо-легочного тракта и положительной клинической динамики в течении БА у детей.

б). Эффективность применения пневмококковой вакцины у детей с БА.

Оценивая степень влияния пневмококковой вакцины «Пневмо-23» на клинические признаки течения БА, мы отметили достоверное снижение в году количества дней с явлениями бронхообструкции с $57,59 \pm 4,24$ до $41,13 \pm 2,27$ ($p < 0,001$). Выявлена тенденция к снижению среднего количества обострений в год ($p > 0,05$). За время наблюдения уменьшилась (на 40%) частота острых респираторных заболеваний и (на 52%) частота обострений хронической очагов инфекции. Не было зарегистрировано повторных случаев заболевания пневмонией.

При оценке влияния вакцинации «Пневмо-23» на иммунный ответ у детей на фоне атопической БА, мы не выявили повышения продукции IFN γ , как при терапии ронколейкином, но и не отметили усиления секреции IL-4, что является, на наш взгляд, важным фактом при анализе влияния полисахаридной вакцины на атопический процесс. Уровень TNF α в сыворотке крови достоверно не изменился после вакцинации, а содержание IL-8 значительно снизилось (с $29,64 \pm 3,27$ пг/мл до $18,62 \pm 4,02$ пг/мл, при $p < 0,05$), что является критерием уменьшения степени бактериального воспаления ($F = 7,1 \pm 0,2$, $p < 0,05$) (табл.6).

Таблица 6.

Уровень исследуемых цитокинов в сыворотке крови у детей с атопической бронхиальной астмой в результате вакцинации «Пневмо-23».

Исследуемые цитокины	Содержание цитокинов М \pm м пг/мл		
	До вакцинации n=42	После вакцинации n=42	Контр гр n=30
	1	2	3
IL-2	$2,27 \pm 0,52$	$2,68 \pm 0,54$	$3,32 \pm 0,92$
IL-4	$9,37 \pm 0,15$ ***	$9,12 \pm 0,18$ *** $p_2 - p_1 > 0,05$	$4,23 \pm 0,53$
IL-8	$29,64 \pm 3,27$ ***	$18,62 \pm 4,02$ * $p_2 - p_1 < 0,05$	$9,99 \pm 1,09$
IFN γ	$2,05 \pm 0,22$ ***	$2,34 \pm 0,43$ *** $p_2 - p_1 > 0,05$	$15,54 \pm 2,14$
TNF α	$15,98 \pm 3,49$ ***	$14,19 \pm 4,35$ * $p_2 - p_1 > 0,05$	$4,27 \pm 1,23$

Примечание: статистическая достоверность различий (p) с контрольной группой:

* - $p < 0,05$ ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; $p_2 - p_1$ - достоверность различий между группами.

Мы не выявили существенной динамики общего сывороточного IgE, содержания опозиционных цитокинов $IFN\gamma$ и IL-4 в КВВ, однако, интересным фактом, на наш взгляд, была установленная тенденция к нарастанию уровня метаболитов азота в КВВ (с $5,18 \pm 0,30$ мМ/мл до $7,03 \pm 0,99$ мМ/мл, при $p > 0,05$), что расценено нами как результат процесса активации антибактериальных защитных механизмов

При сопоставлении формулы иммунных расстройств до и после вакцинации "Пневмо-23" нами не отмечено выраженных изменений по большинству показателей. До вакцинации она имела следующий вид $IFN\gamma_3^+$; $IL-8_3^+$; $IL-4_2^+$; $TNF\alpha_2^+$; IgE_2^+ ; NO_1^+ . Однако, под действием бактериальной липополисахаридной вакцины зарегистрирована тенденция к нарастанию содержания метаболитов NO в КВВ, тогда как, напротив, выявлены положительные сдвиги в сыворотке крови в сторону существенного снижения уровня нейтрофильного хемоаттрактанта - IL-8, что отражает уменьшение степени бактериального воспаления. Сохранился дефицит γ , а активность IL-4 и $TNF\alpha$ в сыворотке крови не изменилась. Это отразилось на формуле $IFN\gamma_3^+$; $IL-4_2^+$; $IL-8_2^+$; $TNF\alpha_2^+$; NO_2^+ ; IgE_2^+ .

При анализе иммунологической эффективности вакцинации по уровню специфических антител выявлен достоверный прирост после вакцинации содержания IgM и IgG против комплекса полисахаридов, входящих в состав вакцины "Пневмо-23" и отдельных серотипов *S. pneumoniae* (Т3, 6В, 9N, 23F) (рис. 4).

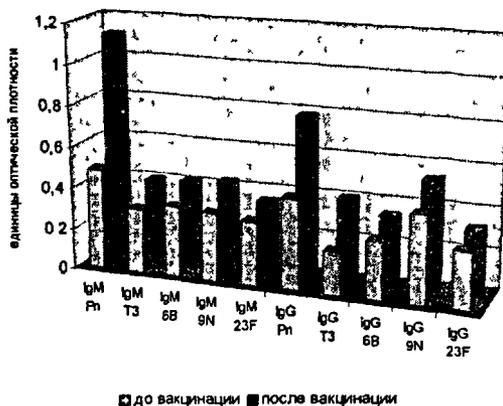


Рис. 4. Динамика уровней специфических антител против *S. pneumoniae* в сыворотке крови у детей с атопической бронхиальной астмой в результате вакцинации «Пневмо-23».

Таким образом, выявленная динамика специфических антител против *S.pneumoniae* является доказательством успешного иммунного ответа на введение вакцины с формированием специфического поствакцинального иммунитета.

Выводы.

1. У детей при atopической бронхиальной астме в период ремиссии в сыворотке крови регистрируются высокие уровни IL-4, IL-8 и TNF α и дефицит IFN γ . Это указывает на дисбаланс в системе цитокинов с преобладанием TH2-ответа и на наличие хронического иммуноопосредованного воспаления в дыхательной системе.

2. При присоединении к atopической БА острой внебольничной пневмонии, на фоне сохраняющегося дефицита IFN γ , в сыворотке крови больных детей нарастает гиперпродукция провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF α .

3. У здоровых детей, зарегистрирован исходно высокий уровень локальной секреции IFN γ и, наоборот, низкий уровень IL-4. При atopической БА соотношение IL-4 и IFN γ в КВВ значительно смещается в сторону преобладания IL-4, что отражает активацию TH2 в БАЛТ с развитием аллергического IgE-опосредованного воспаления.

4. У детей с БА, в период ремиссии, регистрируется повышенное содержание метаболитов NO и α_1 -КТП и снижение уровня секреторного IgA в конденсате выдыхаемого воздуха и в жидкости назального лаважа, что свидетельствует о взаимосвязи верхних и нижних отделов дыхательной системы в процессе аллергического воспаления при БА.

5. Включение рекомбинантного IL-2 - ронколейкина в терапию atopической БА у детей способствует коррекции иммунных нарушений на уровне дифференцировки Т-лимфоцитов преимущественно в TH1, за счет активации системного синтеза IL-2, IFN γ , снижения секреции IL-8 и увеличения локального уровня IFN γ , на фоне положительной клинической динамики в течении заболевания.

6. Применение поликомпонентной пневмококковой вакцины «Пневмо-23» (Авентис Пастер, Франция) у детей с atopической БА после перенесенной внебольничной пневмонии, не утяжеляет течение atopического процесса, приводит к снижению уровня IL-8 и способствует профилактике частых респираторных заболеваний и обострений БА.

7. У провакцинированных детей выявлен достоверный прирост содержания специфических антител IgM и IgG против комплекса полисахаридов, входящих в состав вакцины "Пневмо-23" и отдельных серотипов *S.pneumoniae* (ТЗ, 6В, 9N, 23F). Это является доказательством формирования специфического поствакцинального иммунитета и высокой иммунологической эффективности проведенной вакцинации у детей с БА.

Рекомендации для внедрения результатов исследования в медицинскую науку и практику.

1. Принимая во внимание актуальность оценки состояния локальной продукции медиаторов при заболеваниях дыхательной системы, безопасный и достаточно простой способ сбора материала для исследований, полученные результаты исследования цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха определяют возможность и перспективность дальнейших научных поисков в этом направлении,.

2. Анализ секреторного IgA и биохимических показателей (метаболитов NO и α_1 -КГП) в конденсате выдыхаемой влаги и жидкости назального лаважа позволяет рекомендовать использование этих маркеров в качестве дополнительных диагностических критериев в оценке состояния местных факторов защиты при atopической БА. Однонаправленные изменения содержания метаболитов NO и α_1 -КГП при астме разной степени тяжести, дает возможность применять для мониторинга степени тяжести данного заболевания оценку этих показателей лишь в одной из данных биологических жидкостей.

3. Выявленные иммунные нарушения, характеризующиеся дисбалансом системного и локального уровня цитокинов у детей с atopической БА и позитивные сдвиги, достигнутые под влиянием ронколейкина, определяют возможность использования его в комплексной терапии часто болеющих детей с БА, путем сочетания подкожных инъекций по 125 тыс. ЕД с ингаляционным его введением в той же дозе 3-хкратно (с интервалом 48-72 часа) на фоне H₁-гистаминоблокаторов, для коррекции клинко-иммунологического статуса у данной категории больных.

4. Доказана эффективность и безопасность проведения однократной вакцинации «Пневмо-23» (Авентис Пастер, Франция) в комплексе иммунокоррекции у детей с atopической БА. Это позволяет рекомендовать применение данной вакцины для предупреждения обострения БА и бактериальных воспалительных осложнений, в том числе и пневмококковой инфекции.

5. Рекомендовать внедрение методических рекомендаций: «Клинко-иммунологические аспекты применения поликомпонентной пневмококковой вакцины «Пневмо-23» у детей с аллергопатологией» и «Клинко-иммунологические аспекты применения цитокинового препарата - ронколейкина в комплексной терапии atopической бронхиальной астмы у часто болеющих детей» в клинческую практику врачей аллергологов-иммунологов, пульмонологов, педиатров, инфекционистов, клинцистов других специальностей, в учебный процесс медицинских вузов и системы факультетов повышения квалификации.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Шелудько Я.С.* Особенности иммунного статуса у детей с аллергопатологией // Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины. Тезисы докладов III Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (25 апреля 2002). Владивосток. - 2002. - С.45
2. Шелудько Я.С, Маркелова Е.В., Суровенко Т.Н. IL-4 в оценке воспалительного процесса у детей с atopическими заболеваниями дыхательной системы // Медицинская иммунология. - 2002.- №2.Т4. - С.187
3. Суровенко Т.Н., Шелудько Я.С., Овчинникова О.В., Маркелова Е.В., Гельцер Б.И. Прогностическое значение исследования IL-4, IFN γ и IgE в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме // Цитокины и воспаление. - 2002, - №4. Т1. - С.38-42.
4. Шелудько Я.С., Суровенко Т.Н., Турмова Е.П. Местный и системный уровень ИЛ-2 у детей с бронхиальной астмой // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии. 5-й Конгресс (12-14 ноября 2002). Москва, - 2002. - Т 2. - С.612.
5. Шелудько Я.С, Маркелова Е.В., Суровенко Т.Н. Взаимосвязь IL-8 и клеточного состава назального секрета у детей с аллергопатологией. // Цитокины и воспаление. - 2002. - №2. Т.1. - С.104-105.
6. Суровенко Т.Н., Шелудько Я.С., Боровская Т.Ф., Маркелова Е.В. Интерлейкин 2 в сыворотке крови и конденсате влаги выдыхаемого воздуха и эффекторныe клетки индуцированной мокроты у детей с клещевой бронхиальной астмой // Цитокины и воспаление. - 2002. - №2. Т.1. —С.101-102.
7. Шелудько Я.С., Маркелова Е.В., Суровенко Т.Н. Динамика уровней ИФН γ и ИЛ-4 у детей с atopической бронхиальной астмой на фоне терапии ронколейкином // Тезисы XVII Всемирного конгресса по астме (5-8 июля 2003). СПб. - 2003. - № 1. Т.4 - С.93.
8. Шелудько Я.С., Маркелова Е.В., Чикаловец И.В., Касснер Л.Н., Суровенко Т.Н. Сравнительные показатели содержания IL-4, IFN γ и TNF α у детей с atopической бронхиальной астмой и острой пневмонией на фоне бронхиальной астмы // Медицинская иммунология. - 2003.- №3-4.Т5. - С.447.
9. Шелудько Я.С., Маркелова Е.В., Суровенко Т.Н., Чикаловец И.В., Касснер Л.Н., Динамика изменения уровня ИЛ-8 у детей с atopической бронхиальной астмой при терапии ронколейкином // Тезисы докладов. X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (7-11 апреля 2003). Москва, - 2003. - С.560-561.

*Шелудько Я.С. – Гущина Я.С. – автор работы.

10. Sourovenko T.N., Shelud'ko Ya.S., Markelova E. V. Interleukin-2 in blood serum (BS), expired air condensate (EAC) and nazal lavage fluid (NLF) in children with bronchial asthma (BA) // Eur Respir J (Abstracts of 13 annual ERS congress, September 27- October 1 2003) Vienna 2003.- CV.22, suppl. 45.- P. 398.

11. Гущина Я.С., Маркелова Е.В., Суровенко Т.Н. Динамика уровней ИФНу в конденсате выдыхаемой влаги и сыворотке крови у детей с atopической бронхиальной астмой на фоне вакцинации «Пневмо-23» // International Journal on Immunorehabilitation. - 2003. - №2. Т.5 - С.320.

12. Гущина Я.С., Маркелова Е.В., Суровенко Т.Н. Динамика уровня TNF α у детей с atopической бронхиальной астмой на фоне иммунокоррекции // Медицинская иммунология. -2003. - №3-4.Т5. - С.450.

13. Гущина Я.С., Касснер Л.Н., Маркелова Е.В., Бабко С.В. Уровень IL-8 как отражение тяжести воспалительного процесса при бронхолегочной патологии // Пульмонология. Сборник резюме XIII Национального конгресса по болезням органов дыхания (10-12 ноября 2003). - СПб. -2003. - С. 122.

14. Гущина Я.С., Маркелова Е.В., Костинов М.П., Касснер Л.Н. Опыт применения комплексной пневмококковой вакцины «Пневмо-23» (Авентис Пастер, Франция) у детей с atopической бронхиальной астмой // Бюллетень «Вакцинация», «Бронхо-легочные заболевания» 2004. - №2. - С.12-18.

15. Бондарь Н.С., Гущина Я.С. Роль иммуностропных препаратов в лечении бронхиальной астмы у детей.// Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины. Тезисы докладов V Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (22 апреля 2004). Владивосток. - 2004. - С.23.

16. Гущина Я.С, Маркелова Е.В., Костинов М.П., Журавлева Н.В. Клинико-иммунологические аспекты эффективности вакцинации «Пневмо-23» у детей с atopической бронхиальной астмой // Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунологии. - принята к печати в №1 2005г.

17. Гущина Я.С, Маркелова Е.В., Суровенко Т.Н. Клинико-иммунологические аспекты применения цитокинового препарата - ронколейкина в комплексной терапии atopической бронхиальной астмы у часто болеющих детей. // Методические рекомендации.- Владивосток. - 2004.- 16 с.

18. Маркелова Е.В., Гущина Я.С., Костинов М.П., Касснер Л.Н. Клинико-иммунологические аспекты применения поликомпонентной вакцины «Пневмо-23» у детей с atopической бронхиальной астмой.// Методические рекомендации.- Владивосток. - 2004. -21с.

19. Маркелова Е.В, Костюшко А.В, Просекова Е.В, Суровенко Т.Н., Корявченко И.В., Шелудько Я.С, Турмова Е.П. Способ лечения больных с бронхолегочной патологией-(патент на изобретение №2205659 от10.06.2003).

ГУЩИНА ЯНИНА СЕРГЕЕВНА

**РОНКОЛЕЙКИН И ПОЛИКОМПОНЕНТНАЯ ВАКЦИНА
«ПНЕВМО-23» В КОРРЕКЦИИ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ И
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

14.00.36 аллергология и иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 22.04.2004 г.

Печать офсетная

Тираж 100 экз. Заказ № 0612

Отпечатано в типографии ООО "Альт"
г. Владивосток, ул. Харьковская, 2
тел.: (4232) 28-34-01

№ - 8 6 1 6