

ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

Аннотация

Заболевания органов дыхания, в частности бронхообструктивный синдром у детей, относятся к наиболее часто обсуждаемой и дискутируемой патологии. В последние годы достаточно активно изучаются механизмы патогенеза данной патологии для повышения эффективности терапии. Целью работы явилось изучение некоторых механизмов фармакологических эффектов бактериальный лизата для обоснования применения препарата в остром периоде рецидивирующего обструктивного бронхита у детей. Оценено показатели интоксикации, антиоксидантные и иммуномодулирующие механизмы фармакологических эффектов. Обследованы дети в возрасте от 3 до 18 лет, находящиеся на лечении с диагнозом рецидивирующий обструктивный бронхит.

Ключевые слова: брохообструкция, у детей, иммуномодуляторы, интоксикации, кашель, хрипы.

Turakulova H.E.

Andijan State Medical Institute, Uzbekistan, Andijan

APPLICATIONS OF IMMUNOMODULATORS TO OPTIMIZE THERAPY BRONCHOBSTRUCTIVE SYNDROME

Annotation

Respiratory diseases, in particular broncho-obstructive syndrome in children, are among the most frequently discussed and debated pathologies. In recent years, the mechanisms of the pathogenesis of this pathology have been actively studied to improve the effectiveness of therapy. The aim of the work was to study some mechanisms of the pharmacological effects of bacterial lysate to justify the use of the

drug in the acute period of recurrent obstructive bronchitis in children. Intoxication indicators, antioxidant and immunomodulatory mechanisms of pharmacological effects were evaluated. Children aged 3 to 18 years old, who are being treated with a diagnosis of recurrent obstructive bronchitis, were examined.

Key words: bronchobstruction, in children, immunomodulators, intoxication, cough, wheezing.

Актуальность. Заболевания органов дыхания, в частности бронхообструктивный синдром у детей, относятся к наиболее часто обсуждаемой и дискутируемой патологии. В последние годы достаточно активно изучаются механизмы патогенеза данной патологии для повышения эффективности терапии: изменение показателей интоксикации, перекисного окисления липидов, антиоксидантного статуса, интерлейкинов [1, 2]. Как правило, данные механизмы патогенеза не имеют специфического характера и являются неспецифическими при различных патологиях [3, 4]. В последние годы активно обсуждается вопрос дифференцированного подхода к диагностике и лечению бронхообструкции у детей, часто болеющих вирусными инфекциями [5, 6]. Это ставит вопрос об актуальности использования препаратов с иммуномодулирующими свойствами в комплексной терапии данного синдрома [7, 8]. Однако, учитывая клинические симптомы острого периода патологии, особенно важны не только иммунокорректирующие свойства препарата, но и оказываемые им антиоксидантный, дезинтоксикационный эффекты [9]. Но многие вопросы, касающиеся фармакодинамики иммуномодулирующих препаратов, недостаточно изучены. Остается часто обсуждаемым вопрос о применении иммуномодулирующих препаратов при обострении заболеваний, в частности рецидивирующего обструктивного бронхита.

Целью работы явилось изучение некоторых механизмов фармакологических эффектов бактериальный лизати для обоснования применения препарата в остром периоде рецидивирующего обструктивного

бронхита у детей. Оценено показатели интоксикации, антиоксидантные и иммуномодулирующие механизмы фармакологических эффектов.

Материал и методы исследования. Обследованы дети в возрасте от 3 до 18 лет, находящиеся на лечении в отделении пульмонологии Андиганском ОДММЦ с диагнозом рецидивирующий обструктивный бронхит. Провоцирующим фактором обострения заболевания явилась острая респираторная инфекция. Обследованы две группы пациентов. I (исследуемая) (n=40) группа детей получала базисную терапию и иммунокорректор, II группа детей (сравнения) (n=40) получала только симптоматическое лечение без иммуномодулятора. Пациенты были отобраны методом случайной выборки. Средний возраст пациентов – 11±6 лет. Бактериальный лизати (Исмижен GM Pharmaceuticals Ltd, ООО, Грузия произведено: Mefer Ilac Sanayi S.S) По 1 таблетке 1 раз в день до приёма пищи, непрерывно в течение 10 дней. После 20-дневного перерыва повторить 10-дневный курс приема препарата (согласно инструкции по применению препарата). Факторы, которые обуславливают иммуномодулирующие свойства Исмижена- созревание дендритных клеток, которые специфически стимулируют Т- и В-клетки (лимфоциты) ; секреция специфического иммуноглобулина А(IgA); активация механизма действия гранулоцитов; В исследовании оценивались клинические симптомы патологии по балльной системе: 2 балла соответствовали ярко выраженным симптомам заболевания; 1 балл – умеренно выраженным; 0 баллов – отсутствию симптомов. Оценены биохимические показатели сыворотки крови: церулоплазмин (метод Равина), малоновый диальдегид (методика С.Г. Конюховой и соавторов), активность каталазы (реакция взаимодействия перекиси водорода с солями молибдата аммония), оксид азота (по нитратам сыворотки крови). Проведено исследование показателей врожденного и адаптивного иммунитета методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Cytomics FC 500 (США) и цитокинов (интерлейкина-18, интерлейкина-4 и γ -интерферона) иммуноферментным анализом тест- системами «Вектор БЕСТ» (Россия). Статистическая обработка материала исследования осуществлялась с

применением программы «Statistica 6.0». Для статистической обработки результатов проведен сравнительный анализ с использованием парного и непарного критерия t-Стьюдента и χ^2 - квадрата.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты анализа исследований показали достоверные отличия динамики клинических симптомов заболевания у детей, которые получали комплексную терапию с иммунокорректором, в сравнении с пациентами, получавшими только симптоматическую терапию: у детей II группы кашель при выписке из стационара сохранялся у 15% пациентов (табл.). После проведенной комплексной терапии нивелировались такие ведущие клинические симптомы, как кашель, сухие свистящие хрипы, коробочный оттенок перкуторного звука.

Выраженность клинических симптомов рецидивирующего обструктивного бронхита у детей, получавших иммуномодулятор

Симптомы	I группа (стандартная терапия + бактериальный лизат (исмижен))		II группа (стандартная терапия)	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
Кашель	40/40 (100%) 1,07±0,05 балла	0/40(0%) 0 баллов*	40/40 (100%) 1,03±0,64 балла	6/40 (15%)# 0,15±0,044 балла*#
Коробочный оттенок перкуторного звука	30/40 (75%) 0,81±0,048 балла	0/40 (0%) 0 баллов*	28/40 (70%) 0,74±0,053 баллов	0/40 (0%) 0 баллов*
Сухие свистящие	40/40 (100%)	0/40 (0%)	40/40	0/40 (0%)

хрипы	1,89± 0,038 балла	0 баллов*	(100%) 1,92±0,034 балла	0 баллов*
-------	----------------------	--------------	-------------------------------	--------------

Примечание: * – выявлены достоверные отличия от показателей до терапии (p<0,05);

– выявлены достоверные отличия от показателей I группы после терапии (p<0,05).

Данный показатель нормализовался после терапии (отсутствие отклонений от нормы в I группе), что свидетельствует о положительном влиянии препарата на симптомы ецидивирующей бронхообструкции. В группе детей без использования ммуномодулятора у 15% пациентов сохранялось легкое снижение данного показателя после проведенной терапии. Антиоксидантный фармакологический эффект азоксимера бромиды оценивался по биохимическим показателям церулоплазмину и каталазы крови. Влияние препарата на механизмы свободнорадикальных процессов анализировалось по показателям малонового диальдегида. Дезинтоксикационный фармакологический эффект препарата оценен по изменениям показателя оксида азота в сыворотке крови. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у детей до терапии содержание церулоплазмину и активность каталазы в сыворотке крови составили 15,9±0,8 мг% и 0,8±0,1 мккатал/л соответственно у детей I группы и 16,3±0,6 мг% и 0,7±0,2 мккатал/л у детей II группы, что ниже, чем у детей контрольной группы (22,8±0,8 мг% и 12,2±0,2 мккатал/л). Напротив, у пациентов с рецидивирующим бронхитом в период обострения отмечались более высокие значения малонового диальдегида в сыворотке крови детей как I, так и II группы, чем у здоровых детей: 3,5±0,9 мкмоль/л. Показатель оксида азота до терапии имел высокие значения в обеих группах (6,1±0,16 и 6,3±0,22 соответственно) по сравнению с контрольной группой. После проведенной терапии содержание церулоплазмину и активность каталазы в сыворотке крови составили 20,9±0,9 мг% и 1,6±0,3 мккатал/л.

Необходимо отметить, что показатели детей группы сравнения были достоверно ниже таковых у пациентов исследуемой группы: $17,9 \pm 0,7$ мг% и $0,9 \pm 0,1$ мккатал/л соответственно ($p < 0,05$). Содержание малонового диальдегида снижалось после проведенной терапии в обеих группах ($3,7 \pm 0,4$ мг% и $5,1 \pm 0,6$ мккатал/л соответственно), однако наиболее эффективно – у детей исследуемой группы. Аналогичная динамика наблюдалась в отношении нитритов сыворотки крови. До терапии содержание оксида азота составило в обеих группах $6,1 \pm 0,16$ и $6,3 \pm 0,22$ соответственно, после лечения показатель достоверно снизился в I группе пациентов, во II группе имелась лишь тенденция к снижению. Представленные результаты свидетельствуют о снижении показателей интоксикации и повышении резервных возможностей антиоксидантной системы после проведенной терапии с применением иммуномодулятора.

В проведенном нами исследовании проанализированы показатели врожденного и адаптивного иммунитета у детей с рецидивирующим бронхитом при различных видах терапии. Данное исследование выявило в обеих группах сниженные значения данных показателей по сравнению с возрастной нормой у детей. Проведенные исследования констатируют факт ограниченных резервных возможностей иммунной системы у часто болеющих инфекционными заболеваниями детей, следствием чего является развитие бронхиальной обструкции. В исследовании мы отмечаем повышение цитотоксических лимфоцитов (CD8) при обострении ($27,04 \pm 0,79\%$ в I группе, $26,92 \pm 0,68$ во II группе), что является логичным для уничтожения инфекционного фактора при бронхообструктивной патологии. Количество T-лимфоцитов (CD3+) и (CD4+) до терапии составило $1,64 \pm 1,77\%$ и $31,59 \pm 0,67\%$ соответственно в I группе и $71,18 \pm 1,06\%$ и $31,02 \pm 0,74\%$ во II группе. Показатель гуморального иммунитета (CD19+) также имел тенденцию к снижению до терапии данной патологии. В I группе он составил $12,01 \pm 1,09\%$, во II группе – $1,91 \pm 0,93\%$. Показатель аллергической настроенности организма (IgE общий) составил до терапии в обеих группах $193,22 \pm 0,56$ IU/ml и $189,13 \pm 0,72$ IU/ml соответственно. (CD56+)

составили в группе детей с иммуномодулятором $8,64 \pm 0,83\%$, в группе без его применения – $,62 \pm 0,61\%$. При лечении азоксимером бромидом отмечалось изменение показателей как Т-летучного звена иммунитета, так и В-клеточного звена иммунитета. Общее количество Т-имфоцитов (CD3+) и (CD4+) увеличивалось после проведенной терапии бронхообструктивного синдрома и составило $74,99 \pm 1,33\%$ и $39,66 \pm 1,35\%$ соответственно в I группе, что достоверно выше по сравнению со значениями во II группе ($72,19 \pm 1,03\%$ и $32,36 \pm 1,18\%$ соответственно) ($p < 0,05$). Отмечается также достоверное уменьшение количества CD8+ цитотоксических лимфоцитов ($18,73 \pm 1,13\%$ в I группе). Во II группе показатель CD8+ составил $25,15 \pm 0,81\%$. Как следствие этого индекс соотношения Т-хелперов к Т-цитотоксическим лимфоцитам увеличивается после лечения (CD4/CD8). При анализе гуморального иммунитета также отмечались достоверные изменения. После проведенной терапии с применением азоксимера бромида содержание CD19+ достоверно повышалось в I группе ($17,07 \pm 0,54\%$), во II группе составило $12,87 \pm 0,32\%$, а общий IgE снизился в обеих группах детей ($85,27 \pm 0,83$ IU/ml в I группе, $109,12 \pm 0,17$ во II группе). Исследование выявило влияние иммунокорректора на содержание натуральных киллеров (CD56), показатели которых логично повышались при применении иммуномодулятора ($12,88 \pm 0,56\%$). В группе сравнения этот показатель практически не изменялся ($8,28 \pm 0,26\%$). Анализ концентрации интерлейкина-4 в сыворотке крови детей с бронхообструктивным синдромом при поступлении в стационар показал его повышение по сравнению с группой здоровых детей. Комплексное лечение с азоксимером бромидом способствовало достоверному снижению содержания интерлейкина-4 ($p < 0,05$) и нормализации этого показателя у детей. У детей, получавших только стандартную терапию, показатель IL-4 при поступлении в стационар также превышал нормальные значения, однако после стандартной терапии не отмечалось достоверного снижения содержания провоспалительного цитокина в сыворотке крови. Концентрация

противовоспалительного цитокина – γ -интерферона – в сыворотке крови детей, получавших иммуномодулятор в начале терапии, была ниже соответствующего показателя у здоровых детей. Терапия с применением иммуномодулятора способствовала увеличению содержания γ -интерферона в сыворотке крови детей ($p < 0,05$). В группе детей, не получавших иммуномодулятор при поступлении, также отмечены низкие значения IFN γ в сыворотке крови. Проведенная симптоматическая терапия не способствовала достоверному повышению содержания представленного противовоспалительного цитокина в сыворотке крови детей.

Полученные в нашем исследовании высокие показатели IL-4 являются закономерным следствием повышения активности Т-лимфоцитов-хелперов при рецидивирующем воспалении бронхов. Следствием повышения уровня провоспалительного IL-4 в сыворотке крови детей при рецидивирующем воспалении бронхов явилась индукция синтеза В-клетками IgE. Наши исследования позволяют сделать заключение о возможности влияния бактериальной лизаты на механизмы синтеза провоспалительных цитокинов, в частности IL-4. Препарат вызывал снижение содержания данного цитокина у пациентов, что способствовало эффективному купированию воспаления в бронхах.

Выводы: Таким образом, использование иммунокорректора в составе комплексной противовоспалительной терапии рецидивирующего обструктивного бронхита у детей с преимущественно инфекционными факторами обострения заболевания способствовало положительной клинической динамике, положительно повлияло на показатели активности антиоксидантной системы и интоксикации организма, оптимизировало некоторые показатели врожденного, адаптивного иммунитета, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Доказанная эффективность применения бактериальной лизаты позволяет рекомендовать данный иммуномодулятор для применения в комплексной терапии рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей и разработать

персонализированный подход для проведения адекватного противовоспалительного лечения данной патологии на основе анализа изученных показателей.

Список литературы

1. Cai C., Zhou J., Sun X., Sun T., Xie W., Cui J. Integrated modeling and analysis of intracellular and intercellular mechanisms in shaping the interferon response to viral infection. *PLoS One*. 2017. 12 (10). DOI: 10.1371/journal.pone.0186105.
2. Gonzales-van Horn S.R., Farrar J.D. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. *Leukoc Biol*. 2015. V. 98(2). P. 185-194.
3. Герасимова Н.Г., Кругляков П.П., Балашов В.П. Морфофункциональные изменения миокарда при адаптации к стрессу // *Морфология*. 2009. Т. 136. № 4. 38а с.
4. Черышев В.А., Черышева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления // *Медицинская иммунология*. 2011. Т. 13 (6). С. 557-568.
5. Мизерницкий Ю. Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия при острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста // *Практическая медицина*. 2014. №9 (85). С. 82–89.
6. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Катосова Л. К. Персистирующая вирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2011. №2 (25). С. 6–11.
7. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // *Иммунология*. 2010. № 4. С. 196-203.
8. Nguyen T.H., Casale T.V. Immunomodulation for treatment of allergic disease. *Immunol. Rev*. 2011. V. 242(1). P. 258-271.
9. Оспельникова Т.П., Зарембо Н.В., Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Осипова Г.Л., Михайлова Н.А. Интерфероновый статус в оценке терапии бронхиальной астмы