

Результаты. Определен аллерген-специфический IgE профиль сенсibilизации пациентов с респираторной аллергией, которые позитивно отреагировали на 51 компонент из 112 в составе ISAC. Моно-сенсibilизация к одному пыльцевому компоненту выявлена у 4.7% больных; к двум аллергенам – у 16.6%, к трем – у 14.3%. Позитивные значения к 5–10 компонентам обнаружались у 33% больных. Более 28% пациентов позитивно реагировали на 11–17 компонентов. Максимальное число аллергенов профиля сенсibilизации было 17. Сенсibilизация к главному компоненту травы тимфеевки rPhl p 1 ассоциировалась с IgE к главному аллергену бермудской травы nCup d 1. Среди аллергенных молекул пыльцы сорняков всей панели ISAC, сенсibilизация к мажорному компоненту солянки nSal k 1 встречалась наиболее часто (23/42; 54,8%), за ней следовали мажорные молекулы полыни nArt v 1 (9/42; 21,4%) и подорожника rPla l 1 (5/42; 11,9%). Нами у жителей Узбекистана определены 8 различных паттернов сенсibilизации: единичная истинная сенсibilизация к молекулам трав, деревьев или сорняков, а также их комбинации: трав и деревьев; трав и сорняков; сорняков и деревьев; совместная сенсibilизация к пыльце

трав, сорняков и деревьев. Дополнительно к данным паттернам, был выделен паттерн сенсibilизации к перекрестно-реактивным молекулам пыльцы, относящимся к семействам белков профилины и неспецифическим белкам. Использование данного метода позволяет определять молекулярный спектр сенсibilизации с идентификацией истинного фактора сенсibilизации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Valenta R, Lidholm J, Niederberger V, Hayek B, Kraft D, et al. (1999) The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT). *Clin Exp Allergy* 29: 896-904.
2. 2 Canonica GW, Anotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, et al. (2013) A WAO – ARIA – GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 6: 17.
3. 3 Vieths S, Bieber T (2013) [Personalised medicine for the diagnosis and treatment of allergic diseases]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56: 1531-1537.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Калинина Е.П.

Барабаш Е.Ю., Гвозденко Т.А.

Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения

Адрес для корреспонденции:
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73 г

PATHOGENETIC USE OF PELOID THERAPY IN PATIENTS WITH PARTIALLY CONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA

Kalinina E.P.

Barabash E.U., Gvozdenko T.A.

Vladivostok Branch of the «Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration» – Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 690105, Vladivostok, Russian Federation.

Введение. Достижение контроля над БА является общепринятым требованием на сегодняшний день. Однако данные отечественных и международных исследований свидетельствуют о низком проценте контролируемого течения БА [1, 2, 3, 4, 5].

Современное базисное фармакологическое лечение, назначаемое с учетом механизмов патогенеза, приводит к ряду побочных эффектов. В то же время

известно, что методы немедикаментозного восстановительного лечения согласно целому ряду клинических исследований весьма эффективны при терапии БА [6,7,8]. Актуальным можно считать изучение возможности применения немедикаментозного метода – пелоидотерапии, и использование базисной терапии для повышения эффективности лечения при данном заболевании.

Цель исследования состояла в изучении влияния пелоидотерапии на снижение дисбаланса между Th1- и Th2- зависимыми цитокинами у больных с частично контролируемой БА.

Материалы и методы. Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации (2013). Под наблюдением на условиях добровольного информированного согласия находилось 125 больных с частично контролируемой БА, в возрасте от 22 до 48 лет (средний возраст 36 (30; 44)), получавших восстановительное лечение в клинике НИИ МКВЛ. Среди обследованных пациентов было 75 женщин (средний возраст 39 (31;46) лет) и 50 мужчин (средний возраст 35 (27,5;41) лет). Диагноз выставлялся в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы пересмотра 2018 года [9]. В группу контроля вошли 17 условно здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с группами наблюдения, некурящих.

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови (TNF- α , IL-4, IFN- γ) определяли методом проточной цитометрии на аппарате BD FACS Canto II (USA) с помощью тест-системы этой компании. Данные обрабатывали с использованием программы FCAP Аггау 3,0. Индекс INF- γ стимулированный /INF- γ базальный (INF- γ с/INF- γ б) использовали для оценки функциональных способностей интерферон-продуцирующих клеток. Исследовали соотношение IL-4 к базальному INF- γ (IL-4/INF- γ б) для оценки доминирующего влияния Th2 клеток.

Обследуемые пациенты с БА методом рандомизации были разделены на четыре группы. Пациенты 1-й группы (33 человека) получали базисную терапию – ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низких дозах, пациенты 2-ой группы (30 человек) – монтелукаст натрия 10 мг на ночь. Третью группу составили 31 человек с БА, получавшие ИГКС и монтелукаст натрия. Четвертая группа (31 человек) получала комплексное лечение – ИГКС, монтелукаст натрия и электрофорез грязевого отжима на область легких. При проведении электрофореза использовался неразведенный грязевой отжим Мелководненской грязи по ранее разработанной методике [10].

Статистическую обработку количественных данных проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., США) и Excel (MicrosoftOffice 2016). Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Сравнение в группах проводили с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и Вилкоксона. Использовалась поправка Бонферрони. Анализ связей различных показателей проводили с помощью парной корреляции по Пирсону.

Связь считалась сильной при $r = 0,7-0,9$, средней – при $r = 0,41-0,69$, и слабой – при $r = 0,4$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В результате исследования у всех пациентов с БА до лечения было выявлено повышение уровня IL-4 в 2,2 раза, снижение INF- γ , как базального, так и стимулированного (в 2,8 и 7,4 соответственно) ($p < 0,001$). В значениях индекса INF- γ с/INF- γ б было отмечено статистически значимое уменьшение ($p < 0,01$), что свидетельствует о снижении резервных возможностей иммунокомпетентных клеток у пациентов с БА. Высокие концентрации IL-4, участника Th2 пути иммунного реагирования, над низким уровнем базального INF- γ особенно четко определяются при анализе соотношения IL-4/ INF- γ б. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с частично контролируемой БА данный индекс был повышен в 6,4 раза и подтверждал угнетение Th1 типа иммунного реагирования.

Анализ провоспалительного цитокина TNF- α у пациентов с БА во всех группах показал достоверно значимое увеличение по сравнению со здоровыми добровольцами (107,4(99,8; 109,8) пг/мл против 47,2(45,2; 49,4) пг/мл, $p < 0,05$). *Статистически значимых отличий между группами не обнаружено.* К ключевым цитокинам, вовлеченным в регуляцию дифференцировки Th-субпопуляций относят IFN- γ и TNF- α , что позволяет рассматривать их в качестве иммунорегуляторов, способных контролировать клональную экспансию и эффекторные функции Th клеток и влиять на функциональную дифференцировку наивных CD4 T-клеток. Известно, что TNF- α участвует не только в защитных реакциях, но и является одним из ведущих медиаторов деструкции тканей, поэтому увеличение его количества у больных с БА может быть связано с активацией патологического метаболизма и ремоделированием дыхательных путей.

Анализ эффективности лечения больных БА показал положительную динамику цитокинового статуса после проведенного курса лечения во всех сравниваемых группах, но с разной степенью выраженности.

У пациентов 1-й группы получавших лечение ИГКС, отмечено снижение провоспалительного цитокина IL-4 в 1,7 раза ($p < 0,001$). Отмечена динамика TNF- α – показатель снизился до значений 74,6 (74,1;78) пг/мл, но достоверно значимо отличался от значений условно здоровых лиц. Индекс IL-4 / INF- γ б после лечения в данной группе снизился до 25,6, но не достиг показателей нормы, что отражает клональную активацию Th2 – клеток и ограничивает достижение контроля над симптомами БА. Значения индекса INF- γ с/INF- γ б после лечения оставались без изменений.

У пациентов 2-й группы, получавших монтелукаст натрия показатели INF- γ стимулированного, индекса

INF- γ c/INF- γ b не достигли значений здоровых лиц. После курса проведенной терапии монтелукастом натрия соотношение IL-4/INF- γ b составило 31,7 и достоверно значимо отличалось от здоровых, что указывало об отсутствии влияния антилейкотриеновой терапии на баланс Th1/Th2 – клеток.

В 3-й группе у пациентов, получавших ИГКС и монтелукаст натрия, выявлено статистически значимое уменьшение – IL-4 в 1,4 раза ($p < 0,0001$). При этом концентрация IL-4 оставалась выше показателей здоровых лиц ($p < 0,001$). Это свидетельствует о недостаточном действии медикаментозной терапии ИГКС и монтелукаста натрия на уровень данного провоспалительного цитокина. Повышение стимулированного INF- γ в 1,8 раза, индекса INF- γ c/INF- γ b в 1,4 раза, что свидетельствовало об увеличении резервных возможностей иммунокомпетентных клеток, но значения данного цитокина и соотношение INF- γ c/INF- γ b не достигали показателей здоровых лиц. После проведенного лечения ИГКС в комбинации с монтелукастом натрия индекс IL-4/INF- γ b уменьшился до 22,5, но по-прежнему статистически значимо отличался от показателей здоровых лиц. Это подтверждало сохраняющийся дисбаланс в системе субпопуляций Th1/Th2-лимфоцитов.

В 4-й группе у пациентов, получающих комплексное медикаментозное и физиолечение, уменьшился уровень провоспалительного цитокина IL-4 в 1,4 раза ($p < 0,05$), что подтверждало дифференцировку наивных CD4 Т-клеток в сторону Th1-пути. Уровень базального INF- γ после лечения повысился в 3,5 раза, по сравнению с таковым до лечения ($p < 0,0001$). Повышение в 4,9 раза также было отмечено для стимулированного интерферона ($p < 0,0001$), в 2,5 раза для индекса INF- γ c/INF- γ b ($p < 0,0001$). Данный факт свидетельствует о повышении резервных возможностей и функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Анализ парных корреляций показал, что между цитокинами имеют место разнонаправленные взаимосвязи различной интенсивности. Так, после проведенного комплексного лечения с использованием пелоидотерапии положительные взаимосвязи регистрировались между IL-4 и TNF- α ($r = 0,62$, $p < 0,05$) и отрицательные между IL-4 и показателем базального INF- γ ($r = -0,73$, $p < 0,0001$). Индекс IL-4/INF- γ b в 4-й группе на фоне использования пелоидотерапии увеличился до 7 и достиг значений здоровых лиц. Полученные результаты подтверждают выравнивание цитокинового дисбаланса на фоне проведенного лечения, а также свидетельствуют о нормализации интерферонового статуса.

Полученные результаты свидетельствуют, что комплексное лечение у пациентов с частично контро-

лируемой БА (медикаментозное и пелоидотерапия) является патогенетически обоснованным. Данный метод лечения выравнивает дисбаланс в системе цитокинов, способствует изменению соотношения оппозиционных цитокинов – IL-4, INF- γ , а также повышает резервные возможности иммунокомпетентных клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ненашева Н.М. Проблемы и возможные пути оптимизации контроля бронхиальной астмы у взрослых пациентов: развитие концепции поддерживающей и симптоматической терапии одним ингалятором // Практическая пульмонология – 2015 – № 3 – С.2-11.
2. Жестков А.В., Нагаткин Д.А. Проблемы контроля бронхиальной астмы в первичном звене здравоохранения Самарской области // Вестник современной клинической медицины – 2014 – № 7(2) – С.15-18.
3. Ушакова Д.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология бронхиальной астмы // Терапия – 2018 – № 2 – С.90-95.
4. Ahmed A. E., AL-Jahdali H., AL-Harbi A., Khan M. et al. Factors associated with poor asthma control among asthmatic patient visiting emergency department // The Clinical Respiratory Journal – 2014 – Volume 8 – N 4 – P. 431-436.
5. Franzese C. Management of acute asthma exacerbations // International Forum of Allergy & Rhinology – 2015 – Volume 5 – N S1 – P. 51-56.
6. Зарипова Т.Н., Симагаева Н.Н., Антипова И.И., Аничкина О.А., Шахова С.С., Юрьева Н.М., Кузьменко Д.И. Пелоидотерапия и магнитное поле в комплексном лечении больных бронхиальной астмой с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта // Бюллетень сибирской медицины – 2010 – № 6 – С.122-128.
7. Ящук А.В., Ежов С.Н., Гвозденко Т.А. Роль кинезотерапии в комплексной реабилитации детей с бронхиальной астмой // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2013. – № 1(51) – С.43-44.
8. Маньшина Н.В. Санаторно-курортное лечение больных бронхиальной астмой // Медицинский совет – 2008 – № 5-6 – С.66-70.
9. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2018. URL: <http://www.ginasthma.org>.
10. Пелоидотерапия больных бронхиальной астмой с сопутствующей патологией: коллект. монография / И.И. Антипова, Т.Н. Зарипова, Н.Н. Симагаева, М.А. Синягина, И.Н. Смирнова, С.С. Шахова, Н.Н.Юрьева / под ред. д.м.н., проф. Т.Н. Зариповой. – Томск: STT, 2012.-244с.