

# ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С СИНДРОМОМ ВТОРИЧНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Чурюкина Э.В.<sup>1</sup>, Дударева М.В.<sup>1</sup>, Еремеева И.К.<sup>2</sup>, Ханова Е.А.<sup>2</sup>, Синельник Е.А.<sup>2</sup>, Негода Е.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup> ГБУ «Областная клиническая больница № 2», г. Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup> ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Россия

Адрес для корреспонденции:

Чурюкина Элла Витальевна +7(918)5531877, E-mail: echuryukina@mail.ru

## OPTIMIZATION OF THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA PHENOTYPE WITH SECONDARY IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME

Churyukina E.V.<sup>1</sup>, Dudareva M.V.<sup>1</sup>, Eremeeva I.K.<sup>2</sup>, Khanova E.A.<sup>2</sup>, Sinelnik E.A.<sup>2</sup>, Negoda E.G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

<sup>3</sup> Regional Children's Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

**Целью** лечения больных бронхиальной астмой (БА) в настоящее время является достижение и поддержание контроля в течение длительного времени и минимизация рисков будущих обострений астмы, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов проводимой лекарственной терапии [1,2]. Однако, одной из особенностью течения аллергопатологии в современных условиях, в том числе БА, является, нередко сочетание аллергии и синдрома вторичной иммунной недостаточности (ВИН) [3,4], что характеризуется обратимыми нарушениями функционирования иммунной системы, её адаптационных механизмов и других функций, значительно осложняющих клиническую картину заболевания [3-5]. ВИН способствует генерализации сопутствующих воспалительных очагов инфекции, развитию осложнений, торпидности к традиционным методам лечения, ухудшению достижения контроля заболевания, инвалидизации и росту летальности [3,4,6]. Недостаточная эффективность стандартной терапии и наличие клинических и лабораторных признаков ВИН у больных страдающих БА, делают необходимым оптимизацию лечения [3,5], в том числе, включение в комплексную терапию иммуностропных препаратов [3,4,6]. Целью исследования явилась оценка эффективности оптимизации лечения фенотипа БА с синдромом ВИН в сочетании с иммунокорректирующей терапией. Для этого, был проведен анализ наблюдения и лечения пациентов с БА (70 больных) с сопутствующим ВИН, получающих стандартное (базисную и симптоматическую терапию – 35 больных) и оптимизированное лечение (стандартная терапия и иммуномодулятор бестим [4] – 35 больных). Бестим представляет собой дипептид  $\gamma$ -Glu-Trp, полученный методом химического синтеза и очищенный

до гомогенности с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии [7]. Иммунокоррекция бестимом заключалась в проведении курса 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 (35 больных) [4,7]. В качестве контрольной группы представлены больные БА без признаков ВИН (35 пациентов). Всем пациентам проводилась спирометрия, согласно существующим стандартам и разработанным нами алгоритмом инструментальной верификации диагноза бронхиальной астмы [8], с исследованием объема форсированного выдоха (ОФВ1), жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в виде процента от должных величин; с использованием аппарата «SPIROSFT-3000» (FunudaDenshCo., Ltd. Japan). Результаты оценивали по динамике клинико-функционального, аллергологического, иммунологического обследования. В работе был использован комплекс иммунологических методов, характеризующих состояние основных звеньев иммунной системы. Оценка иммунного статуса проводилась согласно методическим рекомендациям [9]. Математическую обработку полученных данных проводили на ПК Microsoft Windows XP professional, используя программу Microsoft Excel, Open. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Анализируя полученные результаты обследования и лечения больных, выяснили, что течение заболевания у исследуемого контингента больных БА с сопутствующим синдромом ВИН 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) [4,8], что вынуждало увеличивать объем базисной терапии в период обострения ( $2,65 \pm 0,15$  раз в год) – и в целом говорит о неконтролируемом течении заболевания [4,6,10]. Кроме того, у данного контингента больных исходно отмечались частые ОРВИ ( $9,85 \pm 2,85$ , в год), с продолжительным бронхообструктивным синдромом ( $9,82 \pm 1,73$ , дни), наличие сопутствующих воспалительных заболеваний (100%), дисбактериоза кишечника (15,9%); имелась отчетливая связь обострений БА с обострением хронических сопутствующих воспалительных заболеваний [4,6,10,11]. Различия в клинической картине было обусловлено существенными изменениями в иммунном статусе пациентов БА с ВИН. Было выявлено, что у больных БА с ВИН имеют место гетерогенные нарушения иммунной системы, которые затрагивают основные звенья иммуногенеза: угнетение клеточного ( $CD_3^+$ %,  $52,8 \pm 2,2$ ; в сравнении с контролем  $72,6 \pm 3,9$ ;  $CD_4^+$  %,  $32,7 \pm 1,8$ ; –  $40,5 \pm 2,8$ ;  $CD_8^+$ %,  $26,6 \pm 1,7$ : –  $22,0 \pm 2,1$ ;  $CD_{16}^+$ %,  $8,65 \pm 1,10$ ; –  $12,4 \pm 2,1$ ) и фагоцитарного (К стим.  $1,48 \pm 0,21$ ; контроль  $1,91 \pm 0,28$ ) звеньев на фоне активации гуморального звена ( $CD20^+$  %,  $10,78 \pm 1,39$ ; –  $8,32 \pm 0,76$ ; IgG г/л,  $13,28 \pm 3,67$ ; –  $11,60 \pm 3,25$ ; ЦИК у.е.,  $129,2 \pm 21,7$ ; –  $59,20 \pm 10,4$ ; IgE общ, нг/л,  $287,4 \pm 63,2$ ; –  $147,2 \pm 12,4$ ) иммунной системы [4]. Анализ полученных данных свидетельствует, в частности, о нарушениях функциональной активности системы опсонофагоцитоза, обеспечивающей противомикробную защиту у больных БА с клиническими проявлениями ВИН [4,10]. Данные нарушения могут быть обусловлены взаимодействием клеток моноцитарно-макрофагальной системы с аллергеном, IgE- и IgG-содержащими иммунными комплексами, инфекционными агентами [11], чем вероятно и объясняются большой процент сопутствующих слизисто-гнойных бронхитов и высокий цитоз в секретах бронхов, у значительного числа больных с данным фенотипом БА (БА+ВИН).

После лечения, у больных контрольной группы применение стандартной базисной терапии не изменило частоту и тяжесть интеркуррентных инфекций и, даже, отмечалась отрицательная динамика инфекционного синдрома (БА ( $n=35$ )  $10,17 \pm 1,54$ ; БА+ВИН ( $n=70$ )  $6,04 \pm 0,76$ ) [4,10]. Это находило свое отражение в изменении параметров иммунного статуса исследуемых пациентов, получивших оптимизированное лечение бестимом. Позитивные изменения параметров иммунного статуса заключались в восстановлении Т-клеточного звена иммунной системы у больных БА с ВИН за счет усиления процессов дифференцировки с преобладанием зрелых форм ( $CD_3^+$ , %  $66,8 \pm 2,9$ ; контроль  $50,7 \pm 3,1$ ) [4]. В то время как динамические изменения показателей клеточного звена иммунной системы контрольной группы больных БА за 12 меся-

цев наблюдения характеризовались 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 [4].

Динамика показателей гуморального звена у больных, получивших курс оптимизации бестимом ( $CD20^+$ , %:  $9,11 \pm 0,39$ ; контроль –  $12,01 \pm 0,36$ ; IgG, г/л  $11,96 \pm 3,14$  –  $13,87 \pm 3,26$ ; ЦИК, у.е.  $76,4 \pm 10,8$ ;  $132,6 \pm 30,6$  – соответственно) [4] в сочетании с выявленным усилением функциональной активности фагоцитирующих клеток (К стим.  $1,95 \pm 0,22$ ; контроль  $1,44 \pm 0,29$ ) [4], позволяющая считать бестим также иммунокорректором и в отношении фагоцитарного звена иммунной системы – дали основание считать, что эффектом проведенной иммунокоррекции бестимом является также активация мукозального иммунитета [4,7].

Сравнительный анализ динамики цитокинового статуса у исследуемых больных обнаружил общее для всех групп снижение повышенных фоновых значений ИЛ-2, ИЛ-4,  $INF\gamma$  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 БА отмечалось снижение концентрации  $INF\gamma$  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 [4]. Аналогичные изменения отмечались и в цитокиновом спектре назальных смывов. Во второй группе, получивших бестим прослеживалась тенденция прироста уровня ИЛ-2 в назальных смывах (в 1,7 раз), в сыворотке крови (в 1,2 раза), тенденция нормализации уровня  $INF\gamma$  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 [4].

Таким образом, сравнительный анализ результатов проведенной терапии в исследуемых группах показал, что у пациентов контрольной группы с клиническими проявлениями ВИН, не получавших иммунокоррекцию, несмотря на адекватную терапию и постоянный мониторинг состояния – отмечалась лишь тенденция к улучшению контроля заболевания. В то время как курсы медикаментозной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении больных БА с сопутствующим синдромом ВИН, создавая условия для лучшего контроля заболевания, способствовали позитивной динамике течения болезни [3-6,10]. Эффектом проведенной иммунокоррекции бестимом на фоне комплексной базисной терапии больных 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- $\gamma$ , достоверное снижение общего IgE, активация местного иммунитета. То есть, включение иммуномодулятора бестим в комплексную стандартную противовоспалительную и бронхолитическую терапию больных БА с ВИН оказало нормализующее влияние на измененные параметры показателей иммунного статуса, что подтвердило его иммуномодулирующее свойство, было безопасно и клинически эффективно [4,7]. Это дает возможность утверждать, что больным БА с частыми эпизодами острых инфекций (более 10 раз в год), возможно применение бестима. При этом бестим может рекомендоваться при состояниях, связанных со снижением функциональной активности Т-хелперов первого типа.

**Заключение.** Представленные, в настоящем исследовании, данные позволяют сделать вывод о целесообразности включения иммуномодулятора бестим в комплексную стандартную терапию больных БА с сопутствующим синдромом ВИН, что оправдано, безопасно, клинически эффективно, приводит к нормализации измененных параметров иммунного статуса, коррекции вторичного иммунодефицита; позволяет, снизив частоту интеркуррентных инфекций, повысить эффективность базисной терапии, улучшить контроль над течением заболевания.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 (<http://ginasthma.org>)
2. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.- 304 с.
3. Лусс Л.В. Синдром вторичной иммунной недостаточности у больных с аллергическими заболеваниями и методы ее коррекции. //Лечащий врач. – 2000. – №4 – С. 34-39.
4. Чурюкина Э.В. Эффективность иммуномодуляторов в комплексном лечении больных тяжелой гормонозависимой бронхиальной астмой // диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // ГОУВПО «Ростовский государственный медицинский университет». Ростов-на-Дону, 2007.
5. Chung K., Bel E.H., Wenzel S.E. Difficult-to-Treat Severe Asthma European Respiratory Society Monograph. 2011. Vol. 51. 310 p.
6. Сизякина Л.П., Чурюкина Э.В., Семенова Н.И., Ягубян Р.С. Особенности аллергенспецифической иммунотерапии у иммунокомпрометированных больных с поллинозом // Доктор.Ру. 2014. № 5 (93). С. 13-17.
7. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. – Спб: Фолиант, 2018. – 512 с.
8. Чурюкина Э.В., Никанорова М.В. Диагностический алгоритм спирометрической верификации диагноза бронхиальной астмы // Аллергология и иммунология. 2016. Т.17. № 2. С. 131-132.
9. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. // Методические рекомендации по оценке иммунного статуса. – М., 1984. – С.55.
10. Чурюкина Э.В., Ващенко Т.Б., Сизякина Л.П. Оценка эффективности и безопасности ронколейкина в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения. // Terra Medica Nova. 2004. № 4 (36). С. 18.
11. Green R.M., Custovic A., Sanderson G. et al. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study // BMJ. 2002. Vol. 324. P. 763.