

Состояние иммунной системы у детей с бронхиальной астмой, находящихся на этапе санаторно-курортной реабилитации

Н. Н. КАЛАДЗЕ, А. И. ЕЗЕРНИЦКАЯ, М. Л. БАБАК

ФГАОУ ВО Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь, Республика Крым, Россия

У 36 детей с бронхиальной астмой, прибывших на санаторно-курортное лечение, было выявлено снижение уровней α -ИФН на 6,8% ($p > 0,05$) по сравнению с контрольной группой, γ -ИФН — на 37,7% ($p < 0,05$), относительного количества CD8+ лимфоцитов — на 12,26% ($p < 0,001$), повышение относительного количества CD4+ лимфоцитов — на 3,9% и CD95+ лимфоцитов — на 49,73% ($p < 0,01$), уровней IgE в 4,1 раза ($p < 0,001$) и ИЛ-4 — на 30%.

После применения препарата $\alpha 2b$ -интерферона, содержащего также антиоксиданты витамины E и C — ВИФЕРОН®, в процессе санаторно-курортного лечения отмечалось повышение уровней α -ИФН на 74,7% ($p < 0,01$) по сравнению с исходным уровнем, γ -ИФН — в 2,1 раза ($p < 0,001$), относительного количества CD8+ лимфоцитов — на 12,26% ($p < 0,001$) и достоверное снижение относительного количества CD4+ лимфоцитов — на 4,8% ($p < 0,05$) и CD95+ лимфоцитов — на 23,84% ($p < 0,01$), уровней IgE — на 28,1% ($p < 0,01$) и ИЛ-4 — в 2,3 раза.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, иммунитет, $\alpha 2b$ -интерферон, санаторно-курортное лечение

The State of the Immune System in Children with Bronchial Asthma who are at the Stage of Balneological Rehabilitation

N. N. Kaladze, A. I. Ezernitskaya, M. L. Babak

Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

Decrease in α -interferon (IFN- α) levels by 6.8% ($p > 0.05$) compared to the control group, IFN- γ by 37.7% ($p < 0.05$), relative quantity of CD8 + lymphocytes — by 12.26% ($p < 0.001$) and an increase in the relative amount of CD4 + lymphocytes by 3.9% and CD95 + lymphocytes by 49.73% ($p < 0.01$), IgE levels 4.1 — fold ($p < 0.001$) and IL-4 — on 30% it was revealed in 36 children with bronchial asthma, who came to sanatorium-and-spa treatment.

An increase in IFN- α levels by 74.7% ($p < 0.01$) compared with baseline, IFN- γ 2.1 — fold ($p < 0.001$), relative CD8 + lymphocyte count — by 12.26% ($p < 0.001$) and a significant decrease in the relative amount of CD4 + lymphocytes — by 4.8% ($p < 0.05$) and CD95 + lymphocytes — by 23.84% ($p < 0.01$), IgE levels by 28.1% ($p < 0.01$) and IL-4 — 2.3 times observed after the using a drug containing $\alpha 2b$ -interferon and antioxidants vitamins E and C — VIFERON® in the process of balneological treatment.

Keywords: bronchial asthma, children, immunity, $\alpha 2b$ -interferon, balneological treatment

Для цитирования: Н. Н. Каладзе, А. И. Езерницкая, М. Л. Бабак. Состояние иммунной системы у детей с бронхиальной астмой, находящихся на этапе санаторно-курортной реабилитации. Детские инфекции. 2018; 17(4): 12-17. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-12-17>

For citation: N. N. Kaladze, A. I. Ezernitskaya, M. L. Babak. The state of the immune system in children with bronchial asthma who are at the stage of balneological rehabilitation. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2018; 17(4):12-17. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-4-12-17>

Контактная информация: Каладзе Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, РФ, Республика Крым, Симферополь; **Nikolai N. Kaladze**, MD, professor, head of the Department of pediatrics, physiotherapy and balneologia, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Russia, Republic of Crimea, Simferopol; evpediatr@rambler.ru

Бронхиальная астма (БА) является актуальной и серьезной проблемой современности. В XXI веке отмечается тенденция к росту заболеваемости БА, как взрослого, так и детского населения. При недостаточно эффективном лечении значительно снижается качество жизни пациентов.

На сегодняшний день в России БА страдает от 2% до 18% детского населения. Причиной роста заболеваемости БА является изменение образа жизни: рост числа матерей, которые курят во время беременности, изменение характера питания женщин, искусственное сохранение беременности, дефицит витаминов и микроэлементов и многое другое. Кроме того, сочетанное воздействие на организм человека разнообразных факторов загрязнения окружающей среды создает условия для высоких аллергенных нагрузок [1–3].

Частые острые респираторные вирусные заболевания также негативно сказываются на респираторной системе детского организма, особенно имеющего пред-

расположенность к аллергическим заболеваниям. Слабость основных звеньев иммунитета в защите от респираторных вирусных инфекций и высокий аллергический фон населения благоприятствуют формированию и прогрессированию БА [4, 5].

Основная роль в патогенезе БА принадлежит изменениям в иммунной системе, связанных с нарушением хелперно-супрессорных взаимоотношений и приводящих к возникновению и прогрессированию воспалительного процесса [3].

Известно, что α - и β -интерфероны (ИФН) активируют макрофаги, NK-клетки (CD16, CD56), CD4 Th1-лимфоциты, CD8-цитотоксические супрессорные клетки и В-клетки, которые синтезируют γ -ИФН [6], который резко усиливает антимикробную и противовоспалительную активность путем повышения продукции клетками супероксидных радикалов, а усиление иммунного фагоцитоза и антитело-опосредованной цитотоксичности макрофагов под влиянием γ -ИФН связано с уси-

лением экспрессии Fc-рецепторов для IgG [6, 7]. Как известно, atopические заболевания, в том числе и БА, характеризуются функциональной несостоятельностью Th1-клеточной системы, степень которой обуславливает тяжесть течения atopического воспаления и приводит к снижению синтеза γ -ИФН. При снижении физиологически ингибирующего действия γ -ИФН на синтез IgE происходит гиперпродукция последнего, уровень которого во многом обуславливает тяжесть течения atopической патологии. Низкий уровень γ -ИФН также связывают с повышенным синтезом ИЛ-4 [6]. Измененный интерфероновый статус у пациентов с atopией может приводить к формированию вирусиндуцированной БА.

Целью нашей работы явилось изучение состояния иммунной системы у пациентов с БА и оценка иммунокорректирующего действия препарата $\alpha 2b$ -интерферона на санаторно-курортном этапе реабилитации.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 36 детей с БА в возрасте от 6 до 17 лет ($11,50 \pm 1,04$ лет), прибывших на этап санаторно-курортной реабилитации в г. Евпатория. Среди обследованных пациентов мальчиков было в 2,3 раза больше, чем девочек. Диагноз БА верифицирован в соответствии с рекомендациями «Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2015), а также Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» 2017 года. Интермиттирующее течение БА отмечалось у 14 (39%) детей, легкое персистирующее течение — у 13 (36%) и персистирующее течение средней степени тяжести — у 9 (25%) человек. Длительность течения БА 1—3 года имели 16 (44%) пациентов, 4—6 лет — 10 (28%) человек, 7—9 лет — 4 (11%) детей, более 9 лет — 6 (17%) больных. Ремиссия заболевания составляла от 6 месяцев до 2-х лет ($8,2 \pm 2,3$ месяца).

В исследование включались дети с БА, которые более 6 раз в год переносили острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), приводящие к обострению основного заболевания.

В исследование не включались пациенты, у которых имели место: тяжелое течение БА, неконтролируемое течение, обострение БА в течение ближайших 3-х месяцев до включения в исследование, ОРВИ 2—4 раза в год, отсутствие обострений БА на фоне ОРВИ, системные заболевания соединительной ткани, онкологические и гематологические заболевания.

Контрольную группу (КГ) составили 20 детей. Все дети КГ были отнесены к I группе здоровья, болели острыми респираторными заболеваниями не чаще 2—3 раз в год и последние 3 месяца не переносили инфекционных заболеваний.

Кроме общего клинического, функционального (ЭКГ, СПГ), лабораторного обследований, на 3—4-й день пребывания в санатории и через 6 недель проводилось определение в сыворотке крови методом ИФА уровней α - и γ -ИФН, CD4+, CD8+ и CD95+ лимфоцитов,

общего количества иммуноглобулина E (IgE) и интерлейкина 4 (ИЛ-4). Для регистрации количеств α -ИФН использовали набор «альфа-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-БЕСТ», γ -ИФН — «гамма-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-БЕСТ», ИЛ-4 — «ИНТЕРЛЕЙКИН-4-ИФА-БЕСТ» и IgE — «IgE общий-ИФА-БЕСТ» фирмы «Вектор-бест» (г. Новосибирск, Россия). Уровни CD4+, CD8+ и CD95+ лимфоцитов определяли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием панели моноклональных антител (г. Киев, Институт онкологии им. Р.Е. Кавецкого).

Исследование проводилось в осенне-зимний период (октябрь — декабрь).

Все дети с БА получали стандартный комплекс санаторно-курортного лечения (СКЛ), который включал: гипоаллергенное диетическое питание, I—II двигательный режим (дозированная ходьба, утренняя гигиеническая гимнастика, лечебная физкультура групповая, прогулки в прибрежной зоне в соответствии с погодными условиями, подвижные спортивные игры), климатолечение по II режиму соответственно сезону года (аэротерапия, гелиотерапия), санация очагов хронической инфекции — полоскания зева раствором рапы (28—30°C), лечение у стоматолога, лечебный массаж №10. Кроме СКЛ все дети этой группы получали препарат $\alpha 2b$ -интерферона, содержащий также антиоксиданты витамины E и C ВИФЕРОН® (ООО «Ферон»): по 1 суппозиторию (500 000 ME) 2 раза в день в течение 10 дней ежедневно, затем 4 недели по 500 000 ME — через день с продолжением наблюдения на амбулаторном этапе. Общий курс терапии суппозиториями составил 6 недель. Параллельно использовали ВИФЕРОН® в форме геля для наружного и местного применения (на поверхность слизистой оболочки носа) 3 раза в день в течение 5 дней.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программного продукта STATISTICA for WINDOWS 6.0 (фирма Start Soft, США) на базе IBM PC AMD Athlon(tm) XP 2200 +1.80 ГГц. Для выявления связи между исследуемыми показателями рассчитывались коэффициенты корреляционного анализа, в том числе непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

В исследование были включены 36 больных БА, которые от 6-ти до 12-ти раз год ($6,6 \pm 2,0$ случаев) переносили ОРВИ, вызывающие обострение заболевания и в половине случаев требующие госпитализации в стационары. При обследовании этой группы детей мы выявили значительные изменения со стороны системы ИФН. У 8 (22,2%) больных имел место селективный дефицит α -ИФН, у 18 (50%) — селективный дефицит γ -ИФН и у 10 (27,8%) пациентов наблюдалось снижение уровня как α -, так и γ -ИФН. Однако среднее значение α -ИФН по группе было достоверно снижено всего на 6,8% (табл. 1). Тогда как величина γ -ИФН при наличии БА у детей была ниже, чем в КГ, на 37,7% ($p < 0,05$).

Таблица 1. Уровень интерферонов и показателей иммунного статуса у пациентов с бронхиальной астмой в период ремиссии заболевания до и после проведенной терапии ($M \pm m$)

Table 1. The level of interferon and immune status indicators in patients with bronchial asthma in the period of remission of the disease before and after the treatment ($M \pm m$)

Indicator	Patients with bronchial asthma, n = 36			
	Control group, n = 20	Before therapy	After therapy	After 6 months
	1	2	3	4
α -ИФН, pg/ml	2,80 ± 0,64	2,61 ± 0,45	4,56 ± 0,55 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$	3,04 ± 0,52 $p_{3-4} < 0,05$
γ -ИФН, pg/ml	1,59 ± 0,26	0,98 ± 0,12 $p_{1-2} < 0,05$	2,07 ± 0,33 $p_{2-3} < 0,001$	1,54 ± 0,29
CD4+, %	37,62 ± 0,61	39,09 ± 0,63	37,21 ± 1,2 $p_{2-3} < 0,05$	34,13 ± 1,1
CD8+, %	26,19 ± 1,08	22,98 ± 0,64 $p_{1-2} < 0,001$	25,88 ± 1,3 $p_{2-3} < 0,001$	25,5 ± 1,6
ИРИ	1,49 ± 0,08	1,59 ± 0,04	1,51 ± 0,05	1,55 ± 0,06
CD95+, %	16,53 ± 0,5	24,75 ± 1,85 $p_{1-2} < 0,01$	18,85 ± 1,52 $p_{2-3} < 0,01$	19,19 ± 1,33
IgE, ME/ml	57,67 ± 9,13	237,54 ± 13,77 $p_{1-2} < 0,001$	170,81 ± 19,38 $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$	186,88 ± 22,0
ИЛ-4, pg/ml	2,45 ± 0,38	3,20 ± 0,37	1,38 ± 0,27 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$	2,64 ± 0,46 $p_{3-4} < 0,05$

p — достоверность различий между рассматриваемыми показателями
 p — significance of differences between the considered indicators

Для уточнения взаимосвязи изменений интерферонового статуса и тяжести течения БА у детей был проведен анализ полученных данных согласно ступеням течения заболевания (табл. 2).

При интермиттирующем течении БА (I ступень) средняя величина α -ИФН в сыворотке крови больных детей практически не отличалась от таковой в КГ. При наличии легкого персистирующего течения (II ступень) заболевания среднее значение α -ИФН было больше, чем в КГ на 24%. Тогда как при персистирующем течении БА средней степени тяжести (III ступень) общегрупповая величина α -ИФН была значительно снижена на 34,6%. Следует отметить, что несмотря на значительные колебания уровней α -ИФН в группах, достоверности различий с КГ достигнуто не было.

При рассмотрении динамики средних значений γ -ИФН у пациентов с БА зарегистрировано снижение его уровней во всех рассматриваемых группах по сравнению с КГ. При I ступени заболевания величина γ -ИФН была снижена на 30,8%, при II ступени — на 22% и при III ступени — на 42,1% ($p < 0,05$). Достоверность снижения показателя достигнута только при персистирующем течении болезни средней степени тяжести.

Полученные нами результаты исследования интерферонового статуса пациентов с БА показали, что вирусным инфекциям, за счет снижения уровня α -ИФН,

наиболее подвержены пациенты с III степенью заболевания, а вот снижение иммуномодулирующего действия γ -ИФН наблюдается практически у всех пациентов, вне зависимости от тяжести течения заболевания.

Проведенный анализ иммунного статуса детей с БА в период ремиссии выявил значительные изменения со стороны клеточного и гуморального звена иммунитета (табл. 1). У больных детей выявлено незначительное повышение (на 3,9%) относительного количества CD4+ клеток, тогда как уровень CD8+ лимфоцитов был достоверно ($p < 0,001$) снижен по сравнению с КГ на 12,3%, что привело к росту ИРИ до $1,59 \pm 0,04$. Повышение ИРИ подтверждает преобладание хелперно-индукторной субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4+). Кроме того, у данной категории больных отмечалось повышение уровня ИЛ-4 более чем на 30% ($p > 0,05$) и средней величины общего IgE в 4,1 раза ($p < 0,001$).

Анализируя показатели клеточного и гуморального звена иммунитета в зависимости от тяжести течения БА (табл. 2), мы заметили, что наибольшие отклонения от показателей КГ наблюдались при персистирующем течении БА.

Следует обратить внимание на тот факт, что, независимо от тяжести течения заболевания, отмечено достоверное снижение ($p < 0,05$) относительных значений как CD4+, так и CD8+ лимфоцитов. Наибольшие изме-

Таблица 2. Уровень интерферонов и показателей иммунного статуса у пациентов в период ремиссии бронхиальной астмы в зависимости от тяжести течения заболевания до и после проведенной терапии ($M \pm m$)

Table 2. The level of interferon and immune status parameters in patients during remission of bronchial asthma, depending on the severity of the course of the disease before and after therapy ($M \pm m$)

Indicator	Patients with bronchial asthma, n = 36							
	Control group, n = 20	Common group, n = 36	Intermittent current I степень, n = 14		Persistent current light form II степень, n = 13		Persistent current moderate form, III степень, n = 9	
			Before therapy	After therapy	Before therapy	After therapy	Before therapy	After therapy
	1	2	3	4	5	6	7	8
α -ИФН, pg/ml	2,80 ± 0,64	2,61 ± 0,45	2,78 ± 0,67	4,55 ± 0,82 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	3,47 ± 0,71	5,35 ± 0,98 $p_{1-6} < 0,05$ $p_{2-6} < 0,05$	1,83 ± 0,57	3,30 ± 0,49
γ -ИФН, pg/ml	1,59 ± 0,26	0,98 ± 0,12	1,1 ± 0,18	1,80 ± 0,45 $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	1,24 ± 0,26	2,56 ± 0,43 $p_{1-6} < 0,05$ $p_{2-6} < 0,001$ $p_{5-6} < 0,05$	0,92 ± 0,18 $p_{1-7} < 0,05$	2,0 ± 0,3 $p_{2-8} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,01$
CD4+, %	37,62 ± 0,61	39,09 ± 0,638 $p_{1-2} < 0,05$	32,57 ± 1,31 $p_{1-3} < 0,05$	37,60 ± 0,52 $p_{3-4} < 0,001$	34,33 ± 1,28 $p_{1-5} < 0,05$	35,00 ± 0,74 $p_{1-6} < 0,01$ $p_{2-6} < 0,001$	36,0 ± 1,05 $p_{1-7} < 0,05$	36,0 ± 0,71 $p_{2-8} < 0,01$
CD8+, %	26,19 ± 1,08	22,98 ± 0,64 $p_{1-2} < 0,001$	24,28 ± 1,09 $p_{1-3} < 0,05$	26,18 ± 0,48 $p_{2-4} < 0,001$	22,22 ± 1,25 $p_{1-5} < 0,05$	24,22 ± 0,54	22,33 ± 1,32 $p_{1-7} < 0,05$	24,26 ± 0,64
IRI	1,49 ± 0,08	1,59 ± 0,04	1,58 ± 0,1 $p_{1-3} < 0,05$	1,52 ± 0,08	1,56 ± 0,15 $p_{1-5} < 0,05$	1,52 ± 0,03	1,78 ± 0,17 $p_{1-7} < 0,05$	1,62 ± 0,03
CD95+, %	16,53 ± 0,5	24,75 ± 1,85 $p_{1-2} < 0,01$	18,80 ± 1,25 $p_{1-3} < 0,05$	17,88 ± 0,79 $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,05$	22,80 ± 1,14 $p_{1-5} < 0,001$	18,13 ± 0,38 $p_{2-6} < 0,01$ $p_{5-6} < 0,01$	25,5 ± 1,17 $p_{1-7} < 0,001$ $p_{3-7} < 0,05$	24,3 ± 0,62 $p_{1-8} < 0,001$ $p_{7-8} < 0,01$
IgE, ME/ml	57,67 ± 9,13	237,54 ± 13,77 $p_{1-2} < 0,001$	271,99 ± 18,04 $p_{1-3} < 0,001$	204,62 ± 23,57 $p_{1-4} < 0,001$	192,69 ± 20,97 $p_{1-5} < 0,001$	152,44 ± 17,4 $p_{1-6} < 0,001$ $p_{2-6} < 0,05$	252,39 ± 23,39 $p_{1-7} < 0,001$	183,66 ± 24,94 $p_{1-8} < 0,001$
ИЛ-4, pg/ml	2,45 ± 0,38	3,20 ± 0,37	3,13 ± 0,51	1,38 ± 0,32 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,01$	3,63 ± 0,49	1,57 ± 0,29 $p_{2-6} < 0,001$ $p_{5-6} < 0,05$	3,17 ± 0,54	1,21 ± 0,27 $p_{1-8} < 0,05$ $p_{2-8} < 0,001$ $p_{7-8} < 0,05$

p — достоверность различий между рассматриваемыми показателями
p — significance of differences between the considered indicators

нения средней величины CD4+ клеток отмечены при I степени БА (на 13,4%), а CD8+ клеток — при II (на 15,1%) и III степенях (на 14,7%) заболевания. Максимальные изменения ИРИ следовательно отмечены при персистирующем течении болезни средней степени тяжести. Нарушение хелперно-супрессорных взаимоотношений привело к значительному росту ($p < 0,001$) общего IgE во всех группах (I степень — в 4,7 раза, II степень — в 3,3 раза и III степень — в 4,4 раза). Кроме того, было выявлено выраженное повышение средних значений ИЛ-4. Максимальные его значения (повышение на 48,2%) зафиксированы при легком персистирующем

течении заболевания. Тогда как при I и III степенях БА изменения средней величины ИЛ-4 были примерно одинаковыми (соответственно на 27,8% и 29,4%). На фоне выявленных изменений отмечалось достоверное прогрессивное повышение значений CD95+ клеток при нарастании тяжести болезни. Так при I степени их величина возрастала на 13,7% ($p < 0,05$), при II степени — уже на 37,9% ($p < 0,001$) и при III степени — на 54,3% ($p < 0,001$). Следовательно, чем тяжелее протекало заболевание, тем большее количество иммунокомпетентных клеток были подвержены апоптозу, т.е. «преждевременной» физиологической гибели.

Проведенный нами корреляционный анализ взаимосвязи выявленных нарушений показал наличие прямой корреляционной связи CD4+ клеток с ИРИ ($r = 0,44$), и обратной связи ($r = -0,86$) ИРИ с CD8+ лимфоцитами, что является свидетельством более выраженного снижения пула CD8+ клеток, чем изменение пула CD4+ лимфоцитов, при наличии БА у ребенка. Средняя величина CD8+ клеток также имела обратную корреляционную связь ($r = -0,63$) с CD95+ лимфоцитами, тогда как CD4+ клетки имели с ними положительную корреляционную связь ($r = 0,22$). Это указывает на тот факт, что апоптозу подвержены в большей степени именно CD8+ клетки. Кроме того, выявленная нами обратная корреляционная связь ($r = -0,79$) CD8+ лимфоцитов с величиной общего IgE и уровнем ИЛ-4 ($r = -0,20$), по всей видимости, свидетельствовала о нарушении корректирующего влияния CD8+ лимфоцитов на активность плазматических клеток и синтез ИЛ-4, что привело к гиперпродукции IgE. Нами не выявлено корреляционных взаимосвязей уровней α -ИФН и γ -ИФН с показателями клеточного и гуморального звена иммунитета.

Полученные нами результаты иммунологического обследования пациентов с БА закономерны. Снижение относительного количества супрессорных Т-лимфоцитов на фоне слабых изменений хелперного звена Т-клеток при отсутствии клинических проявлений астмы, свидетельствовали все же о сохранении активности воспалительного процесса в дыхательной системе пациентов с БА. Th2 осуществляют контроль гуморального иммунитета (продукцию В-лимфоцитами иммуноглобулинов, в частности IgE). Увеличение среднего числа CD4+ лимфоцитов у пациентов с БА в общей группе приводит, по-всей видимости, к увеличению активности В-лимфоцитов и, следовательно, к гиперпродукции IgE. В отличие от Т-хелперов, большинство CD8+ Т лимфоцитов — супрессоров распознают эндогенные антигены, внутриклеточную инфекцию и другое. Можно предположить, что снижение данного пула клеток у больных БА способствует снижению числа натуральных киллеров, которые выделяют недостаточное количество γ -ИФН и не защищают слизистые оболочки от развития вирусного воспаления. Повышение в сыворотке крови числа лимфоцитов, несущих на своей поверхности CD95+ рецептор свидетельствует о готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу, так как CD95+ не индуцируется на «покоящихся» Т-клетках и слабо индуцируется на В-лимфоцитах. Активация Т-лимфоцитов под действием антигена, суперантигена, цитокинов и других поликлональных активаторов приводит к резкому повышению их чувствительности к апоптотической гибели. Усиление апоптоза затрагивало преимущественно супрессорные лимфоциты, о чем свидетельствовала обратная корреляционная связь.

Под влиянием проводимых реабилитационных мероприятий произошли положительные изменения как со стороны иммунного, так и интерферонового статуса пациентов с БА (табл. 1). После применения препарата ВИФЕРОН® на фоне СКЛ средний уровень α -ИФН в

сыворотке крови больных детей повысился на 74,7% ($p < 0,01$) и γ -ИФН — на 111,2% ($p < 0,001$), что свидетельствовало о возрастании противовирусной защиты слизистых оболочек и увеличению иммуномодулирующего эффекта γ -ИФН на иммунокомпетентные клетки.

Применение предлагаемого комплекса терапии способствовало выравниванию хелперно-супрессорных отношений. Нами зафиксировано снижение пула CD4+ клеток на 4,8% ($p < 0,05$) на фоне возрастания количества CD8+ лимфоцитов на 12,6% ($p < 0,001$). Следует отметить, что под влиянием предложенной терапии достоверно ($p < 0,01$) уменьшилась средняя величина CD95+ клеток на 23,8%, IgE — на 28,1% и ИЛ-4 — на 56,9%. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что, по всей видимости, повышение в сыворотке крови больных БА детей уровня γ -ИФН оказывало стимулирующее влияние на рост и созревание CD8+ лимфоцитов, которые в свою очередь тормозили выработку IgE и ИЛ-4.

При анализе динамики рассматриваемых показателей под влиянием предложенных реабилитационных мероприятий была выявлена следующая закономерность: чем тяжелее протекало заболевание, тем более значимые изменения были выявлены со стороны иммунного и интерферонового статуса. Максимальное увеличение среднего значения α -ИФН (на 80,3%; $p > 0,05$) отмечалось при III степени БА, тогда как при I (на 63,7%; $p < 0,05$) и II (на 54,2%; $p < 0,05$) его прирост был значительно меньше. Изменение величины γ -ИФН при персистирующем течении болезни было более 100%. Так при легком течении БА средний уровень γ -ИФН повысился на 106,5% ($p < 0,001$) и при средне-тяжелом — на 117,4% ($p < 0,01$), а при интермиттирующем течении заболевания — всего лишь на 63,6% ($p < 0,05$).

Следует отметить, что после проведенных нами реабилитационных мероприятий среднее значение CD4+ лимфоцитов во всех группах достоверно не отличалось от показателя КГ. На этом фоне произошло недостоверное практически одинаковое (на 7,8–9%) увеличение пула CD8+ клеток. Положительная динамика отмечалась и со стороны CD95+ лимфоцитов. Максимальное снижение (20,9%; $p < 0,01$) данного показателя было выявлено при II степени БА, тогда как при I ($p < 0,05$) и III ($p < 0,01$) степени он уменьшился всего на 5%. Примерно в одинаковом режиме по группам не зависимо от тяжести течения болезни снижались уровни IgE (на 20,9–27,2%) и ИЛ-4 (55,9–61,8%; $p < 0,05$ –0,01).

Следует отметить, что исходно при персистирующем течении БА были выявлены максимальные изменения в иммунном и интерфероновом статусе пациентов и тем не менее, именно больные этих групп дали максимальные изменения рассматриваемых показателей на предложенную схему терапии.

Для того чтобы проследить стойкость достигнутых результатов мы провели повторное обследование этих 36 детей с БА через 6 месяцев после окончания терапии. Следует отметить снижение частоты ОРВИ в группе до $4,2 \pm 1,6$ случаев, что в 1,5 раза реже, чем до про-

ведения терапии. Уменьшилось и количество госпитализаций. Если до включения детей в исследование госпитализация требовалась при каждом втором обострении, то после курса терапии стационарное лечение потребовались только 5 пациентам (3-е из них со II и 2-е с III степенью заболевания). Полученные нами данные свидетельствуют о протективной роли ИФН при развитии ОРВИ у детей с БА.

Существенного снижения уровней ИФН, показателей клеточного и гуморального иммунитета выявлено не было (табл. 1). Через 6 месяцев отмечалось уменьшение средних величин α -ИФН на 33,3% ($p < 0,05$) и γ -ИФН — на 25,6% ($p > 0,05$). Было выявлено также незначительное ($p > 0,05$) увеличение средних значений IgE (на 9,4%) и CD95+ лимфоцитов (на 1,8%) на фоне неизменных показателей CD4+ и CD8+. Только уровень ИЛ-4 имел прирост 91,3% ($p < 0,05$). Однако следует отметить, что ни один из рассматриваемых нами показателей не вернулся к исходному значению, которое регистрировалось до проведения реабилитационных мероприятий.

Заключение

При наличии БА у ребенка имеются нарушения в хелперно-супрессорных взаимоотношениях, за счет подверженности пула CD8+ лимфоцитов апоптозу. Это в конечном итоге приводит к повышенному синтезу IgE и ИЛ-4, которые обуславливают развитие и персистенцию бронхообструктивного синдрома.

Известно, что дети, страдающие БА, из-за постоянного воспалительного процесса в стенке бронхов и несостоятельности защиты слизистых оболочек подвержены частым ОРВИ. В некоторых случаях вирус может выступать как триггер и инициировать бронхоспазм, в других случаях вирусное воспаление может проводить к нарушению мукоцилиарного клиренса и развитию бактериальной инфекции, что в конечном итоге так же может привести к обострению заболевания. Поэтому остро стоит вопрос профилактики ОРВИ у этой категории пациентов. Наличие лекарственной аллергии ограничивает прием ряда препаратов, способных повысить общий и местный иммунитет. Применение рекомбинантных интерферонов в виде ректальных свечей и местного нанесения геля на слизистую оболочку носа с профилактической целью является наиболее перспективным направлением. Как показали проведенные исследования, применение препарата ВИФЕРОН® способствовало повышению противовирусной защиты организма ребенка с БА и оказало корректирующее действие на иммунокомпетентные клетки, что проявилось в стимуляции роста и дифференцировки CD8+ лимфоцитов, а также в повышении их устойчивости к воздействию неблагоприятных факторов.

Профилактический курс лечения препаратом ВИФЕРОН® следует проводить пациентам с вирусиндуцированной БА и с персистирующим ее течением в осенний период до сезонных вспышек ОРВИ. При выраженном дефиците α -ИФН и γ -ИФН в сыворотке крови таких детей, курсы лечения рекомбинантными интерферонами следует повторять через 6 месяцев.

Литература/References:

1. Бронхиальная астма у детей Клинические рекомендации. Российское респираторное общество, Педиатрическое респираторное общество [Электронный ресурс], 2016: 76. Режим доступа: spulmo.ru/download/Рекомендации%20по%20БА%20Декабрь2016.pdf.
Bronchial asthma in children Clinical guidelines. Russian Respiratory Society, Pediatric Respiratory Society [Electronic resource], 2016: 76. (In Russ.)
2. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей. Педиатрия. 2012; 91(3): 76–82.
Geppe N.A. The urgency of the problem of bronchial asthma in children. *Pediatriya=Pediatics*. 2012; 91 (3): 76–82. (In Russ.)
3. Каладзе Н.Н., Бабак М.Л., Кулик Е.И., Сколотенко Т.С., Дусалева Т.М. Бронхиальная астма в детском возрасте: методические рекомендации. Симферополь, 2013:119.
Kaladze N.N., Babak M.L., Kulik E.I., Skolotenko T.S., Dusaleeva T.M. Bronchial asthma in children's wages: guidelines. Simferopol, 2013:119. (In Russ.)
4. Булгакова В.А. Персистенция вирусной инфекции при atopической бронхиальной астме у детей. Российский педиатрический журнал. 2013; 2: 1–16.
Bulgakova V.A. Persistence of viral infection in atopic bronchial asthma in children. *Rossiyskiy Pediatricheskij Zhurnal=Russian Pediatric Journal*. 2013; 2:11–16. (In Russ.)
5. Зайцева О.В., Ситникова Е.П., Сафина А.И. Коморбидность в педиатрии: есть ли общее решение? Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2017; 3(41): 30–36.
Zaitseva O.V., Sitnikova E.P., Safina A.I. Comorbidity in pediatrics: is there a common solution? *Effektivnaya Farmakoterapiya. Pediatriya=Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*. 2017; 3(41):30–36. (In Russ.)
6. Абатуров А.Е., Юлиш Е.И. Роль интерферонов в защите респираторного тракта. Часть 1. Каскад возбуждения системы интерферонов. Здоровье ребенка. 2007; 6(9):111–118.
Abaturov A.E., Yulish E.I. The role of interferon in the protection of the respiratory tract. Part 1. Cascade of interferon system excitation. *Zdorov'ye Rebenka.=Child Health*. 2007; 6(9):111–118. (In Russ.)
7. Абатуров А.Е., Юлиш Е.И. Роль интерферонов в защите респираторного тракта. Часть 1. Каскад возбуждения системы интерферонов. Здоровье ребенка. 2007; 5(8): 48–54.
Abaturov A.E., Yulish E.I. The role of interferon in the protection of the respiratory tract. Part 1. Cascade of interferon system excitation. *Zdorov'ye Rebenka.=Child Health*. 2007; 5(8): 48–54. (In Russ.)

Информация о соавторах:

Бабак Марина Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, РФ, Республика Крым, Симферополь; **Marina Babak**, PhD, associate professor, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, RF, Republic of Crimea, Simferopol; babakml1@rambler.ru

Езерницкая Александра Игоревна, аспирант кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, РФ, Республика Крым, Симферополь; **Aleksandra Ezernitskaya**, graduate student, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, RF, Republic of Crimea, Simferopol; sashababack@mail.ru

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.