

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗОНЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ, И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Касохов Т. Б.¹, Цораева З. А.¹, Мерденова З. С.¹, Касохова В. В.², Мазур А. И.¹

¹ГОУ ВПО СОГМА Минздравсоцразвития РФ, Владикавказ, e-mail: kasohov@mail.ru;

²ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН и правительства РСО-Алания, г. Владикавказ

С использованием роботизированного универсального интеллектуального лазерного комплекса с возможностью диагностики процессов упрочнения в реальном масштабе времени выполнялись исследовательские работы по определению режимов лазерного термоупрочнения стальных изделий. Проведено экспериментальное исследование процесса термоупрочнения образцов машиностроительных сталей, широко применяемых в промышленности. В работе для проведения экспериментальных исследований были выбраны конструкционные стали 65Г, 30ХГСА, 45. Выбор режимов термоупрочнения осуществлялся на изменении в оптимальных для обработки интервалах: мощности, скорости и диаметра пятна. Таким образом, задавался достаточно широкий круг параметров, позволяющий варьировать интенсивностью лазерного воздействия и эффективным временем воздействия в пределах лазерного пятна. Показана возможность контролируемого изменения свойств обрабатываемых изделий. Проведена апробация отработанных режимов процесса термоупрочнения на реальных изделиях.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, иммунный статус, цитокины, иммунотерапия, деринат.

ROLE OF IMMUNE SYSTEM OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA WHICH ARE LIVING IN AREAS OF ECOLOGICAL TROUBLE AND TREATMENTS

Kasohov T. B.¹, Tsoraeva Z. A.¹, Merdenova Z. S.¹, Kasokhova V. V.², Mazur A. I.¹

¹North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, e-mail: kasohov@mail.ru;

²Institute of biomedical research of Vladikavkaz scientific center of the Russian academy of sciences and the government of the republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz

Using the robotic universal intelligent laser system with diagnostic hardening processes in real-time doing research to determine the modes of laser thermal hardening of steel products. An experimental research of process of samples thermostrengthening engineering steels are widely used in industry. In research work, for experimental studies structural steel 65G, 30HGSA, 45 were chosen. Selecting thermostrengthening modes implemented on a change in the optimum treatment intervals for: power, speed, and spot diameter. Thus, was set quite a wide range of settings allows you to vary the intensity of laser exposure and an effective exposure time within the laser spot. The possibility of a controlled change in the properties of processed products. The approbation of waste heat strengthening process modes on real products.

Keywords: bronchial asthma, children, immune status, cytokines, immunotherapy, derinat.

Бронхиальная астма (БА) является серьезной глобальной проблемой. Люди всех возрастов во всем мире страдают этим хроническим заболеванием дыхательных путей, которое при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать повседневную жизнь пациентов и даже приводить к смерти [7].

В большинстве стран распространенность БА возрастает, особенно среди детей. На сегодняшний день в России ею страдает от 2 % до 18 % обследованных детей [8]. Причиной роста заболеваемости БА является изменение образа жизни: рост числа матерей, которые курят во время беременности, изменение характера питания женщин, искусственное сохранение беременности, наличие микроэлементозов и дефицит витаминов и др. [9].

Кроме того, сочетанное воздействие на организм человека разнообразных факторов загрязнения окружающей среды (отходы промышленного производства, неблагоприятные социальные условия, рост потребления различных лекарственных препаратов, интенсивное использование средств дезинфекции в быту и на производстве) создает условия для высоких аллергенных нагрузок. Доказано, что в экологически неблагополучных регионах распространенность бронхиальной астмы среди детского населения в 1,8 раза превышает таковую у детей, проживающих в сравнительно благополучных в экологическом отношении районах [8].

В основе развития БА лежат иммунологические механизмы, среди которых доминирует немедленный, реактинзависимый тип аллергических реакций. При этом антигенные детерминанты различных аллергенов потенцируют развитие пролиферативного ответа с выработкой специфических реактинов, что приводит к запуску каскада реакций гиперчувствительности I типа по классификации Gell и Coombs. Необходимо отметить, что наряду с IgE-антителами в аллергических реакциях I типа могут участвовать IgG4-антитела. При этом варианте иммунного ответа отмечается преимущественное поражение альвеолярного отдела легких.

Множество отечественных и зарубежных работ в последнее время посвящено изучению различных аспектов патогенеза БА. Наиболее актуальным на сегодняшний день является изучение цитокинового профиля у пациентов с бронхиальной астмой.

Цитокины – секретируемые гликозилированные полипептиды, регулирующие и определяющие природу иммунных ответов. Эти медиаторы включаются практически в каждое звено иммунитета и воспаления: в презентацию антигена, дифференциацию клеток костного мозга, рекрутирование или активацию клеток, экспрессию адгезивных молекул, ответы острой фазы. До сих пор не существует единого мнения о группировании всех описанных цитокинов. По признакам клеточного источника их делят на моно- и лимфокины, по биологической активности – на цитокины, опосредующие гуморальный, клеточный иммунитет, развитие аллергических реакций или обладающие иммуносупрессивными свойствами [10].

Чрезвычайно важной функцией цитокинов, благодаря которой они играют важную роль в патогенезе БА у детей, является регуляция воспаления. В группе провоспалительных цитокинов выделяют несколько подгрупп:

- а) цитокины, обладающие хемотоксической активностью и активирующие клетки воспаления;
- б) цитокины, губительно действующие на измененные клетки, усиливающие пролиферацию и дифференцировку клеток воспаления;

- в) цитокины, усиливающие пролиферацию и дифференцировку костномозговых предшественников клеток воспаления и выброс их в кровь;
- г) цитокины, подавляющие функцию клеток, участвующих в воспалении, и таким образом угнетающие развитие воспалительных процессов [9].

Согласно мнению ряда авторов, при воздействии специфических антигенов в тканях происходит дифференцировка Т хелперов на 2 субпопуляции – Т хелперы I и II типов (Th-1 и Th-2 соответственно), различающихся по антигенам главного комплекса гистосовместимости и продуцируемым цитокинам. Th-1 секретируют преимущественно интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-2 (ИЛ-2), γ -интерферон (IFN- γ), факторы некроза опухоли α и β (TNF- α , TNF- β), принимающие участие в росте и дифференцировке Т и В лимфоцитов, естественных киллеров, противовирусной и антибактериальной защите. Th-2 синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, вызывающие преимущественно гуморальные реакции. Th1 клетки, продуцирующие в основном ИЛ-2 и ИНФ- γ , определяются у здоровых людей, тогда как Th2 тип хелперов, продуцирующие ИЛ-4 и ИЛ-5, выявляются у больных атопическими заболеваниями [11].

Однако до сих пор вопрос о патогенезе бронхиальной астмы остается до конца не выясненным. Тем не менее существует очевидное свидетельство того, что CD4+ клетки отвечают за управление сложной иммунной реакцией, развивающейся у больных бронхиальной астмой. У пациентов с бронхиальной астмой CD4+ клетки, секретирующие ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13, были выявлены в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и биоптатах верхних дыхательных путей. ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 обнаружены в биоптатах верхних дыхательных путей у больных с легким течением БА (RobinsonD.S., 1992). По данным этого же автора после провоцирования антигеном у пациентов с бронхиальной астмой содержание Th-2 лимфоцитов повышается в биоптатах верхних дыхательных путей.

В работе J. H. Wangetal. (1994) определялось содержание ИЛ-8, ГМ КСФ и количество активированных эозинофилов в БАЛ у больных со среднетяжелой бронхиальной астмой до и после лечения беклометазонадипропионатом. Отмечено, что лечение достоверно снижало экспрессию ИЛ-8, ГМ КСФ и количество активированных эозинофилов в эпителии респираторного тракта. Эти результаты свидетельствуют о том, что ИЛ-8 и ГМ КСФ, так же как и ИЛ-5, могут влиять на активацию эозинофилов в бронхиальном эпителии и таким образом участвовать в реализации бронхиальной гиперреактивности у больных среднетяжелой бронхиальной астмой. Н. Kimataetal. (1994) определяли содержание ИЛ-8 в плазме крови больных с аллергическими заболеваниями. ИЛ-8 не определялся у лиц контрольной группы (здоровых), больных с аллергическим ринитом, больных в ремиссии бронхиальной астмы. Низкие концентрации ИЛ-8 обнаруживались у больных с крапивницей, контактным дерматитом, а также в приступном периоде бронхиальной астмы. Высокие

уровни ИЛ-8 определялись у больных с атопическим дерматитом (при тяжелом течении болезни выше, чем при среднетяжелом). В ходе лечения снижалась концентрация этого цитокина в крови.

По данным Wenzel S. E. (2012) при тяжелом течении БА в секрете дыхательных путей повышен уровень ИЛ-8.

А. Н. Пампура с соавт. (1998) в своей работе отметили, что продукция ИЛ-4 и ИЛ-5 была одинаковой у детей с атопическим дерматитом (АД), БА и аллергическим ринитом (АР). Также были получены данные, что у детей с АР уровни ИЛ-4 в период цветения были достоверно выше, чем вне сезона пыления; продукция ИЛ-5 была достоверно выше у детей в период обострения, а продукция ИЛ-4 в периоды обострения и ремиссии не имела достоверных различий; содержание ИЛ-5 уменьшалось через 3 недели проведения аллерген-специфической ИТ. У детей, получавших ГКС, уровни ИЛ-4 и ИЛ-5 не определялись.

О повышении уровня ИЛ-4 в крови у детей с бронхиальной астмой сообщают Т. П. Сесь с соавт. (1998). По данным этих авторов у детей с БА достоверно повышено содержание ИЛ-4 в крови по сравнению со здоровыми детьми. Достоверное повышение уровней ИЛ-4, IgE и снижение содержания ИФН- γ у больных атопической бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми людьми и больными неатопической астмой указывают Lin X. P. et al. (1993). Исследование цитокинового статуса у больных с аллергическими заболеваниями провели Гервазиева В. Б. с соавт. (1997). Высокие уровни ИЛ-4 (>500 пг/мл) отмечены авторами у 38 % больных и лишь у 6 % здоровых лиц. У всех больных (и взрослых, и детей) отмечалось достоверное снижение уровней ИФН (α и γ) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, авторами отмечена зависимость степени дефицита продукции ИФН от длительности заболевания и предшествующей гормональной терапии. Н. М. Калинина с соавт. (1997) сообщают об отсутствии корреляции клинической ремиссии с нормализацией содержания ИЛ-4 и IgE у больных БА. По данным этих авторов уровни ИЛ-4 и IgE у больных с ремиссией БА были выше по сравнению со здоровыми людьми. Нарушение продукции ИЛ-4 и IgE сопровождалось высокими уровнями спонтанной продукции ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО- α . О динамике содержания ИЛ-4 у больных атопической БА при проведении аллерген-специфической ИТ докладывают Чиканова Т. Ю. с соавт. (1997). У 92 % больных в периоде ремиссии они обнаружили повышенный уровень ИЛ-4 в сыворотке крови, коррелирующий с тяжестью болезни. На максимальной дозе вводимого при проведении аллерген-специфической ИТ аллергена у всех больных отмечалось снижение уровня ИЛ-4. У 8 % больных с исходно низкими уровнями ИЛ-4 провести курс аллерген-специфической ИТ полностью не удалось.

Н. М. Бережная, Р. И. Сепиашвили (2014) в своей работе рассматривали следующие аспекты участия интерлейкинов в патологии аллергических заболеваний: 1) роль в регуляции синтеза IgE; 2) роль интерлейкинов в процессе созревания, дифференцировки В-лимфоцитов, их трансформации в плазматические клетки и активности; 3) влияние интерлейкинов на состояние клеток эпителия, гиперплазию и развитие гиперреактивности легких; 4) особенности участия интерлейкинов в развитии атопического дерматита. Представляются также некоторые новые данные о механизмах специфической иммунотерапии.

Согласно данным, полученным Whelan R. (2004), ИЛ-1 β является плейотропным провоспалительным цитокином, участвующим в развитии воспалительной реакции при бронхиальной астме и гиперреактивности бронхов. Таким образом, ингибирование действия ИЛ-1 может иметь позитивный эффект в терапии БА.

Ганковская Л. В., Светич О. А. и соавт. (2015) в своей работе отметили механизм врождённого иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы, а также полиморфизм генов, кодирующих основные Toll-подобные рецепторы, их влияние на предрасположенность, или резистентность организма к возникновению бронхиальной астмы. Наряду с этим, о роли системы врождённого иммунитета и Toll-подобных рецепторах, врождённых лимфоидных клетках, ИЛ-33.

О. А. Светич, В. Б. Гервасиева и соавт. (2014) изучали динамику спонтанной и индуцированной экспрессии генов TLR2 и TLR4 в мононуклеарных клетках периферической крови у больных бронхиальной астмой и в группе здоровых доноров. Экспрессию генов TLR2 и TLR4 определяли с помощью ПЦР-РВ. При анализе результатов выявлено, что спонтанная динамика экспрессии гена TLR2 практически не отличалась от фонового уровня среди здоровых доноров. Индуцированная экспрессия гена TLR2 увеличивалась в 6 раз среди пациентов с бронхиальной астмой в сравнении с группой контроля. Показатель TLR4 в группе пациентов с бронхиальной астмой ($3,04 \pm 0,78$) в два раза превышал значения, полученные при исследовании МНК здоровых доноров ($1,42 \pm 0,26$). Был сделан вывод, что МНК пациентов с атопической формой бронхиальной астмы экспрессируют фоновые уровни генов TLR2 и TLR4. Индукция экспрессии данных показателей, наиболее выраженная в отношении гена TLR2, наблюдалась в первый час после действия вирусных антигенов.

Иммунная система больных бронхиальной астмой характеризуется снижением количества Т-лимфоцитов, обладающих супрессорной активностью, Th2 типом иммунного ответа, дисрегуляцией цитокинового каскада, активацией эозинофилов и нарушением нейрогенной и эндокринной регуляции. Первичное воспаление БА состоит в аккумуляции CD4⁺ хелперов 2 типа и эозинофилов в слизистой верхних дыхательных путей. Th2-клетки управляют астматическим воспалением через секрецию серии цитокинов, особенно ИЛ-4,

ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13. У детей с бронхиальной астмой обычно отмечается функциональная несостоятельность Th1-клеточной системы, сниженный синтез ИНФ- γ на фоне гиперпродукции ИЛ-4 и ИЛ-10 [14]. Таким образом, в изложенном материале прослеживается важная роль цитокинов в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Однако данные об участии отдельных цитокинов в развитии БА весьма противоречивы.

Несмотря на значительный прогресс в медикаментозной терапии, число пациентов с тяжелым течением БА неуклонно растет, что диктует необходимость разработки и предложения к применению новых методов диагностики и лечения болезни [1,2].

Исходя из цели настоящего исследования, нами были проанализированы сведения, касающиеся использования иммуномодуляторов для лечения БА у детей.

С учетом иммунологических нарушений при БА, одним из направлений в терапии является применение препаратов, снижающих активность Th2 и повышающих активность Th1-системы. К сожалению, в настоящее время не разработаны иммуномодуляторы с доказанной селективной способностью изменять баланс Th1/Th2-клеток в указанном направлении [11].

Тем не менее иммуномодулирующие средства нашли свою нишу в терапии бронхиальной астмы у детей. Для лечения БА используются различные иммуномодуляторы. Так, в исследованиях, проведенных Балаболкиным И. И. и соавт. (2012), на фоне терапии ИРС-19 было выявлено снижение в 2 раза частоты и длительности интеркуррентных острых респираторных вирусных инфекций, а обострений бронхиальной астмы – в 1,3 раза. Применение Бронхомунала способствовало клиническому улучшению в 68 % наблюдений. Иммуномодулирующий эффект бронхомунала проявлялся в увеличении уровня ИНФ- γ , снижении содержания IgE и циркулирующих иммунных комплексов в крови.

К лекарственным средствам, обладающим выраженными иммуномодулирующими свойствами, относятся препараты ИФН и индукторов ИФН (амиксин). В терапевтических дозах ИФН стимулируют иммунный ответ путем повышения активности естественных киллеров, макрофагов, Т-лимфоцитов [13].

Перспективным лекарственным средством из подгруппы низкомолекулярных иммуномодуляторов является галавит. Его основные эффекты обусловлены способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность макрофагов. При терапии галавитом детей с бронхиальной астмой у 80 % больных снижалась частота обострений бронхиальной астмы в 1,4 раза [1].

Полиоксидоний обладает широким спектром фармакологического действия (иммуномодулирующий, антиоксидантный, детоксицирующий и мембранопротективный

эффекты) [6]. При применении полиоксидония у детей с бронхиальной астмой отмечалось снижение частоты ОРВИ и обострений основного заболевания.

Таким образом, применение иммуномодуляторов у детей в комплексной терапии позволяет уменьшить количество обострений бронхиальной астмы, удлиняет период ее ремиссии, сокращает частоту ОРВИ, позитивно влияет на иммунный ответ [1,2]. Однако в отсутствие иммуномодуляторов с доказанной селективной способностью и неуклонный рост число больных, страдающих бронхиальной астмой, диктуют необходимость продолжить изучение эффективности применения иммуномодуляторов в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей.

В связи с этим представляют интерес данные о применении иммуномодулятора Деринат. Деринат – лекарственное средство, относящееся к группе полимерных иммуномодуляторов природного происхождения, полученное из молок осетровых рыб. Деринат обладает антиоксидантным и мембрано-стабилизирующим свойствами. Иммуномодулирующие действия Дерината проявляются в увеличении количества лимфоцитов Т-лимфоцитов; в восстановлении бактерицидной активности лейкоцитов; в воздействии на гуморальные факторы (активация комплимента, увеличение количества общих и активированных В-лимфоцитов); в воздействии на фагоцитоз.

На сегодняшний день Деринат уже нашел свое применение в различных областях современной медицины: в гематологии, гастроэнтерологии, кардиологии, в ЛОР-практике, пульмонологии (при лечении туберкулеза, хронических обструктивных бронхитов, в группе часто болеющих детей) [4, 6].

По данным Каплиной Э. Н. (2009), при аллергических заболеваниях Деринат повышает активность Th-1 клеток и понижает активность Th-2 клеток – ответственных за гуморальный иммунитет. На этом основании можно предположить высокую эффективность применения отечественного иммуномодулирующего препарата Деринат в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей.

В заключении необходимо отметить, что, несмотря на огромное внимание медиков к проблеме бронхиальной астмы у детей, это заболевание до сих пор остается одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний в детском возрасте. Для разработки методов адекватной терапии необходимо продолжить детальное изучение патогенеза бронхиальной астмы, включая исследование системы цитокинов. Понимание патогенетических основ бронхиальной астмы позволяет расширить комплекс современных методов терапии, неотъемлемым компонентом которого является иммунотерапия. Применение отечественного препарата Деринат, зарекомендовавшего себя в различных областях медицины как эффективное иммуномодулирующее средство, позволяет

предположить эффективность его использования в составе комплексной терапии бронхиальной астмы у детей на современном этапе.

Список литературы

1. Баранов А. А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации // Педиатрия. – 2012. – № 3. – С. 9-14.
2. Геппе Н. А. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей: практическое руководство для врачей. – М., 2008. – 82 с.
3. Дыбунова Е. Л., Модестов А. А. Влияние экологических факторов на распространенность и течение аллергических заболеваний у детей // Новые технологии в современном здравоохранении. – М., 2007. – Т. 1. – С.191-194.
4. Каплина Э. Н. Иммунитет. Точка приложения Дерината // Новая аптека. – 2009. – № 1. – С.56-57.
5. Лусс Л. В. Иммунологические аспекты в комплексном лечении и профилактике гриппа и ОРВИ // Поликлиника. – 2012. – № 5. – С.54-57.
6. Касохов Т. Б., Кайтмазова Н. К. Применение дерината в лечении рецидивирующего бронхита у детей // Аллергология и иммунология. – Москва, 2007. – С. 245–246.
7. Касохов Т. Б., Албегова Ж. К., Цораева З. А. Показатели чувствительности интерферонного статуса различных возрастных групп детей к хлориду никеля и молибдату аммония // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII. – № 1. – С. 187-188.
8. Касохов Т. Б., Цаболова З. Т. Показатели иммунного статуса у населения республики, проживающих в условиях экологического неблагополучия // Вестник МАНЭБ. – Владикавказ, 2010. – С. 140-143.
9. Касохов Т. Б., Цораева З. А., Фидарова А. М., Шляйхер А. Н. Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на состояние иммунной системы у детей с бронхиальной астмой и методы совершенствования тактики лечения // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2013. – Т 16, вып. 24. – С. 93-97.
10. Намазова Л. С. Патогенетические основы дифференцированного лечения бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 46 с.
11. Никонова М. Ф., Донецкова А. Д., Сидорович О. И., Лусс Л. В., Ярилин А. А. Особенности экспрессии генов транскрипционных факторов, контролирующих дифференцировку адаптивных субпопуляций CD4⁺-Т-лимфоцитов при аллергии // Иммунология. – 2011. – № 4. – С.189-191.

12. Хаитов М. Р., Крючков Н. А., Башкатова Ю. Н. Биологические модели IgE-зависимой бронхиальной астмы: методологические особенности и перспективы применения // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2010. – № 7. – С.22-28.
13. Цой А. Н., Архипов В. В. Бронхиальная астма: новые решения. – М.: Мед. информ. агентство, 2007. – 320 с.
14. Akbari O., Faul J. L., Hoyte E. G., Berry E. J., Wahlstrom J., Kronenberg M., DeKruyff R. H., Umetsu D. T. CD4+ Invariant T-Cell-Receptor+ Natural Killer T Cells in Bronchial Asthma // N Engl J Med 2006; 354:1117-29.
15. Sorkness C. A., Lemanske R. F. Jr., Mauger D. T. et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. V. 119. P. 64–72.