

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

Бурнайкина К.С.¹, Герасимова Н.Г.¹, Шепелева О.И.¹, Коваленко Е.Н.¹, Зотова Л.В.¹,
Горбатов В.А.¹, Грузнов Р.Р.¹

¹ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»
Министерства образования и науки РФ, Саранск, e-mail: dep-mail@adm.mrsu.ru

Включение азоксимера бромид в состав комплексной терапии рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей с частыми респираторными вирусными инфекциями способствовало нивелированию ведущих клинических симптомов патологии по отношению к группе детей, не получавших иммуномодулятор. В проведенных нами исследованиях отмечено, что азоксимера бромид эффективно влияет на показатели интоксикации организма, снижая нитриты сыворотки крови. Отмечено снижение показателя оксида азота в сыворотке крови при стихании обострения заболевания, что является положительным эффектом иммуномодулятора. Результаты, полученные при исследовании, показали влияние иммуномодулятора на механизмы антиоксидантной системы: возможность влиять на механизмы образования свободных радикалов в организме и как следствие этого уменьшать повреждение клеточных мембран. Применение азоксимера бромид оптимизировало некоторые показатели врожденного и адаптивного иммунитета у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. Исследование показало влияние препарата на механизмы выработки интерлейкина-18, интерлейкина-4 и γ -интерферона. Азоксимер бромид снижал концентрацию провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-18) и повышал концентрацию γ -интерферона в сыворотке крови пациентов. Исследования показали, что клетки иммунокомпетентной системы у детей с бронхообструктивным синдромом имеют достаточно компенсаторных возможностей по синтезу данных цитокинов.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, дети, азоксимер бромид, иммунитет, антиоксидантная система, оксид азота.

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF THE USE OF IMMUNOMODULATORS TO OPTIMIZE THE TREATMENT OF BRONCHIAL OBSTRUCTIVE SYNDROME

Burnaykina K.S.¹, Gerasimova N.G.¹, Shepeleva O.I.¹, Kovalenko E.N.¹, Zotova L.V.¹,
Gorbatov V.A.¹, Gruznov R.R.¹

¹ FGBOU VO «National Research Mordovian State University named after N.P. Ogareva» Ministry of Education and
Science of the Russian Federation, Saransk, e-mail: dep-mail@adm.mrsu.ru

The inclusion of azo oximer bromide in the complex therapy of recurrent bronchial obstructive syndrome in children with frequent respiratory viral infections contributed to the leveling of the leading clinical symptoms of pathology in relation to the group of children who did not receive an immunomodulator. In our studies, it was noted that azoximer bromide effectively affects the indicators of intoxication of the body, reducing serum nitrites. A decrease in the indicator of nitric oxide in the blood serum was observed when the exacerbation of the disease subsided, which is a positive effect of the immunomodulator. The results obtained during the study showed the effect of the immunomodulator on the mechanisms of the antioxidant system: the ability to influence the mechanisms of formation of free radicals in the body and, as a result, reduce damage to cell membranes. The use of azoximer bromide optimized some indicators of innate and adaptive immunity in children with recurrent bronchial obstructive syndrome. The study showed the effect of the drug on the mechanisms of production of interleukin-18, interleukin-4 and γ -interferon. Azoximer bromide reduced the concentration of pro-inflammatory cytokines (IL-4, IL-18) and increased the concentration of γ -interferon in the blood serum of patients. Studies have shown that cells of the immunocompetent system in children with bronchial obstructive syndrome have sufficiently compensatory capabilities for the synthesis of these cytokines.

Keywords: bronchial obstruction syndrome, children, azoximer bromide, immunity, antioxidant system, nitric oxide.

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 иммунокорригирующие 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 азоксимера бромида для обоснования применения препарата в остром периоде рецидивирующего обструктивного бронхита у детей. Оценено влияние лекарственного препарата на свободнорадикальные процессы, показатели интоксикации, антиоксидантные и иммуномодулирующие механизмы фармакологических эффектов.

Материал и методы исследования. Дети, включенные в исследование, в возрасте от 5 до 17 лет, находились на стационарном лечении с диагнозом «рецидивирующий обструктивный бронхит». Провоцирующим фактором обострения заболевания явилась острая респираторная инфекция. Обследованы две группы пациентов. I (исследуемая) (n=20) группа детей получала симптоматическую терапию и иммунокорректор, II группа детей (сравнения) (n=20) получала только симптоматическое лечение без иммуномодулятора. Пациенты были отобраны методом случайной выборки. Средний возраст пациентов – 11±6 лет. Азоксимера бромид (Полиоксидоний, ООО «НПО Петровакс Фарм», г. Москва, флаконы) применялся в комплексной терапии 0,15 мг/кг внутривенно через день, 5 инъекций на курс (согласно инструкции по применению препарата). Парентеральный путь введения препарата является наиболее эффективным в остром периоде воспалительных заболеваний, и данная лекарственная форма разрешена к применению с раннего возраста, в отличие от других форм азоксимера бромида, которые разрешены к применению у детей в более позднем возрасте. Госпитализация составила от 11 до 15 дней.

В исследовании оценивались клинические симптомы патологии по балльной системе: 2 балла соответствовали ярко выраженным симптомам заболевания; 1 балл – умеренно

выраженным; 0 баллов – отсутствию симптомов. Объем форсированного выдоха (ОФВ1) оценен с использованием диагностического комплекса «Валента». 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 + полиоксидоний)		II группа (стандартная терапия)	
	До терапии	После терапии	До терапии	После терапии
Кашель	20/20 (100%) 1,07±0,05 балла	0/20(0%) 0 баллов*	20/20 (100%) 1,03±0,64 балла	3/20 (15%)# 0,15±0,044 балла*#
Коробочный оттенок перкуторного звука	15/20 (75%) 0,81±0,048 балла	0/20 (0%) 0 баллов*	14/20 (70%) 0,74±0,053 баллов	0/20 (0%) 0 баллов*
Сухие свистящие хрипы	20/20 (100%) 1,89± 0,038 балла	0/20 (0%) 0 баллов*	20/20 (100%) 1,92±0,034 балла	0/20 (0%) 0 баллов*

Примечание: * – выявлены достоверные отличия от показателей до терапии ($p < 0,05$); # – выявлены достоверные отличия от показателей I группы после терапии ($p < 0,05$).

У детей, поступивших в стационар, показатель функции внешнего дыхания, подтверждающий бронхиальную обструкцию, был снижен (I группа: у 75% детей легкое, у 15% детей умеренное снижение, II группа: у 80% детей легкое, у 20% детей умеренное снижение ОФВ1). Данный показатель нормализовался после терапии (отсутствие отклонений от нормы в I группе), что свидетельствует о положительном влиянии препарата на симптомы рецидивирующей бронхообструкции. В группе детей без использования иммуномодулятора у 15% пациентов сохранялось легкое снижение данного показателя после проведенной терапии.

Антиоксидантный фармакологический эффект азоксимера бромида оценивался по биохимическим показателям церулоплазмينا 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 церулоплазмينا и активность каталазы в сыворотке крови составили $15,9 \pm 0,8$ мг% и $0,8 \pm 0,1$ мккатал/л соответственно у детей I группы и $16,3 \pm 0,6$ мг% и $0,7 \pm 0,2$ мккатал/л у детей II группы, что ниже, чем у детей контрольной группы ($22,8 \pm 0,8$ мг% и $12,2 \pm 0,2$ 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: $3,5 \pm 0,9$ мкмоль/л. Показатель оксида азота до терапии имел высокие значения в обеих группах ($6,1 \pm 0,16$ и $6,3 \pm 0,22$ соответственно) по сравнению с контрольной группой. После проведенной терапии содержание церулоплазмينا и активность каталазы в сыворотке крови составили $20,9 \pm 0,9$ мг% и $1,6 \pm 0,3$ 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 (рис. 1).

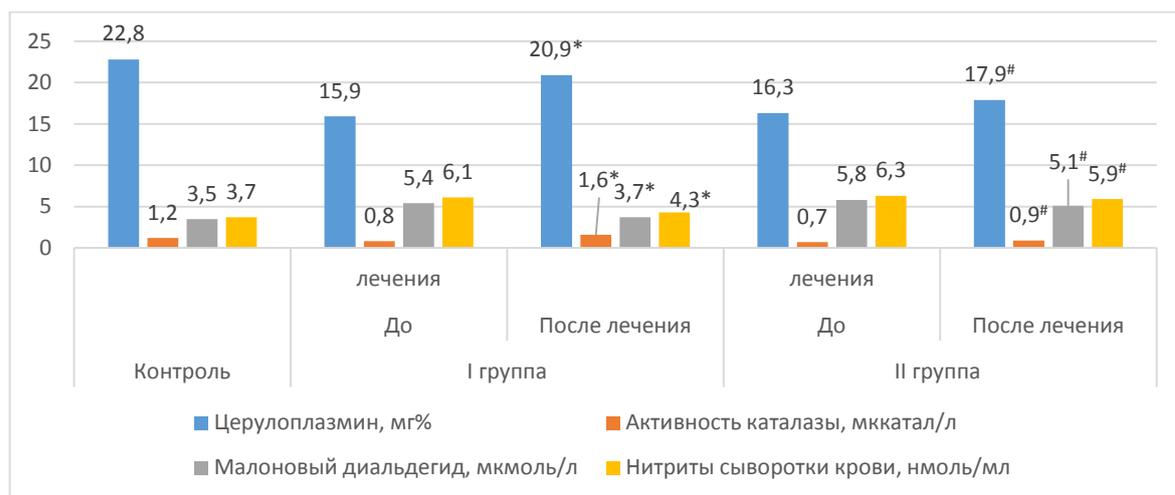


Рис. 1. Биохимические показатели крови у пациентов с рецидивирующим бронхитом

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

– показатели достоверно отличаются от показателей I группы после проведенной терапии ($p < 0,05$).

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 Т-лимфоцитов (CD3+) и (CD4+) до терапии составило $71,64 \pm 1,77\%$ 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 – $11,91 \pm 0,93\%$. 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. Натуральные киллеры (CD56+) составили в группе детей с иммуномодулятором $8,64 \pm 0,83\%$, в группе без его применения – $7,62 \pm 0,61\%$. При лечении азоксимером бромидом отмечалось изменение показателей как Т-клеточного звена иммунитета, так и В-клеточного звена иммунитета. Общее количество Т-лимфоцитов (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 азоксимера бромида на механизмы синтеза провоспалительных цитокинов, в частности IL-4. Препарат вызывал снижение содержания данного цитокина у пациентов, что способствовало эффективному купированию воспаления в бронхах. Показатели интерлейкина-4 и γ -интерферона в сыворотке крови представлены на рисунке 2.

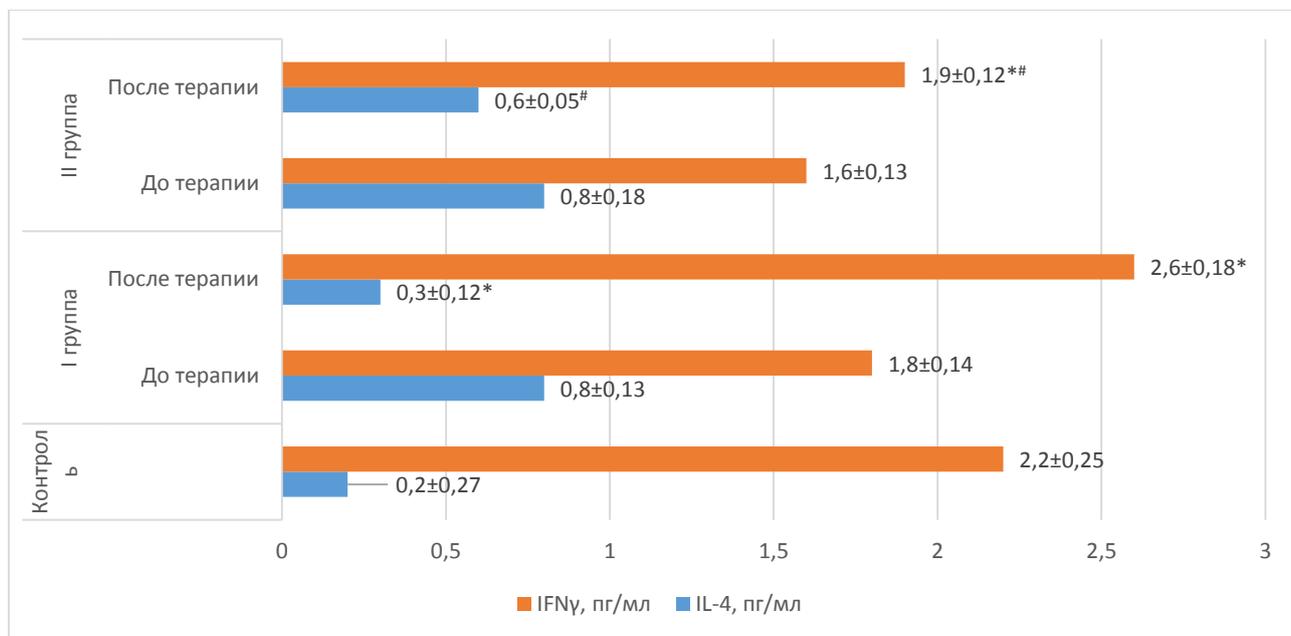


Рис. 2. Показатели IL-4, IFN γ у пациентов с рецидивирующим бронхитом

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

– показатели достоверно отличаются от показателей I группы после проведенной терапии ($p < 0,05$).

Исследования концентрации γ -интерферона и интерлейкина-18 в сыворотке крови исследуемых групп при обструктивном воспалении бронхов показали (рис. 3), что клетки иммунокомпетентной системы имеют достаточно компенсаторных возможностей по синтезу данных цитокинов. Концентрация интерлейкина-18 в сыворотке крови пациентов с бронхообструкцией свидетельствовала о повышении активности макрофагов при воспалении бронхов. При применении иммуномодулятора в составе комплексной терапии данный показатель снижался. Изучаемый иммуномодулятор достоверно увеличивал содержание противовоспалительного цитокина γ -интерферона в сыворотке крови детей с бронхообструкцией, что приводило к возрастанию фагоцитарной активности нейтрофилов как первичной реакции неспецифического иммунитета на внедрение в организм инфекции.

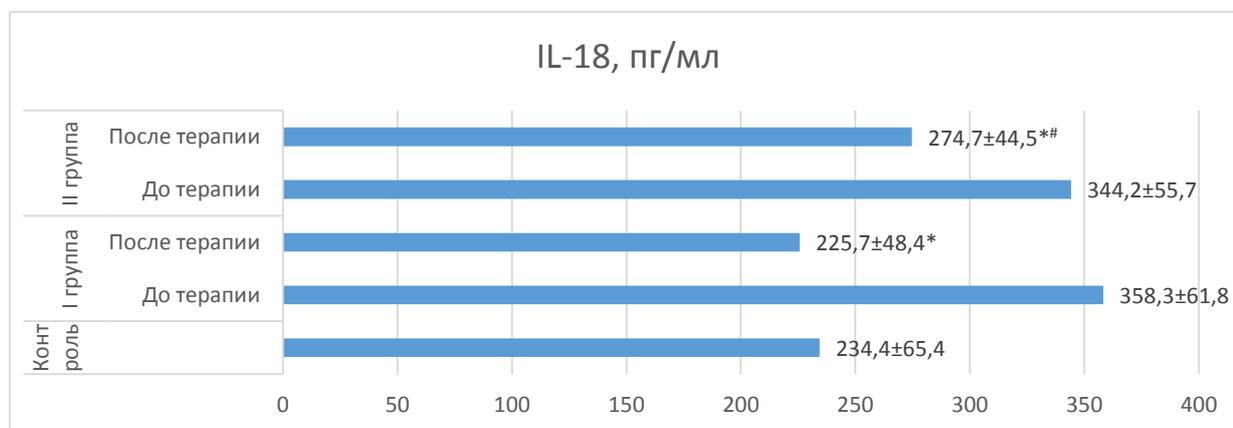


Рис. 3. Показатель IL-18 у пациентов с рецидивирующим бронхитом

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

– показатели достоверно отличаются от показателей I группы после проведенной терапии ($p < 0,05$).

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 азоксимера бромида 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.B. 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

иммуномодулирующими препаратами // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии (ЖМЭИ). 2019. №3. С. 46-54.