

ИММУННАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

© Карина Сергеевна Бурнайкина, Наталья Геннадьевна Герасимова

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»
430005, Саранск, Большевикская ул., 68

Контактная информация: Карина Сергеевна Бурнайкина — аспирант кафедры нормальной и патологической анатомии. E-mail: karinaburnaikina@gmail.com

РЕЗЮМЕ: Цель исследования. Целью исследования явилось изучение некоторых показателей иммунной и антиоксидантной систем у детей при рецидивирующем обструктивном бронхите в комплексной терапии с азоксимером бромидом. **Материал и методы исследования.** В исследование были включены дети 5–17 лет с рецидивирующим обструктивным бронхитом с преимущественно инфекционными триггерными факторами обострения заболевания, находившиеся на стационарном лечении. Проведено обследование двух групп пациентов. I группа детей (исследуемая) (n=20) получала стандартную терапию (базисные препараты, симптоматическую терапию) и азоксимер бромид, II группа (сравнения) детей (n=20) получала только стандартную терапию без иммуномодулятора. Оценка эффективности применения иммуномодулятора при бронхообструктивном синдроме проводилась по биохимическим показателям (церулоплазмин, каталаза, малоновый альдегид, оксид азота), показателям врожденного и адаптивного иммунитета и цитокинов (интерлейкина-18, интерлейкина-4 и γ -интерферона). **Результаты.** Исследования показали, что иммуномодулятор эффективно снижает уровень нитритов в сыворотке крови, что свидетельствует о снижении провоспалительного эффекта данных стабильных метаболитов на органы и ткани и о стихании обострения заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии иммуномодулятора на механизмы антиоксидантной защиты: способность ингибировать процессы перекисного окисления липидов и оказывать протекторное действие в отношении антиоксидантов. Применение азоксимера бромида эффективно корригировало показатели врожденного и адаптивного звеньев 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. При бронхиальной обструкции это способствовало компенсации недостатка фагоцитарной активности нейтрофилов как первоочередного механизма неспецифического иммунитета в ответ на внедрение инфекционного агента. **Заключение.** Применение иммуномодулятора в комплексной терапии рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей с преимущественно инфекционными триггерными факторами обострения позволяет оптимизировать антиоксидантный статус, корригировать некоторые показатели врожденного, адаптивного иммунитета, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхообструктивный синдром, дети, азоксимер бромид, иммунитет, антиоксидантная система.

THE IMMUNE AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN RELAPSING BRONCHIAL OBSTRUCTION

© Karina S. Burnaykina, Natalia G. Gerasimova

National Research Mordovian State University named after N.P. Ogareva. 430005, Russia, Saransk, Bolshevistskaya str., 68

Contact information: Karina S. Burnaykina — Postgraduate Student Department of normal and pathological anatomy.
E-mail: karinaburnaikina@gmail.com

ABSTRACT: Purpose of the study. The aim of the study was to study some indicators of the immune and antioxidant systems when using azoximer bromide in case of recurrent obstructive bronchitis in children. **Material and research methods.** The study included children 5–17 years old with recurrent obstructive bronchitis with predominantly infectious trigger factors of exacerbation of the disease who were in hospital. A survey of two groups of patients. Group I of children (study) (n=20) received standard therapy (basic drugs, symptomatic therapy) and azoximer bromide, group II (comparison) of children (n=20) received only standard therapy without immunomodulator. Evaluation of the effectiveness of the use of an immunomodulator in bronchial obstructive syndrome was carried out according to biochemical parameters (ceruloplasmin, catalase, malonic aldehyde, nitric oxide), indicators of innate and adaptive immunity and cytokines (interleukin-18, interleukin-4 and γ -interferon). **Results.** The study has shown that this immunomodulator effectively reduces the level of nitrites in the blood serum, which is indicative of a decrease in the pro-inflammatory effect of these stable metabolites on organs and tissues. It also was noted to abate exacerbations of the disease. The obtained results indicated the influence of the immunomodulator on the mechanisms of protection: its ability to inhibit the processes of lipid peroxidation and provide a protective effect against antioxidants. Azoximer bromide effectively corrected the indices of the innate and adaptive immunity units in the children with bronchial obstruction syndrome. The study has also revealed the effect of this agent on the mechanisms of production of interleukin-4 and γ -interferon. Azoximer bromide reduced the concentration of the pro-inflammatory cytokines (IL-4, IL-18) and increased the concentration of interferon- γ in the blood serum of the patients. With bronchial obstruction, this helped to compensate for the lack of phagocytic activity of neutrophils as the primary mechanism of nonspecific immunity in response to the introduction of an infectious agent. **Conclusion.** The use of an immunomodulator in the complex treatment of recurrent bronchial obstructive syndrome in children with predominantly infectious trigger exacerbation factors allows optimizing the antioxidant status and correcting some indicators of innate, adaptive immunity, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines.

KEY WORDS: bronchial obstruction syndrome, children, azoximer bromide, immunity, antioxidant system.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхообструктивный синдром у детей относится к одной из наиболее распространенных патологий респираторного тракта. В последние годы обсуждаются патофизиологические механизмы вовлечения антиоксидантной системы, маркеров структурно-функционального состояния эндотелия, показателей интоксикации, а также врожденного и адаптивного иммунитета при данном синдроме [7, 8]. Как правило, эти изменения на тканевом и клеточном уровне не имеют специфического характера и отмечаются при патологии других органов и систем при интоксикации, воспалении, адаптации к стрессу [2, 6]. Нередко ведущими триггерными факторами развития обострений данного заболевания у детей являются частые острые респираторные вирусные и бактериальные инфекции [1, 3]. В связи с этим становится актуальным вопрос о применении иммуномодуляторов, особенно в остром периоде заболевания [5, 9]. В этом периоде важно, чтобы препарат имел не только иммунокорригирующие свойства, но и оказывал антиоксидантный, дезинтоксикационный эффект [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилось изучение некоторых клинико-фармакологических аспектов применения азоксимера бромида для оптимизации терапии рецидивирующего бронхообструктивного бронхита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено проспективное контролируемое исследование. В него были включены дети 5–17 лет, с рецидивирующим обструктивным бронхитом с преимущественно инфекционными триггерными факторами обострения заболевания, находившиеся на стационарном лечении. Проведено обследование двух групп пациентов. I группа детей (исследуемая) (n=20) получала стандартную терапию (базисные препараты, симптоматическую терапию) и азоксимер бромид, II группа (сравнения) детей (n=20) получала только стандартную терапию без иммуномодулятора. Отбор пациентов для данных исследований проводился методом случайной выборки. Средний возраст пациентов — 11±6 лет.

Азоксимера бромид (Полиоксидоний, ООО «НПО Петровакс Фарм», г. Москва) вводился детям I исследуемой группы из расчета 0,15 мг/кг внутривенно через день, 5 инъекций на курс. Средний срок госпитализации составил $12,5 \pm 1,5$ дней.

Оценка эффективности применения иммуномодулятора при бронхообструктивном синдроме проводилась по биохимическим показателям (церулоплазмин, каталаза, малоновый альдегид, оксид азота), показателям врожденного и адаптивного иммунитета и цитокинов.

Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики с помощью пакета программ для ПК Microsoft Excel 70, Statistica 60 (StatSoft Inc., США). Сравнительный анализ проведен с помощью парного и непарного критерия t-Стьюдента и χ -квadrата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании по содержанию церулоплазмينا и активности каталазы крови делались выводы об интенсивности антиоксидантной защиты, малонового альдегида — об активности перекисного окисления липидов, оксида азота — тяжести интоксикации организма до и после лечения. Полученные данные показали, что у больных детей с рецидивирующим бронхитом в период обострения, содержание церулоплазмينا и каталазы в сыворотке крови было достоверно ниже, чем у здоровых детей. Напротив, дети с рецидивирующим бронхитом имели более высокие значения малонового альдегида и оксида азота, чем здоровые дети. После проведенного лечения у детей с исследуемой патологией содержание церулоплазмينا и активность каталазы в сыворотке крови достоверно повысились, а малонового альдегида и оксида азота снизилось относительно показателей, которые отмечались до начала терапии (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о снижении показателей интоксикации и повышении резервных возможностей антиоксидантной системы после проведенной терапии с применением иммуномодулятора.

Исследования показали также, что у детей с рецидивирующим бронхитом в обеих группах, на момент поступления в стационар, показатели врожденного и адаптивного иммунитета были ниже возрастной нормы или соответствовали ее нижней границе. Полученные результаты свидетельствуют об ограниченных

резистентных возможностях иммунной системы у детей с данным рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. Повышение цитотоксических лимфоцитов (CD8) вероятно связано с необходимостью уничтожения инфекционного агента при данной патологии. Азоксимер бромид корректировал показатели Т- и В-клеточного звена иммунитета. Отмечено достоверное увеличение общего количества Т-лимфоцитов (CD3⁺), а также рост показателя CD4⁺ Т-хелперов после терапии ($p < 0,05$). Кроме того, отмечено достоверное уменьшение количества CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов, в результате чего происходит увеличение показателя соотношения CD4/CD8 Т-лимфоцитов после терапии ($p < 0,05$). В отношении количества В-лимфоцитов также наблюдались достоверные изменения. Азоксимер бромид повышал содержание В-лимфоцитов после проведенной терапии ($p < 0,05$). Исследование показало закономерное влияние иммуномодулятора на показатели врожденного иммунитета — препарат повышал содержание натуральных киллеров (CD56). В группе сравнения этот показатель практически не изменялся (табл. 2).

Показатели интерлейкинов у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом представлены в таблице 5.

Концентрация интерлейкина-4 в сыворотке крови детей исследуемой группы при поступлении в стационар превышала соответствующий показатель у здоровых детей; после терапии с применением азоксимера бромида содержание интерлейкина-4 достоверно сни-

Таблица 1

Биохимические показатели крови детей с рецидивирующим бронхитом

Показатели крови	Контроль — здоровые дети	До лечения	После лечения
Церулоплазмин, мг %;	$22,8 \pm 0,8$	$16,9 \pm 0,7^*$	$20,9 \pm 0,8^*$
Активность каталазы, мккатал/л;	$1,2 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2^*$	$1,4 \pm 0,4^*$
Малоновый альдегид мкмоль/л,	$3,5 \pm 0,9$	$4,6 \pm 0,2^*$	$3,5 \pm 0,2^*$
Оксид азота (нитриты), нмоль/мл	$3,7 \pm 0,18$	$6,2 \pm 0,24^*$	$4,1 \pm 0,22^*$

Примечание: * — значение показателей, достоверно отличаются при $p < 0,05$

Таблица 2

Показатели Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у пациентов с рецидивирующим бронхитом до и после терапии.

Показатели	Контрольная группа	Исследуемая группа		Группы сравнения	
		до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Т-клеточное звено иммунитета					
CD3, %	72,58±1,79	71,64±1,77	74,99±1,33*	71,18±1,06	72,19±1,03#
CD4, %	33,21±0,44	31,59±0,67	39,66±1,35*	31,02±0,74	32,36±1,18#
CD8, %	19,03±0,84	27,04±0,79	18,73±1,13*	26,92±0,68	25,15±0,81#
CD4/ CD8	1,75±0,63	1,16±0,05	2,17±0,15*	1,14±0,02*	1,29±0,35#
В-клеточное звено иммунитета					
CD19, %	14,45±0,48	12,01±1,09	17,07±0,54*	11,91±0,93	12,87±0,32#
Ig E общий (IU/ml)	50,0±0,38	193,22±0,56	85,27±0,83	189,13±0,72	109,12±0,17
NK-клетки					
CD56, %	9,82±0,28	8,64±0,83*	12,88±0,56*	7,62±0,61*	8,28±0,26#

Примечание: * — показатели достоверно отличаются от показателей до терапии ($p < 0,05$); # — показатели достоверно отличаются от показателей I группы после проведенной терапии ($p < 0,05$).

Таблица 3

Показатели IL-4, IFN γ , IL-18 у пациентов с рецидивирующим бронхитом до и после терапии

Показатели	Контроль	I группа		II группа	
		до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
IL-4, пг/мл	0,2±0,27	0,8±0,13	0,3±0,12*	0,8±0,18	0,6±0,05#
IFN γ , пг/мл	2,2±0,25	1,8±0,14	2,6±0,18*	1,6±0,13	1,9±0,12*#
IL-18, пг/мл	234,4±65,4	358,3±61,8	225,7±48,4*	344,2±55,7	274,7±44,5*#

Примечание: * — показатели достоверно отличаются от показателей до терапии ($p < 0,05$); # — показатели достоверно отличаются от показателей I группы после проведенной терапии ($p < 0,05$).

зилось ($p < 0,05$) и приблизилось к показателям здоровых детей. В группе сравнения концентрация интерлейкина-4 на момент поступления детей в стационар также превышала соответствующий показатель у здоровых детей, однако после проведенной терапии не наблюдалось достоверного снижения содержания представленного цитокина в сыворотке крови. Концентрация γ -интерферона в сыворотке крови детей исследуемой группы при поступлении в стационар была ниже соответствующего показателя у здоровых детей. Азоксимер бромид достоверно увеличивал содержание γ -интерферона в сыворотке крови пациентов ($p < 0,05$). В группе сравнения на момент поступления детей в стационар также отмечались низкие значения концентрации IFN γ в сыворотке крови, однако после проведенной стандартной терапии наблюдалось лишь незначительное повышение содержания представленного цитокина в сыворотке крови пациентов.

Исследования концентрации γ -интерферона и интерлейкина-18 в сыворотке крови исследуемых групп при обструктивном воспалении бронхов показали, 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. Изменялось и содержание γ -интерферона, участвующего в реализации патогенетических механизмов при данной патологии. Азоксимер бромид достоверно увеличивал содержание γ -интерферона в сыворотке крови пациентов с бронхообструкцией, что способствовало компенсации недостатка фагоцитарной активности нейтрофилов как первоочередного механизма неспецифического иммунитета при внедрении инфекционного агента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение иммуномодулятора в комплексной терапии рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей с преимущественно инфекционными триггерными факторами обострения позволяет оптимизировать антиоксидантный статус, корригировать некоторые показатели врожденного, адаптивного иммунитета, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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): 6–11.
2. Герасимова Н.Г., Кругляков П.П., Балашов В.П. Морфофункциональные изменения миокарда при адаптации к стрессу. Морфология. 2009; 136(4): 38а.
3. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия при острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста. Практическая медицина. 2014; 9(85): 82–9.
4. Герасимова Н.Г. Морфофункциональные изменения миокарда при экспериментальной патологии и коррекции препаратами метаболического типа действия. Автореф. дис. д-ра мед. наук. Саранск; 2008.
5. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение. Иммунология. 2010; 4: 196–203.
6. Черышев В.А., Черышева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления. Медицинская иммунология. 2011; 13(6): 557–68.
7. Cai C., Zhou J., Sun X. et al. Integrated modeling and analysis of intracellular and intercellular mechanisms in shaping the interferon response to viral infection. PLoS One. 2017; 12(10).
8. Gonzales-van Horn S.R., Farrar J.D. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. Leukoc Biol. 2015; 98(2): 185–94.
9. Nguyen T.H., Casale T.B. Immunomodulation for treatment of allergic disease. Immunol. Rev. 2011; 242(1): 258–71.

REFERENCES

1. Bulgakova V. A., Balabolkin I. I., Katosova L. K. Persistiruyushchaya virusnaya infektsiya u detey s bronkhial'noy astmoy. [Persistent viral infection in children with bronchial asthma]. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2011; 2(25): 6–11. (In Russian).
2. Gerasimova N.G., Kruglyakov P.P., Balashov V.P. Morfofunktsional'nyye izmeneniya miokarda pri adaptatsii k stressu. [Morphofunctional changes in the myocardium during adaptation to stress]. Morfologiya. 2009; 136(4): 38a. (In Russian).
3. Mizernitskiy Yu. L. Differentsial'naya diagnostika i differentsirovannaya terapiya pri ostroy bronkhial'noy obstruktsii pri ORVI u detey rannego vozrasta. [Differential diagnosis and differentiated therapy for acute bronchial obstruction in ARVI in young children]. Prakticheskaya meditsina. 2014; 9(85): 82–9. (In Russian).
4. Gerasimova N.G. Morfofunktsional'nyye izmeneniya miokarda pri eksperimental'noy patologii i korektsii preparatami metabolicheskogo tipa deystviya. [Morphofunctional changes in the myocardium in experimental pathology and correction with metabolic drugs]. Avtoref. dis. d-ra med. nauk. Saransk; 2008. (In Russian).
5. Khaitov R.M., Pinegin B.V. Immunomodulyatory: mekhanizm deystviya i klinicheskoye primeneniye. [Immunomodulators: mechanism of action and clinical use]. Immunologiya. 2010; 4: 196–203. (In Russian).
6. Cheryshev V.A., Cherysheva M.V. Immunologicheskkiye mekhanizmy lokal'nogo vospaleniya. [Immunological mechanisms of local inflammation]. Meditsinskaya immunologiya. 2011; 13(6): 557–68. (In Russian).
7. Cai C., Zhou J., Sun X. et al. Integrated modeling and analysis of intracellular and intercellular mechanisms in shaping the interferon response to viral infection. PLoS One. 2017; 12(10).
8. Gonzales-van Horn S.R., Farrar J.D. Interferon at the crossroads of allergy and viral infections. Leukoc Biol. 2015; 98(2): 185–94.
9. Nguyen T.H., Casale T.B. Immunomodulation for treatment of allergic disease. Immunol. Rev. 2011; 242(1): 258–71.