

ВЛИЯНИЕ СТАНДАРТНОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ sCD50, sCD54 У БОЛЬНЫХ СМЕШАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

*[Н. А. Любавина](#), [Л. В. Тюрикова](#), [Г. Н. Варварина](#), [С. Г. Сальцев](#), [В. А. Вахламов](#),
[Е. В. Макарова](#)*

*ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава
России (г. Нижний Новгород)*

Целью настоящей работы является определение сывороточной концентрации молекул адгезии (sCD54, sCD50) и оценка влияния на нее стандартной терапии у больных смешанной бронхиальной астмой (БА). В условиях пульмонологического отделения проведено обследование 50-ти больных БА смешанного генеза неконтролируемого течения в стадии обострения. Продолжительность болезни у обследованных больных составила от 1 года до 40 лет. БА средней степени тяжести была диагностирована у 25-ти (50 %) пациентов, у остальных выявлено тяжелое течение болезни. Выявлено нарастание содержания растворимых молекул адгезии (sCD54 и sCD50) при тяжелом течении БА смешанного генеза. Наличие корреляционной зависимости тестируемых растворимых молекул с функциональными показателями легких и воспалительными изменениями периферической крови позволило считать высокие сывороточные концентрации sCD54 и sCD50 маркерами тяжелого течения смешанной БА у взрослых. Лечение обострения БА с совместным применением системных и ингаляционных *глюкокортикостероидов* наряду с антибиотикотерапией приводит к нормализации повышенного сывороточного уровня sCD54, sCD50.

Ключевые слова: CD-антигены, молекулы адгезии, бронхиальная астма.

Любавина Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», рабочий телефон: 8 (831) 245-32-68, e-mail: n.lubavina@yandex.ru

Тюрикова Любовь Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», рабочий телефон: 8 (831) 245-32-68, e-mail:

lmayorova@rambler.ru

Варварина Галина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», рабочий телефон: 8 (831) 245-32-68, e-mail: olvarvarin@yandex.ru

Сальцев Сергей Григорьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», рабочий телефон: 8 (831) 245-32-68, e-mail: ims@list.ru

Вахламов Владимир Алексеевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», рабочий телефон: 8 (831) 245-32-68

Макарова Екатерина Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», e-mail: e_makarowa@mail.ru

Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой здравоохранения. По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 300 млн больных БА [1]. Согласно современным представлениям исследователей БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в котором принимают участие воспалительные и структурные клетки респираторного тракта (GINA 2014). В процессе воспаления при БА происходит активация тучных клеток, увеличение количества активированных эозинофилов, Т-лимфоцитов, естественных киллеров, а также Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа. Результатом активации клеток воспаления и клеток дыхательных путей является высвобождение медиаторов, участвующих в развитии симптомов заболевания и поддерживающих хронический воспалительный процесс в респираторном тракте. Иммунокомпетентные клетки, участвующие в воспалении, несут на своей поверхности большое разнообразие мембранных антигенов, которые отражают направление их дифференцировки [2]. У мембранных белков клеток иммунной системы имеются растворимые гомологи в биологических жидкостях (сыворотка крови и др.) и регулируют иммунный ответ [3, 4]. Растворимые молекулы межклеточной адгезии обеспечивают процессы межклеточного взаимодействия в ходе иммунного ответа и участвуют в формировании хронического воспаления при БА. Между тем роль межклеточной адгезии в развитии комплекса воспалительных процессов в дыхательных путях у больных БА изучена недостаточно. Особенно актуальным представляется оценка этого составляющего иммунокомпетентной системы в процессе лечения БА, что позволит оптимизировать результаты терапии и улучшить прогноз пациентов.

Целью настоящей работы явилось определение сывороточной концентрации молекул sCD54, sCD50 и оценка влияния на нее стандартной терапии у больных смешанной БА.

Материалы и методы. В условиях пульмонологического отделения ГКБ № 10 проведено обследование 50-ти больных БА смешанного генеза неконтролируемого течения в стадии обострения (60 % женщин, 40 % мужчин в возрасте 56 ± 13 лет). Продолжительность болезни у обследованных больных составила от 1 года до 40 лет (15 [7; 20]). БА средней степени тяжести была диагностирована у 25-ти (50 %) пациентов, у остальных выявлено тяжелое течение болезни. Больные БА получали стандартную комплексную терапию:

ингаляционные *глюкокортикостероиды* (ГКС) (Будесонид 500–1500 мкг через небулайзер). При тяжелом течении болезни у 45 % больных небулайзеротерапия сочеталась с ингаляциями Серетиды 25/250 мкг по 2 вдоха × 2 раза в день. Системные ГКС (Дексон) также применялись у всех пациентов БА, причем у 40 % обследуемых доза применяемого Дексона была до 8 мг/сут, а продолжительность терапии сГКС до 10-ти дней. Все остальные пациенты получали Дексаметазон в дозе более 8 мг/сут больше 10-ти дней. Бронходилатационная терапия включала в себя назначение Беродуала — 1 мл через небулайзер — и для купирования приступов удушья β 2-адреномиметики короткого действия (Сальбутамол 100–500 мкг/сут). У большинства пациентов был применен 1 курс антибактериальной терапии (АБТ), 15 % больных требовалось назначение 2-х курсов АБТ, у 31 % больных АБТ не проводилась. Препаратами первой линии были цефалоспорины (Цефотаксим 1,0 × 2 раза в сутки в/м или в/в), второй линии макролиды (Кларитромицин 0,5 × 2 раза per os).

Всем больным проводились общеклиническое обследование, спирометрия. Сывороточное содержание молекул sCD50, sCD54 определяли иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител серии ИКО и поликлональных антител против антигенов мононуклеарных клеток периферической крови человека, результаты представлены в условных единицах (U/ml) в виде Me [25; 75]. Образцы сыворотки крови больных сравнивали с образцами сыворотки 30-ти здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту. Статистический анализ проводили с использованием критерия Манна-Уитни, критерия ранговой корреляции Спирмена, критерия Вилкоксона. Математическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета статистических программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. При исследовании тестируемых молекул у больных БА средней тяжести было выявлено снижение уровня sCD50 и олигомерного sCD54, при тяжелом течении болезни выявлена нормализация концентрации этих молекул, а содержание суммарной фракции sCD54 было повышено по сравнению со здоровыми донорами. У больных со среднетяжелой БА было выявлено снижение уровня sCD50 и олигомерного sCD54. При тяжелом течении БА нами обнаружено нарастание уровня растворимых молекул адгезии, что подтверждается и в исследованиях других авторов [5–9], табл. 1.

Таблица 1

Сывороточное содержание растворимых мембранных молекул у больных БАК, Me [25p; 75p]

Антиген	Доноры	Средней тяж. БА, p (дон)	Тяжелое теч. БА, p (дон)	P (средн.-тяж. теч.)
sCD54 суммарный	65 [62; 69]	60 [52; 75] p = 0,62	73 [62; 209] p = 0,04	0,04
sCD54 олигомерный	155 [142; 235]	93 [64; 191] p = 0,009	175[134;262] p = 0,5	0,03
sCD50	354 [336; 368]	317 [298; 405] p = 0,05	373 [314; 392] p = 0,6	0,17
Число больных	30	25	25	—

Обнаружена обратная связь между показателем олигомерного sCD54 с МОС50 (максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50 % форсированной жизненной емкости легких) ($R = -0,5$; $p = 0,03$), а также ОФВ₁ (объема форсированного выдоха

за первую секунду) с sCD50 и олигомерным sCD54 ($R_1 = -0,44$; $p_1 = 0,02$; $R_2 = -0,4$; $p_2 = 0,02$).

Была выявлена положительная связь продолжительности болезни и содержания суммарного sCD54 ($r = 0,48$; $p = 0,03$).

У 70 % обследованных больных продуцировалась мокрота, характер которой варьировал от слизистого до гнойного, чему соответствовало нарастание уровня нейтрофилов в мокроте. Увеличение гнойности мокроты сопровождалось ростом суммарного сывороточного уровня олигомерного sCD54 ($r = 0,4$; $p = 0,03$). Рост концентрации растворимых молекул адгезии свидетельствует о повышенном шеддинге их с поверхности клеток и отражает увеличение их мембранной экспрессии при тяжелом течении БА. Ингибирование взаимодействия CD54 с LFA-1 приводит к преимущественной дифференцировке Т-лимфоцитов в направлении Т-хелперов II типа, характерного для атопии [6]. Высокий уровень растворимых молекул адгезии может препятствовать реализации своих функций эффекторными клетками и способствовать хронизации и более тяжелому течению воспалительного процесса. Выявленные в нашем исследовании корреляционные связи, отражающие рост содержания молекул межклеточной адгезии с нарастанием бронхообструкции и продолжительности болезни, свидетельствуют о неблагоприятном прогностическом значении высокого уровня sCD50 и sCD54 у больных смешанной БА.

Как видно из табл. 2, после проведенного комплексного лечения у больных сократилось количество приступов удушья, уменьшились воспалительные изменения периферической крови, снизилась продукция мокроты, а ее характер был только слизистым.

Таблица 2

Динамика клинико-лабораторных показателей в процессе лечения больных смешанной БА, Me [25p; 75p]

Показатель	До лечения, n = 50	После лечения, n = 50	p
Количество приступов удушья в сутки	4,3 [3; 5]	1,1 [1; 2]	0,005
Лейкоциты периферической крови ($\times 10^9/\text{л}$)	9,7 [7; 11]	8 [6,4; 9]	0,02
СОЭ (мм/ч)	16 [4; 28]	10 [5; 16]	0,04
Продукция мокроты (% больных)	70	30	0,03

На фоне более длительного лечения сГКС наблюдалась нормализация содержания растворимых молекул межклеточной адгезии (sCD54, sCD50) (табл. 3). Применение антибиотикотерапии у больных БА оказывало влияние на содержание растворимых форм дифференцировочных молекул клеток иммунной системы — длительная АБТ приводила к снижению сывороточного уровня молекул sCD54 и sCD50.

Таблица 3

Изменение концентрации растворимых молекул адгезии в зависимости от объема проводимой терапии [25p; 75p]

Лечение	sCD50		sCD54 суммарный		sCD54 олигомерный	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения

Без АБТ	320 [299; 939]	296 [285; 339] p = 0,59	106 [54; 190]	124 [61; 177] p = 0,6	161 [117; 340]	210 [182; 398] p = 0,71
1-й курс АБТ	340 [319; 372]	310 [294; 341] p = 0,67	68 [38; 75]	62 [51; 83] p = 0,5	207 [65; 221]	158 [33; 155] p = 0,4
2-й и > курса АБТ	383 [317; 393]	309 [292; 400] p = 0,2	73 [54; 86]	61 [48; 125] p = 0,18	147 [56; 232]	59 [34; 88] p = 0,01
Доза дексона < 8 мг/сут, < 10 дней	319 [305; 488]	309 [289; 332] p = 0,9	62 [46; 76]	69 [58; 135] p = 0,3	200 [92; 302]	162 [83; 166] p = 0,7
Доза дексона > 8 мг/сут, > 10 дней	416 [326; 562]	299 [30; 364] p = 0,03	74 [51; 133]	64 [61; 177] p = 0,1	297 [125; 565]	172 [53; 291] p = 0,01

Известно, что применение антибиотиков ведет к подавлению гуморального иммунного ответа и снижению продукции иммуноглобулинов, в том числе Ig-E у больных атопической БА [10, 11]. Таким образом, патогенетическая противовоспалительная терапия с использованием ГКС и антибиотиков приводит к снижению гиперактивации иммунокомпетентных клеток, улучшению межклеточных взаимодействий путем снижения ингибирующего влияния высокой концентрации растворимых молекул адгезии при обострении смешанной БА.

Заключение. Обнаружено нарастание уровня растворимых молекул адгезии (sCD54 и sCD50) при тяжелом течении БА смешанного генеза. Учитывая корреляционные взаимоотношения тестируемых растворимых молекул с функциональными показателями легких и воспалительными изменениями периферической крови, высокие сывороточные концентрации sCD54 и sCD50 можно считать маркерами тяжелого течения смешанной БА у взрослых. Лечение обострения БА с совместным применением системных и ингаляционных ГКС и антибиотикотерапии ведет к нормализации повышенного сывороточного уровня sCD54, sCD50.

Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы : пересмотр 2015 года / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. — М. : Российское респираторное общество, 2015. — 148 с.
2. Новиков В. В. Растворимые формы дифференцировочных антигенов гемопоэтических клеток / В. В. Новиков // Вопр. гематологии. — 1996. — № 6. — С. 40-43.
3. Новиков В. В. Новые дифференцировочные антигены человека, утвержденные на VII Международном воркшопе / В. В. Новиков, И. В. Евсегнеева // Рос. биотерапевт. журн. — 2003. — № 3. — С. 1-4.
4. Новиков В. В. Растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы / В. В. Новиков, А. В. Караулов, А. Ю. Барышников. — М. : МИА, 2008. — С. 249.
5. Респираторная медицина : руководство. В 2 т. / Под ред. А. Г. Чучалина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007.
6. Влияние терапии будесонидом на уровни цитокинов и молекул межклеточной адгезии у подростков со среднетяжелой бронхиальной астмой / Н. А. Геппе [и др.] // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2009. — № 2. — С. 40-42.
7. Сывороточное содержание растворимых антигенов адгезии и молекул гистосовместимости у детей с бронхиальной астмой / А. В. Максимова [и др.] //

Аллергология. — 2005. — № 4. — С. 30-34.

8. Grzelewska-Rzymowska I. Role of intra cellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and its soluble form (sICAM) in chronic airway inflammation / I. Grzelewska-Rzymowska, M. Pietrzakowicz // *Pol. Merkur. Lekarski.* — 2004 (Feb.). — Vol. 16, N 92. — P. 179-82.
9. Nagy L. Mononuclear cell activation in status asthmaticus / L. Nagy, C. Corrigan, B. Kay // *Orv. Hetil.* — 1990 (Mar. 18). — Vol. 131, N 11. — P. 571-3.
10. Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) Antigen in Sera of Bronchial Asthmatics / Y. Shiota [et al.] // *Chest.* — 1996 (Jan.). — Vol. 109. — P. 94-99.
11. Tetracycline-mediated Ig-E isotype-specific suppression of ongoing human and murine Ig-E responses in vivo and murine memory Ig-E responses induced in vitro / R. Joks [et al.] // *Int. Immunol.* — 2010 (Apr.) — Vol. 22, N 4. — P. 281-8.
12. Effect of levofloxacin and pefloxacin on humoral immune response elicited by bovine serum albumin docked in gelatin microparticles and nanoparticles / J. Madan [et al.] // *Pharmazie.* — 2010 (Apr.). — Vol. 65, N 4. — P. 284-9.

INFLUENCE OF STANDARD PATHOGENETIC THERAPY ON THE SERUMAL LEVEL OF MOLECULES OF ADHESION OF sCD50, sCD54 AT PATIENTS WITH ADMIXED BRONCHIAL ASTHMA

[*N. A. Lyubavina, L. V. Tyurikova, G. N. Varvarina, S. G. Saltsev, V. A. Vakhlamov,
E. V. Makarova*](#)

SBEI HPE «Nizhny Novgorod State Medical Academy» of Ministry of Health (Nizhny Novgorod)

The purpose of the presented research is determination of serumal concentration of molecules of adhesion (sCD54, sCD50) and an assessment of influence on it of standard therapy at patients with the admixed bronchial asthma (BA). In the conditions of pulmonary unit examination of 50 patients with BA of the admixed genesis of an uncontrollable course in an exacerbation stage is conducted. Illness duration at the examined patients was from 1 year to 40 years. BA of moderate severity was diagnosed at 25 (50 %) patients, at the others serious disease is revealed. Increase of the maintenance of soluble molecules of adhesion is revealed (sCD54 and sCD50) at a severe BA of the admixed genesis. Existence of correlation dependence of the tested soluble molecules with functional indicators of lungs and inflammatory changes of a peripheric blood allowed to consider high serumal concentration of sCD54 and sCD50 markers of severe admixed BA at adults. Treatment of BA exacerbation with combined usage of systemic and inhalation glucocorticosteroids along with antibiotic therapy leads to normalization of the increased serumal level of sCD54, sCD50.

Keywords: CD antigens, adhesion molecules, bronchial asthma.

About authors:

Lyubavina Natalya Aleksandrovna — candidate of medical science, assistant professor of propaedeutics of internal diseases chair at SBEI HPE «Nizhny Novgorod State Medical Academy», office phone: 8 (831) 245-32-68, e-mail: n.lubavina@yandex.ru

Tyurikova Lyubov Valeryevna — candidate of medical science, assistant professor of propaedeutics of internal diseases chair at SBEI HPE «Nizhny Novgorod State Medical Academy», office phone: 8 (831) 245-32-68, e-mail: lmayorova@rambler.ru

Varvarina Galina Nikolaevna — doctor of medical science, professor, head of propaedeutics of internal diseases chair at SBEI HPE «Nizhny Novgorod State Medical Academy», office phone: 8 (831) 245-32-68, e-mail: olvarvarin@yandex.ru

Saltsev Sergey Grigoryevich — candidate of medical science, assistant professor of propaedeutics of internal diseases chair at SBEI HPE «Nizhny Novgorod State Medical Academy», office phone: 8 (831) 245-32-68, e-mail: ims@list.ru

Vakhlamov Vladimir Alekseevich — candidate of medical science, assistant of propaedeutics of internal diseases chair at SBEI HPE «Nizhny Novgorod State Medical Academy», office phone: 8 (831) 245-32-68

Makarova Ekaterina Vadimovna — candidate of medical science, assistant professor of propaedeutics of internal diseases chair at SBEI HPE «Nizhny Novgorod State Medical Academy» of Ministry of Health, e-mail: e_makarowa@mail.ru.

List of the Literature:

1. Global strategy of treatment and prophylaxis of bronchial asthma: revision of 2015 years / Translation from English under the editorship of A. S. Belevsky. — M. : Russian respiratory society, 2015. — 148 p.
2. Novikov V. V. Soluble forms differentiated antigens of hemopoietic cells / V. V. Novikov // Issues of hematologies. — 1996. — N 6. — P. 40-43.
3. Novikov V. V. The new differentiated antigens of the person approved on the VII International workshop / V. V. Novikov, I. V. Evsegneeva // Rus. biotherapist. journal. — 2003. — N 3. — P. 1-4.
4. Novikov V. V. Soluble forms of membranous proteins of cells of immune system / V. V. Novikov, A. V. Karaulov, A. Y. Baryshnikov. — M. : MIA, 2008. — P. 249.
5. Respiratory medicine : management. In 2 Vol. / Under the editorship of A. G. Chuchalin. — M. : GEOTAR-media, 2007.
6. Therapy influence on levels of cytokines and molecules of intercellular adhesion at teenagers with medium-weight bronchial asthma / N. A. Geppe [et al.] // Atmosphere. Pulmonology and allergology. — 2009. — N 2. — P. 40-42.
7. The serumal maintenance of soluble antigens of adhesion and molecules of a gistosovmestimost at children with bronchial asthma / A. V. Maximova [et al.] // Allergology. — 2005. — N 4. — P. 30-34.
8. Grzelewska-Rzymowska I. Role of intra cellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and its soluble form (sICAM) in chronic airway inflammation / I. Grzelewska-Rzymowska, M. Pietrzkowicz // Pol. Merkur. Lekarski. — 2004 (Feb.). — Vol. 16, N 92. — P. 179-82.
9. Nagy L. Mononuclear cell activation in status asthmaticus / L. Nagy, C. Corrigan, B. Kay // Orv. Hetil. — 1990 (Mar. 18). — Vol. 131, N 11. — P. 571-3.
10. Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) Antigen in Sera of Bronchial Asthmatics / Y. Shiota [et al.] // Chest. — 1996 (Jan.). — Vol. 109. — P. 94-99.
11. Tetracycline-mediated Ig-E isotype-specific suppression of ongoing human and murine Ig-E responses in vivo and murine memory Ig-E responses induced in vitro / R. Joks [et al.] // Int. Immunol. — 2010 (Apr.) — Vol. 22, N 4. — P. 281-8.
12. Effect of levofloxacin and pefloxacin on humoral immune response elicited by bovine serum albumin docked in gelatin microparticles and nanoparticles / J. Madan [et al.] // Pharmazie. — 2010 (Apr.). — Vol. 65, N 4. — P. 284-9.