

Обоснование применения комбинированного метода иммунокоррекции у детей с аллергической бронхиальной астмой

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00005

Е.Г. Асирян¹, О.В. Матющенко¹, О.Н. Мацук¹, Н.Д. Титова²¹ УО Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Беларусь² 2ГУО Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

Цель работы — изучение клинко-иммунологической эффективности использования аутосеротерапии, ультразвука, а также их сочетанного применения у детей с аллергической бронхиальной астмой.

Материалы и методы. В ходе работы обследовано 102 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет с бронхиальной астмой. В группу А вошло 19 пациентов, получавших аутосеротерапию. Пациенты группы В (19 детей) получали ультразвуковую терапию на область селезенки. В группе С (32 ребенка) проводилась аутосеротерапия в сочетании с ультразвуковым лечением. 32 пациента с бронхиальной астмой группы D составили группу сравнения. Все дети, вошедшие в исследование, получали базисное лечение (ингаляционные глюкокортикостероиды).

Результаты. Проведение аутосеротерапии у пациентов с бронхиальной астмой вызывало статистически значимое снижение CD4+CD25+ Т-лимфоцитов ($p_{1-3 \text{ отн.}} < 0,05$; $p_{1-3 \text{ абс.}} < 0,05$), а также достоверный рост CD19+CD23++ В-лимфоцитов через 82–90 дней от начала исследования ($p_{2-3 \text{ абс.}} < 0,05$). После проведения ультразвуковой терапии через 12–15 дней наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного уровня CD4+CD25+ Т-лимфоцитов ($p_{1-2 \text{ абс.}} < 0,05$). Комбинированное применение ультразвукового воздействия с аутосеротерапией приводит к повышению уровня контроля над БА, показатели статистически значимо выше в сравнении с пациентами, в лечении которых использовалась только базисная терапия ($p_{C-ACT2} < 0,05$; $p_{C-ACT4} < 0,001$; $p_{ACT2} < 0,05$; $p_{ACT3} < 0,01$; $p_{ACT4} < 0,001$). В этой группе детей уровень CD4+CD25+ Т-лимфоцитов, CD19+CD23++ В-лимфоцитов статистически значимо снижался, был достоверно ниже, чем в группе пациентов, в лечении которых использовалось только базисное лечение ($p_{E2-B2 \text{ абс.}} \text{ CD4+CD25+} < 0,05$; $p_{E3-B3 \text{ абс.}} \text{ CD19+CD23++} < 0,05$).

Ключевые слова: бронхиальная астма, лимфоциты, дети, ультразвук, аутосеротерапия.

Для цитирования: Асирян ЕГ, Матющенко ОВ, Мацук ОН, Титова НД. Обоснование применения комбинированного метода иммунокоррекции у детей с аллергической бронхиальной астмой. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 62 (3): 39-48, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00005

The rationale for the use of the combined method of immunocorrection in children with allergic bronchial asthma

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00005

E.G. Asiryan¹, O.V. Matyuschenko¹, O.N. Matsuk¹, N.D. Titova²¹ Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

The purpose of the work is to study the clinical and immunological effectiveness of using autoserotherapy, ultrasound, as well as their combined use in children with allergic bronchial asthma.

Materials and methods. During the work, 102 children aged 6 to 18 years with bronchial asthma were examined. Group A included 19 patients who received autoserotherapy. Group B patients (19 children) received ultrasound therapy in the

Для корреспонденции:

Асирян Елена Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры педиатрии, УО Витебский государственный медицинский университет

Адрес: 210009, г. Витебск, проспект Фрунзе, д. 27, Беларусь

E-mail: elena.asiryan@mail.ru

For correspondence:

Elena G. Asiryan, Doctor of Medical Sciences, associate professor of the Department of Pediatrics of Vitebsk State Medical University

Address: 27, Frunze Ave., Vitebsk, Belarus, 210009

E-mail: elena.asiryan@mail.ru

spleen area. In group C (32 children), autoserotherapy was combined with ultrasound treatment. 32 patients with group D bronchial asthma made up the comparison group. All children included in the study received basic treatment (inhaled glucocorticosteroids).

Results. Carrying out autoserotherapy in patients with bronchial asthma caused a statistically significant decrease in CD4⁺CD25⁺ T-lymphocytes ($p_{1-3\text{ rel.}} < 0,05$; $p_{1-3\text{ abs.}} < 0,05$), as well as a significant increase in CD19⁺CD23⁺⁺ B-lymphocytes through 82–90 days from the start of the study ($p_{2-3\text{ abs.}} < 0,05$). After ultrasound therapy, after 12–15 days, a statistically significant decrease in the absolute level of CD4⁺CD25⁺ T-lymphocytes was observed ($p_{1,2\text{ abs.}} < 0,05$). The combined use of ultrasound exposure with autoserotherapy leads to an increase in the level of control of bronchial asthma, the indicators are statistically significantly higher in comparison with patients in whose treatment only basic therapy was used ($p_{C-\text{ACT}2} < 0,05$; $p_{C-\text{ACT}4} < 0,001$; $p_{\text{ACT}2} < 0,05$; $p_{\text{ACT}3} < 0,01$; $p_{\text{ACT}4} < 0,001$). In this group of children, the level of CD4⁺CD25⁺ T-lymphocytes, CD19⁺CD23⁺⁺ B-lymphocytes was statistically significantly reduced, was significantly lower than in the group of patients in whose treatment only basic treatment was used ($p_{E2-B2\text{ abs. CD4}^+\text{CD25}^+} < 0,05$; $p_{E3-B3\text{ abs. CD19}^+\text{CD23}^{++}} < 0,05$).

Key words: bronchial asthma, lymphocytes, children, ultrasound, autoserotherapy.

For citation: Asiryan EG, Matyuschenko OV, Matsuk ON, Titova ND. The rationale for the use of the combined method of immunocorrection in children with allergic bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020;62(3): 39-48, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00005

ВВЕДЕНИЕ

Более 300 млн. человек в разных странах мира страдают бронхиальной астмой (БА), 14% из них — дети [1, 2]. Распространенность аллергических заболеваний в Российской Федерации находится на уровне от 17,5 до 30% населения в зависимости от региона [3, 4, 5].

Среди детского населения распространенность этого заболевания находится на уровне от 4 до 10% [1, 6]. Частота встречаемости заболевания в этой возрастной группе в Республике Беларусь составляет 10–15% [7].

БА входит в десятку заболеваний, наиболее часто являющихся причиной инвалидности среди взрослых пациентов [8]. Неуклонный рост этой патологии среди разных возрастных групп населения, а также в детском возрасте, способствует повышению интереса к проблемам детской аллергологии, увеличению количества исследований и публикаций по данному вопросу [9].

Широкий спектр лекарственных средств используется у детей в качестве базисной терапии, однако не всегда удается достичь полного контроля над заболеванием. Высокая стоимость лекарств, необходимость их длительного применения, наличие побочных эффектов являются недостатками медикаментозного лечения [10]. Поиск новых методов повышения эффективности терапии, профилактики заболевания продолжается в настоящее время. Эффективность немедикаментозных методов при аллергических забо-

леваниях подтверждается положительной динамикой клинической картины заболевания, однако в ряде случаев возникают вопросы о дозах, сроках применения, показаниях использования этих способов лечения, особенно у детей.

Цель работы — изучение клиническо-иммунологической эффективности применения аутоототерапии, ультразвука, а также их сочетанного применения у детей с аллергической БА.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе работы обследовано 102 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет с аллергической БА. Диагноз пациентам, вошедшим в группы наблюдения, установлен на основании клинической картины, результатов лабораторных, инструментальных, аллергологических исследований с учетом международных рекомендаций [2, 8]. Работа выполнялась по протоколу открытого контролируемого исследования в параллельных группах пациентов на фоне стандартной терапии основного заболевания, исследование одобрено этическим комитетом, протокол №3 от 11.05.2017 г. Дети с БА получали базисную терапию, применялись ингаляционные глюкокортикостероиды (и-ГКС) в низких и средних дозах, а также короткодействующие β_2 -агонисты по потребности.

Группу А составили 19 детей, при этом 4 пациента наблюдались с заболеванием средней степени тяжести, 15 пациентов имели легкое течение. До начала исследования 9 детей в течение 2–4 недель получали базисную терапию, 10 пациен-

тов начали базисное лечение при включении в исследование. Пациенты этой группы получали аутосеротерапию.

В группу В включено 19 детей с аллергической БА, которые получали ультразвуковую терапию на область селезенки. В этой группе 5 пациентов наблюдалось с заболеванием средней степени тяжести, остальные дети имели легкое течение. До начала исследования 8 детей в течение 2–4 недель получали базисную терапию, 11 пациентов начали базисное лечение при включении в исследование.

В группу пациентов, где проводилась, наряду с базисным лечением, аутосеротерапия в сочетании с ультразвуковым лечением, включено 32 ребенка (группа С). 10 пациентов этой группы

наблюдались по поводу бронхиальной астмы средней степени тяжести, 22 ребенка имели легкое течение заболевания. До начала исследования 15 детей получали и-ГКС в течение 2–4 недель. 17 пациентов начали базисное лечение при включении в исследование на основании клинико-лабораторных данных, а также с учетом результатов инструментальных исследований.

25 пациентов группы D наблюдались по поводу аллергической БА легкого течения, 7 детей имели среднюю степень тяжести заболевания. 18 детей до начала исследования получали базисную терапию в течение 2–4 недель. 14 пациентов группы D начали получать базисное лечение при включении в обследование. Группы детей сопоставимы по полу и возрасту (таблица 1).

Таблица 1. Группы детей с аллергической БА, включенные в обследование (Ме [25%; 75%])

Показатели	Группа А (n=19)	Группа В (n=19)	Группа С (n=32)	Группа D, (n=32)
Возраст, г	9,50 [7,50; 12,00]	10,00 [8,00; 13,00]	10,00 [8,00; 14,00]	10,00 [7,00; 14,00]
Пол, м/ж	12/7	11/8	19/13	18/14

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения клинической эффективности проводимой терапии анализировали уровень контроля над БА, использовали Asthma Control Test (АСТ) для детей 12–18 лет, Childhood Asthma Control Test (С-АСТ) для пациентов от 6 до 12 лет. В ходе работы анализировали динамику показателей фенотипа лимфоцитов, уровень CD4⁺, CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, CD19⁺, CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов.

Фенотипирование клеток проводили на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США) с использованием моноклональных антител производства ОДО «НИКП РЕСАН», Беларусь. Для лизиса эритроцитов использовали лизирующий раствор OptiLyse С.

Пакет прикладных программ «Statistica 6.0» применяли для статистической обработки данных. Вид распределения количественного признака определяли на основании критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении для описания признака использовали такие параметры, как среднее значение и среднее квадратическое отклонение. Для анализа этих пере-

менных применяли параметрические методы статистического анализа. При распределении признака отличном от нормального использовали медиану и интерквартильный интервал. Использовались непараметрические методы статистического исследования: критерий Манна — Уитни (для анализа различий в двух независимых группах по количественному признаку), критерий Вилкоксона (для анализа различий в двух зависимых группах по количественному признаку). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Ультразвуковое лечение в комбинации с аутосеротерапией проводили по следующей схеме (таблица 2) [11].

В группе А проводили курс аутосеротерапии по методике, представленной в таблице 2. Пациенты группы В получали только ультразвуковое лечение, группа С получала одновременно аутосеротерапию и ультразвуковое воздействие (таблица 2). Для проведения физиотерапевтического лечения использовали аппарат ультразвуковой терапии, работающий на частоте 880 кГц (1000 кГц) в импульсном режиме, мощностью 0,2 Вт/см².

Таблица 2. *Схема ультразвукового лечения в комбинации с аутосеротерапией при БА у детей*

Дни	Количество в мл (на 1 точку) х количество точек введения	Место инъекции при введении аутосыворотки (внутрикожно)	Количество в мл аутосыворотки (общее)	Область ультразвукового воздействия, продолжительность процедуры
1-й день	0,1 х 2	передняя поверхность правого и левого предплечья	0,2	зона проекции селезенки — 2 минуты
2-й день	0,1 х 2	средняя часть правого и левого плеча	0,2	процедура не проводится
3-й день	0,15 х 2	передняя поверхность правого и левого бедра	0,3	зона проекции селезенки — 2 минуты
4-й день	0,15 х 2	шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка)	0,3	процедура не проводится
5-й день	0,15 х 2	нижний угол обеих лопаток	0,3	зона проекции селезенки — 4 минуты
6-й день	0,15 х 2	обе подколенные ямки	0,3	процедура не проводится
7-й день	0,15 х 2	поясничная область слева и справа от позвоночника	0,3	зона проекции селезенки — 4 минуты
8-й день	0,15 х 2	тыльная поверхность голеней	0,3	процедура не проводится
9-й день	0,15 х 2	шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка)	0,3	зона проекции селезенки — 4 минуты
10-й день	0,15 х 2	околопупочная область справа и слева	0,3	процедура не проводится
Курсовая доза 2,8–3,1 мл				

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика иммунологических показателей после аутосеротерапии у детей с аллергической БА

Комбинирование ультразвукового воздействия с аутосеротерапией основано на полученных предварительных результатах. В литературе представлены данные о клинической эффективности аутосеротерапии, изучение показателей иммунного статуса после проведения этого метода лечения явилось одной из задач нашей работы [12].

В группе А установлена статистически значимая динамика относительного и абсолютного уровня $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов ($p_{1-3 \text{ отн.}} < 0,05$; $p_{1-3 \text{ абс.}} < 0,05$), через 82–90 дней уровень этих клеток снижался. Достоверных отличий при определении относительного и абсолютного уровня $CD19^+$ В-лимфоцитов, а также относительного уровня $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов в ходе проведения работы не зафиксировано ($p > 0,05$). Абсолютный уровень $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов достоверно выше при определении этого показателя через 82–90 дней ($p_{2-3 \text{ абс.}} < 0,05$). Сравнивая полученные

Таблица 3. Динамика показателей популяции лимфоцитов у детей с аллергической БА после аутосеротерапии (Me [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа А (n=19)			Группа D (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12–15 день (2)	82–90 день (3)	До лечения (1)	12–15 день (2)	82–90 день (3)	
CD4 ⁺ , %	41,80 [37,30; 47,00]	41,90 [36,60; 46,50]	42,30 [39,00; 47,20]	40,20 [38,10; 47,60]	41,80 [40,50; 47,00]	39,80 [36,50; 43,60]	
CD4 ⁺ , кл/мл	1,11 [0,94; 1,41]	1,06 [0,83; 1,52]	1,17 [0,99; 1,39]	1,34 [0,99; 1,65]	1,20 [0,94; 1,33]	0,97 [0,91; 1,18]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , % от лимфоцитов	1,00 [0,70; 1,50]	0,80 [0,40; 2,30]	0,40 [0,20; 0,80]	1,70 [0,30; 1,80]	0,80 [0,30; 1,30]	0,60 [0,50; 0,90]	$P_{A1-3 \text{ отн.}} < 0,05$ $P_{E1-3 \text{ отн.}} < 0,05$
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	34,50 [18,20; 52,29]	21,30 [9,49; 77,97]	10,66 [7,50; 22,96]	47,12 [11,66; 63,11]	27,30 [11,07; 41,54]	23,31 [18,52; 32,56]	$P_{A1-3 \text{ абс.}} < 0,05$ $P_{A3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$
CD19 ⁺ , %	13,70 [12,90; 15,00]	14,30 [12,30; 15,90]	14,10 [13,50; 15,90]	13,60 [12,90; 14,20]	13,20 [11,60; 15,00]	15,70 [13,50; 17,60]	
CD19 ⁺ , кл/мкл	406,77 [321,02; 525,25]	361,53 [279,89; 557,23]	395,28 [333,79; 463,45]	469,77 [399,94; 667,58]	468,31 [265,72; 532,90]	381,84 [342,50; 481,60]	$P_{E1-2 \text{ абс.}} < 0,05$
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , % от CD19 ⁺ лимфоцитов	19,10 [11,80; 43,40]	17,20 [11,30; 35,50]	31,10 [16,10; 47,10]	19,65 [13,70; 40,00]	30,30 [8,40; 43,40]	32,10 [24,60; 55,70]	
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , кл/мкл	86,86 [52,48; 168,83]	62,81 [42,58; 135,53]	113,34 [73,17; 185,27]	98,54 [64,09; 157,52]	128,21 [68,48; 251,95]	178,26 [121,89; 234,81]	$P_{A2-3 \text{ абс.}} < 0,05$ $P_{E1-3 \text{ абс.}} < 0,05$ $P_{A3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$

после проведения аутосеротерапии результаты динамики фенотипа лимфоцитов в двух группах пациентов, выявлено следующее. Абсолютный уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, а также абсолютный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов через 82–90 дней статистически значимо ниже в группе А в сравнении с группой D ($P_{CD4+CD25+A3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$; $P_{CD19+CD23++A3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$) (таблица 3).

Показатели иммунного статуса у детей с аллергической БА после ультразвуковой терапии

В литературе представлены данные об использовании ультразвука с целью иммунокор-

рекции, а также имеется информация о клинической эффективности этого метода при бронхиальной астме [13]. В то же время нет четкой информации о динамике иммунологических показателей.

На 12–15 день установлено статистически значимое снижение абсолютного уровня CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов ($P_{1-2 \text{ абс.}} < 0,05$). При сравнении показателей в двух группах установлено, что абсолютный уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов статистически значимо отличался в группе В, как через 12–15 дней, так и через 82–90 дней от начала исследования ($P_{B2-E2 \text{ абс.}} < 0,05$; $P_{B3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$). Установлены статистически значимые отличия

при определении относительного уровня CD19⁺ В-лимфоцитов через 12–15 дней в группе В ($p_{1-2 \text{ отн.}} < 0,05$). Значения CD19⁺ В-лимфоцитов статистически значимо отличались в группе В в сравнении с группой D через 82–90 дней от начала исследования ($p_{В3-Е3 \text{ отн.}} < 0,05$). Достоверной динамики CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов в группе В не выявлено, тогда как в группе D установлен статистически значимый рост абсолютного уровня этого показателя через 82–90 дней от начала лечения ($p_{Е1-3 \text{ абс.}} < 0,05$) (таблица 4).

Динамика клинической картины после использования ультразвука в сочетании с аутосеротерапией у детей с аллергической БА

Клиническая эффективность оценивалась в течение шести месяцев, оценивали динамику уровня контроля над бронхиальной астмой. В группе С у детей 6–11 лет в течение 6 месяцев наблюдалось повышение уровня контроля над заболеванием ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,01$). При сравнении с показателями в группе D установлены статисти-

Таблица 4. Динамика показателей фенотипа лимфоцитов у детей с аллергической БА после ультразвуковой терапии (Me [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа В (n=19)			Группа D (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12–15 день (2)	82–90 день (3)	До лечения (1)	12–15 день (2)	82–90 день (3)	
CD4 ⁺ , %	38,65 [36,50; 42,80]	37,85 [33,70; 41,50]	42,10 [37,30; 43,80]	40,20 [38,10; 47,60]	41,80 [40,50; 47,00]	39,80 [36,50; 43,60]	$p_{В2-Е2 \text{ абс.}} < 0,01$
CD4 ⁺ , кл/мл	1,19 [1,01; 1,73]	1,16 [0,81; 1,39]	1,23 [1,23; 1,86]	1,34 [0,99; 1,65]	1,20 [0,94; 1,33]	0,97 [0,91; 1,18]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , % от лимфоцитов	0,65 [0,30; 1,10]	0,30 [0,20; 0,70]	0,40 [0,20; 1,10]	1,70 [0,30; 1,80]	0,80 [0,30; 1,30]	0,60 [0,50; 0,90]	$p_{Е1-3 \text{ отн.}} < 0,05$
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	14,68 [5,54; 22,55]	8,94 [5,02; 12,88]	10,12 [7,90; 24,90]	47,12 [11,66; 63,11]	27,30 [11,07; 41,54]	23,31 [18,52; 32,56]	$p_{В1-2 \text{ абс.}} < 0,05$ $p_{В2-Е2 \text{ абс.}} < 0,05$ $p_{В3-Е3 \text{ абс.}} < 0,05$
CD19 ⁺ , %	14,10 [12,00; 16,10]	15,15 [13,00; 18,50]	12,20 [7,50; 13,40]	13,60 [12,90; 14,20]	13,20 [11,60; 15,00]	15,70 [13,50; 7,60]	$p_{В1-2 \text{ отн.}} < 0,05$ $p_{В3-Е3 \text{ отн.}} < 0,05$
CD19 ⁺ , кл/мкл	454,79 [282,24; 662,59]	431,08 [328,38; 604,21]	634,40 [148,05; 656,60]	469,77 [399,94; 667,58]	468,31 [265,72; 532,90]	381,84 [342,50; 481,60]	$p_{Е1-2 \text{ абс.}} < 0,05$
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , % от CD19 ⁺ лимфоцитов	34,10 [24,00; 39,40]	31,55 [28,00; 38,60]	32,00 [27,00; 33,70]	19,65 [13,70; 40,00]	30,30 [8,40; 43,40]	32,10 [24,60; 55,70]	
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , кл/мкл	158,77 [110,87; 192,24]	177,69 [130,37; 206,98]	203,01 [87,36; 322,39]	98,54 [64,09; 157,52]	128,21 [68,48; 251,95]	178,26 [121,89; 234,81]	$p_{Е1-3 \text{ абс.}} < 0,05$

Таблица 5. *Результаты АСТ, С-АСТ теста у детей с аллергической БА после проведенного лечения*

Группы детей с БА	Сумма результата теста по контролю над астмой в баллах (АСТ, С-АСТ) ($M \pm s$)				Достоверность отличий внутри группы
	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	
Группа С 6–11 лет (n=13)	21,62±2,96	24,15±1,41	25,85±1,21	26,77±0,44	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,01$
Группа С 12–18 лет (n=19)	20,42±1,54	22,26±1,05	24,05±0,78	24,79±0,42	$p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$
Группа D 6–11 лет (n=12)	21,67±1,50	22,92±1,17	25,17±1,53	24,75±1,77	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,01$; $p_{3-4} > 0,05$
Группа D 12–18 лет (n=20)	20,55±1,67	21,45±1,05	23,10±0,97	22,85±1,35	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} > 0,05$
Достоверность отличий между группами	$p_{АСТ1} > 0,05$; $p_{С-АСТ1} > 0,05$	$p_{АСТ2} < 0,05$; $p_{С-АСТ2} < 0,05$	$p_{АСТ3} < 0,01$; $p_{С-АСТ3} > 0,05$	$p_{АСТ4} < 0,001$; $p_{С-АСТ4} < 0,001$	

чески значимые различия через 1 и 6 месяцев ($p_{С-АСТ2} < 0,05$; $p_{С-АСТ4} < 0,001$). В группе С для детей 12 лет и старше улучшение контроля установлено, как через 1 месяц, так и через 3 и 6 месяцев ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$). Однако уровень контроля в группе С достоверно выше через 1 месяц в сравнении с показателем в группе D ($p_{АСТ2} < 0,05$). Аналогичные результаты получены через 3 и 6

месяцев, статистически значимые различия сохранялись между группами ($p_{АСТ3} < 0,01$; $p_{АСТ4} < 0,001$) (таблица 5).

Достоверных отличий в динамике относительного и абсолютного уровня $CD4^+$ Т-лимфоцитов не установлено ($p > 0,05$). В группе С относительный и абсолютный уровень лимфоцитов, несущих на своей поверхности $CD4^+CD25^+$ рецептор, статистически значимо отличался через 12–15 дней

Таблица 6. Динамика показателей популяции лимфоцитов у детей с аллергической БА после сочетанного применения ультразвука с аутосеротерапией (Me [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа С (n=32)			Группа D (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12–15 день (2)	82–90 день (3)	До лечения (1)	12–15 день (2)	82–90 день (3)	
CD4 ⁺ , %	41,15 [38,40; 47,25]	43,45 [39,45; 49,60]	40,70 [39,00; 44,50]	40,20 [38,10; 47,60]	41,80 [40,50; 47,00]	39,80 [36,50; 43,60]	
CD4 ⁺ , кл/мл	1,09 [0,91; 1,29]	1,15 [0,82; 1,62]	1,13 [1,01; 1,39]	1,34 [0,99; 1,65]	1,20 [0,94; 1,33]	0,97 [0,91; 1,18]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , % от лимфоцитов	1,00 [0,20; 1,35]	0,45 [0,20; 0,75]	0,40 [0,30; 1,30]	1,70 [0,30; 1,80]	0,80 [0,30; 1,30]	0,60 [0,50; 0,90]	$P_{C1-2 \text{ отн.}} < 0,05$ $P_{E1-3 \text{ отн.}} < 0,05$
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	16,87 [5,71; 35,03]	10,96 [5,47; 21,21]	13,42 [8,71; 22,96]	47,12 [11,66; 63,11]	27,30 [11,07; 41,54]	23,31 [18,52; 32,56]	$P_{C1-2 \text{ абс.}} < 0,05$; $P_{C2-E2 \text{ абс.}} < 0,05$
CD19 ⁺ , %	13,35 [12,75; 15,30]	13,80 [12,80; 15,85]	13,70 [13,40; 15,50]	13,60 [12,90; 14,20]	13,20 [11,60; 15,00]	15,70 [13,50; 17,60]	
CD19 ⁺ , кл/мкл	362,17 [301,0; 468,76]	382,01 [243,80; 577,04]	406,93 [316,54; 463,45]	469,77 [399,94; 667,58]	468,31 [265,72; 532,90]	381,84 [342,5; 481,60]	$P_{E1-2 \text{ абс.}} < 0,05$
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , % от CD19 ⁺ лимфоцитов	21,85 [14,25; 55,35]	46,55 [37,85; 54,75]	28,60 [16,20; 49,50]	19,65 [13,70; 40,00]	30,30 [8,40; 43,40]	32,10 [24,60; 55,70]	$P_{C1-2 \text{ отн.}} < 0,05$ $P_{C2-E2 \text{ отн.}} < 0,05$
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , кл/мкл	88,25 [42,79; 183,20]	167,33 [113,18; 250,71]	111,08 [65,92; 180,66]	98,54 [64,09; 157,52]	128,21 [68,48; 251,95]	178,26 [121,9; 234,81]	$P_{C1-2 \text{ абс.}} < 0,05$ $P_{E1-3 \text{ абс.}} < 0,05$ $P_{C3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$

от начала исследования в сравнении с исходным показателем ($p_{1-2 \text{ отн.}} < 0,05$; $p_{1-2 \text{ абс.}} < 0,05$). В группе пациентов, получавших ультразвук в сочетании с аутосеротерапией, абсолютный уровень этого показателя достоверно ниже, чем в группе D при втором определении ($p_{C2-E2 \text{ абс.}} < 0,05$) (таблица 6).

Относительный и абсолютный уровень CD19⁺ В-лимфоцитов статистически значимо не отличался в течение трех месяцев в группе С, а также между группами ($p > 0,05$). Определяя относительный уровень В-лимфоцитов, несущих CD19⁺ CD23⁺⁺ рецептор, установлено, что у детей в группе С этот показатель составил 21,85% [14,25;

55,35], статистически значимый рост этого показателя установлен через 12–15 дней после проведения ультразвукового лечения в сочетании с аутосеротерапией ($p_{1-2 \text{ отн.}} < 0,05$). Аналогичная динамика установлена и при определении абсолютного уровня этого показателя ($p_{1-2 \text{ абс.}} < 0,05$). Относительный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов статистически значимо отличался через 12–15 дней в группе С от величины установленной в группе D ($p_{C2-E2 \text{ отн.}} < 0,05$). Абсолютный уровень этого показателя имел достоверные отличия между группами через 82–90 дней ($p_{C3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$) (таблица 6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В основе патогенеза БА лежит нарушение функции иммунной системы, развивающееся вследствие недостаточности механизмов регуляции иммунного ответа. Установлено, что Т- и В-лимфоциты являются основными клетками в развитии этого заболевания [14]. Известно, что В-лимфоциты ухудшают течение БА путем продуцирования IgE, однако установлено, что эти клетки также способны выполнять защитную функцию при формировании ответа организма на аллергены [15, 16]. CD4⁺CD25⁺ Т-клетки участвуют в поддержании баланса среди лимфоидных клеток, препятствуют избыточной активации иммунной системы. Установлено, что при дефиците Treg или при их функциональной недостаточности возможно развитие дисбаланса между Th2-клетками и Treg, что меняет представление о ведущей патогенетической роли дисбаланса Th1- и Th2-клеток при аллергии [17]. Treg подавляют Th2-лимфоциты, тормозят активность В-лимфоцитов, что способствует угнетению синтеза провоспалительных цитокинов и нарушает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления [18, 19].

Учитывая патогенетические особенности заболевания, иммунологические механизмы развития этой патологии, актуально включать в лечение различные методы иммунокоррекции. Одним из методов неспецифической активной подавляющей иммунотерапии является аутосеротерапия [12]. В ходе работы получены данные о влиянии этого метода на показатели иммунного статуса. После проведения аутосеротерапии у пациентов с аллергической БА установлено статистически значимое снижение CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов ($p_{1-3 \text{ отн.}} < 0,05$; $p_{1-3 \text{ абс.}} < 0,05$), а также достоверный рост CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов через 82–90 дней от начала исследования ($p_{2-3 \text{ абс.}} < 0,05$).

Ультразвук вызывает разнообразные иммунологические эффекты, которые наиболее сильно проявляются при воздействии на область проекции иммунокомпетентных органов [20]. Иммуномодулирующий эффект этого физического фактора зависит от места, интенсивности, продолжительности воздействия, что подтверждается рядом экспериментальных исследований и клинических наблюдений [13]. После проведения ультразвуковой терапии через 12–15 дней наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного

уровня CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов ($p_{1-2 \text{ абс.}} < 0,05$), а также достоверные отличия выявлены в сравнении с группой пациентов, получавших базисную терапию ($p_{B2-E2 \text{ абс.}} < 0,05$; $p_{B3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$).

Учитывая полученные результаты по применению аутосеротерапии, ультразвуковому воздействию, а также принимая во внимание иммунологические сдвиги, разработанная схема комбинированного использования этих двух методов продемонстрировала клинко-иммунологическую эффективность. При изучении уровня контроля над бронхиальной астмой установлено, что у детей, получавших комбинированную иммунотерапию, показатели статистически значимо выше в сравнении с пациентами, в лечении которых использовалась только базисная терапия ($p_{C-ACT2} < 0,05$; $p_{C-ACT4} < 0,001$; $p_{ACT2} < 0,05$; $p_{ACT3} < 0,01$; $p_{ACT4} < 0,001$); выявлено улучшение проаллергических показателей, что свидетельствует о необходимости использования методов иммунотерапии для пациентов с аллергической БА.

ВЫВОДЫ

1. Проведение аутосеротерапии у пациентов с аллергической БА вызывало статистически значимое снижение CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов ($p_{1-3 \text{ отн.}} < 0,05$; $p_{1-3 \text{ абс.}} < 0,05$), а также достоверный рост CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов через 82–90 дней от начала исследования ($p_{2-3 \text{ абс.}} < 0,05$).
2. После проведения ультразвуковой терапии через 12–15 дней наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного уровня CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов ($p_{1-2 \text{ абс.}} < 0,05$).
3. Комбинированное применение ультразвукового воздействия с аутосеротерапией приводит к повышению уровня контроля над БА, показатели статистически значимо выше в сравнении с пациентами, в лечении которых использовалась только базисная терапия ($p_{C-ACT2} < 0,05$; $p_{C-ACT4} < 0,001$; $p_{ACT2} < 0,05$; $p_{ACT3} < 0,01$; $p_{ACT4} < 0,001$). В этой группе детей уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов статистически значимо снижался, был достоверно ниже, чем в группе пациентов, в лечении которых использовалось только базисное лечение ($p_{E2-B2 \text{ абс.}} CD4+CD25+ < 0,05$; $p_{E3-B3 \text{ абс.}} CD19+CD23++ < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lauer S. The Advance of Personalized and Stratified Therapies in Bronchial Asthma: Phenotypes — Endotypes — Biomarkers / S. Lauer, H. Renz // *The Journal of the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine*. — 2013. — Vol. 24. — № 3. — P. 113–125.
2. Global Initiative for asthma — NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, updated 2016. [Electronic resource]. — 2016. Mode of access: www.ginasthma.org. — Date of access: 20.12.2017.
3. Белевский А.С. Современная терапия бронхиальной астмы, шаг вперед / А.С. Белевский // *Астма и аллергия*. — 2013. — № 1. — С. 16–18.
4. Нагаткин Д.А. Оценка контроля и степени тяжести бронхиальной астмы: современная парадигма / Д.А. Нагаткин, О.В. Нагаткина, А.В. Жестков // *Астма и аллергия*. — 2014. — № 4. — С. 13–16.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии / А.Г. Чучалин // *Терапевтический архив*. — 2012. — Т. 84, № 3. — С. 5–11.
6. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010 / R. Lozano [et al.] // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380. — P. 2095–2128.
7. Место антилейкотриеновых препаратов в лечении детей с бронхиальной астмой / Л.М. Беляева [и др.] // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. — 2014. — № 5 (11). — С. 112–129.
8. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adults and Children than 5 Years) update 2015. [Electronic resource]. — 2015. — Mode of access: www.ginasthma.org. — Date of access: 20.10.2017.
9. Пампура А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии / А.Н. Пампура // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2015. — № 1. — С. 7–15.
10. Lio P.A. Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis / P.A. Lio // *Curr Allergy Asthma Rep*. — 2013. — № 13 (5). — P. 528–538.
11. Метод лечения бронхиальной астмы у детей : инструкция по применению № 008-0118 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.02.18 / Витеб. гос. мед. ун-т; сост.: Е.Г. Асирян, П.Д. Новиков, А.В. Вологовская, Я.В. Дробыш ; ВГМУ. — Витебск, 2018. — 8 с.
12. Новиков Д.К. Аутосеротерапия аллергических заболеваний / Д.К. Новиков, Л.Р. Выхристенко, О.В. Смирнова // *Аллергология и иммунология*. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 478–480.
13. Новиков Д.К. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. — Витебск : ВГМУ, 2006. — 198 с.
14. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова. — М. : МИА, 2015. — 141 с.
15. Increased IgE+ B Cells in Sputum, but Not Blood, Bone Marrow, or Tonsils, after Inhaled Allergen Challenge in Subjects with Asthma / J.P. Oliveria [et al.] // *Am J. Respir Crit Care Med*. — 2017. — Vol. 196 (1). — P. 107–109.
16. B-lymphocytes regulate airway granulocytic inflammation and cytokine production in a murine model of fungal allergic asthma / S. Ghosh [et al.] // *Cell Mol Immunol*. — 2015. — Vol. 12 (2). — P. 202–212.
17. T-regulatory lymphocytes, atopy and asthma: a new concept in three dimensions / E. Mamessier [et al.] // *Rev. Mal. Respir*. — 2005. — Vol. 22. — P. 305–311.
18. Содержание регуляторных Т-клеток в периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой / Е.Э. Кремер [и др.] // *Российский аллергологический журнал*. — 2011. — № 5. — С. 21–25.
19. Regulatory CD4+CD25+ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma / H. Z. Shi [et al.] // *Clin. Immunol*. — 2004. — Vol. 113. — P. 172–178.
20. Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия, 5-е изд., перераб. и доп. / Г. Н. Пономаренко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 368 с.