

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ



**В.А. Лопатина,**  
*кандидат медицинских наук,  
научный сотрудник,  
Институт экологии и генетики  
микроорганизмов УрО РАН*



**С.В. Ширшев,**  
*доктор медицинских наук,  
профессор,  
заведующий лабораторией  
иммунорегуляции,  
Институт экологии и генетики  
микроорганизмов УрО РАН*

На основании клинических и экспериментальных исследований расшифрован ранее неизвестный механизм действия отечественного иммуномодулятора полиоксидония, который заключается в активации кортикотропной функции. Разработана схема, объясняющая механизмы формирования аллергического варианта воспаления при кортикостероидной недостаточности у детей с бронхообструктивным синдромом. Использование полиоксидония в терапии бронхообструктивного синдрома позволяет наиболее эффективно корригировать данную патологию с одновременным восполнением дефицита глюкокортикоидов у данной категории больных. Иммунокринное действие полиоксидония открывает новые перспективы применения данного препарата в терапии других нозологических единиц с иммуноэндокринной дисфункцией.

Бронхообструктивный синдром (БОС) у детей является следствием многих патологических состояний, которые дебютируют в раннем возрасте под действием пре- и постнатальных факторов, и требует индивидуального подхода к диагностике и терапии. При отсутствии альтернативного диагноза (исключая и бронхиальную астму) БОС нижних дыхательных путей принято выделять в отдельную нозологическую форму – обструктивный бронхит. Данная патология нередко сопряжена с тимомегалией, сопровождаемой эндокринными нарушениями (в основном глюкокортикоидной недостаточностью) и дисбалансом Т-клеточного зве-

на иммунной системы, особенностью которого является сочетание повышенной пролиферативной активности Т-лимфоцитов с их недостаточным созреванием. В связи с этим у детей инфекционно индуцированный вариант БОС сопровождается недостаточной эндокринной и иммунной активацией в острой фазе заболевания. Поэтому в терапии БОС все чаще используют иммунокорректоры, способные нормализовать работу иммунной системы и, соответственно, привести к элиминации возбудителя, поскольку использование только базисной терапии не дает стабильной ремиссии заболевания.

Общепринято в схемы лечения инфек-

ционного варианта БОС включать курсы глюкокортикоидных гормонов или их дериватов, однако данная терапия может существенно влиять не только на тимический этап дифференцировки и дальнейшее формирование Т-клеточного типа иммунных реакций у детей раннего возраста, но и на уровень основного гормона адаптации – кортизола. Известно, что кортизол регулирует созревание тимоцитов, выступая в качестве физиологического проапоптотического фактора, а его недостаточность приводит к тимомегалии.

Учитывая тесную взаимосвязь между нейроэндокринной и иммунной системами, обоснованным при данной патологии является использование в терапии препаратов, корригирующих работу как иммунной, так и эндокринной систем, восстанавливая координационные межсистемные связи. При анализе иммуномодулирующих эффектов различных иммунокорректоров наше внимание было обращено на полиоксидоний, разработанный в Институте иммунологии РФ (Москва), обладающий как иммуномодулирующей активностью, так и мембраностабилизирующими, дезинтоксикационными и антиоксидантными свойствами (рис. 1). В то же время способность полиоксидония



Рис. 1. Иммунокорректор полиоксидоний, разработанный в Институте иммунологии Минздрава РФ, Москва

влиять на эндокринную составляющую практически не исследована, хотя косвенные данные такого действия были отмечены. Так, при оценке влияния полиоксидония на уровень кортизола при БОС было установлено действие препарата на уровне нейро-иммуноэндокринного комплекса.

Характеризуя иммуноэндокринный фон детей с БОС, можно отметить не-

сколько важных моментов. Во-первых, установлено, что у детей с рецидивирующим БОС наблюдается снижение количества общей популяции Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) с уменьшением доли лимфоцитов-эффекторов клеточно-опосредованных реакций, регулируемых Т-хелперами (Th)1 типа. Во-вторых, фиксируется повышение уровня острофазового иммуноглобулина (Ig)M и аллергического – IgE, что косвенно свидетельствует о превалирующем влиянии Th2-клеток у больных с БОС над Th1 функциональным типом. В-третьих, оценка уровня кортизола в сыворотке крови на пике обструкции выявила его значительное снижение (до 30–60 %) относительно уровня у здоровых детей. Данная категория больных отличалась затяжным течением обструкции бронхов и резистентной к базисной терапии без глюкокортикоидных гормонов.

Таким образом, у детей с БОС низкий уровень кортизола, сопряженный с доминированием гуморального (аллергического, Th2) типа иммунного ответа не обеспечивали адекватной реакции нейроэндокринной и иммунной систем на патоген.

Учитывая все вышеперечисленные закономерности, нами предложена схема, объясняющая механизмы формирования аллергического варианта воспаления при кортикостероидной недостаточности (рис. 2). Известно, что противовоспалительное и иммуномодулирующее действие кортизола в его физиологических концентрациях связано с синтезом липокортина, который блокирует формирование медиаторов воспаления (липо- и циклооксигеназных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты). Фосфорилированная форма липокортина способствует интенсивному синтезу IgE-супрессивного фактора и, таким образом, ингибирует синтез IgE. Обострение БОС (патохимическая фаза) приводит к мощному выбросу медиатора воспаления – лейкотриена  $V_4$  ( $LTV_4$ ), который играет ведущую роль в формировании обструкции бронхов. Не исключено, что изначально низкая концентрация кортизола при данной патологии недостаточно эффективно регулирует формирование  $LTV_4$ , IgE, тем самым потенцируя активность аллергического (Th2) ответа.

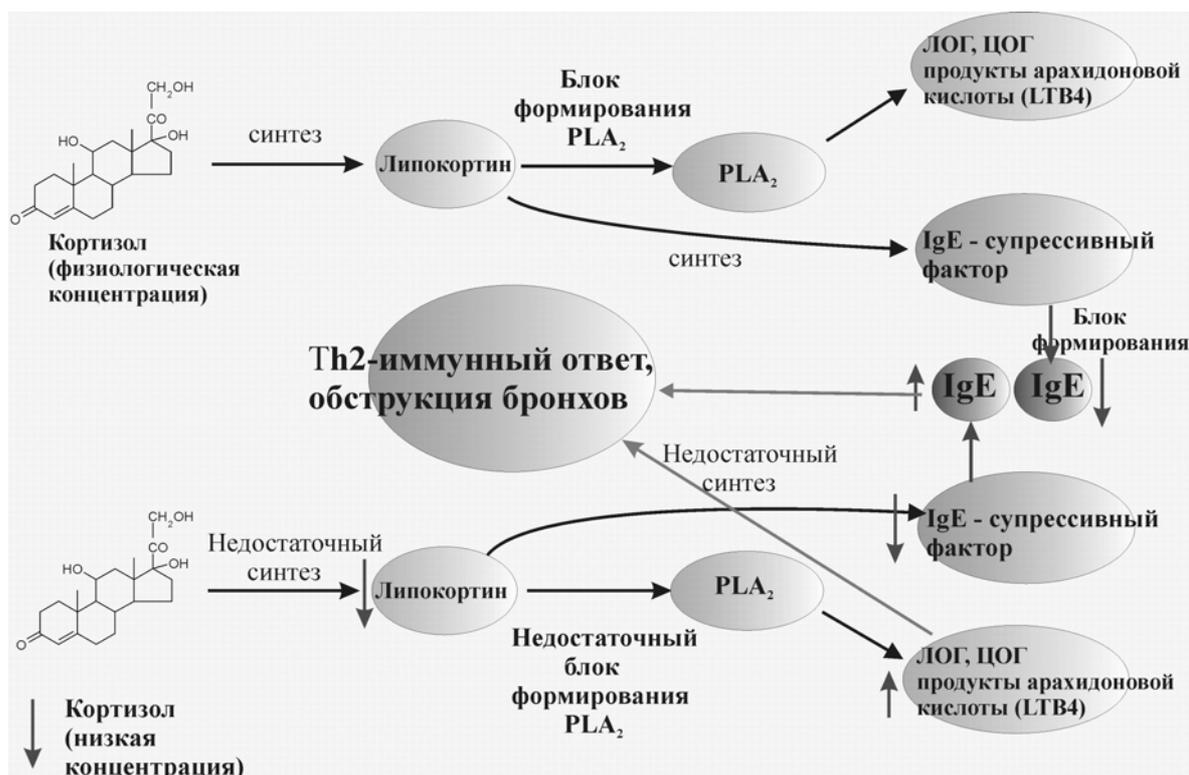


Рис. 2. Действие кортизола в физиологической и сниженной концентрации на продукцию общего IgE. Примечание: PLA<sub>2</sub>, – фосфолипаза A<sub>2</sub>, ЛОГ – липоксигеназные и ЦОГ – циклооксигеназные продукты метаболизма арахидоновой кислоты, LTB4 – лейкотриен B4

Базисная терапия БОС включает препараты, обладающие противовоспалительным эффектом, которые, как правило, приводят к уменьшению выброса медиаторов воспаления, что уменьшает эмиграцию нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления для реализации там санирующих функций (рис. 3). После такой терапии, несмотря на клиническое улуч-

шение, у детей сохраняются явления глюкокортикоидной недостаточности на фоне угнетения Т-клеточного звена иммунной системы и активности фагоцитирующих клеток. Данная категория детей в катмнезе (на протяжении 6 месяцев после базисной терапии) отличалась частыми рецидивами БОС.

Таким образом, симптоматическая те-



Рис. 3. Эффекты базисной терапии

рапия не приводит к полному выздоровлению из-за того, что сохраняются причинные факторы аллергической реактивности.

Использование иммунокорректирующего препарата полиоксидония в терапии БОС приводит к существенным изменениям: 1) увеличению пула нейтрофилов и количества фагоцитирующих эозинофилов; 2) усилению поглотительной активности моноцитов; 3) нормализации метаболической функции лейкоцитов; 4) повышению уровня НК-клеток, цитокины которых препятствуют формированию Th2-аллергических лимфоцитов, это сопровождается снижением В-клеток и, соответственно, уровня IgE, определяющего обструкцию бронхов.

Следовательно, полиоксидоний совместно с базисной терапией БОС устраняет негативное влияние основных препаратов на иммунциты и способствует усилению клеточно-опосредованных реакций (Th1), которые конкурируют с гуморальным Th2-типом иммунного ответа.

Оценка эффективности разработанной нами терапии БОС в катамнезе, по данным клиники, составила 70 %. Наблюдение за пациентами в течение 6 месяцев показало, что после использования данного иммуномодулятора более чем в 3 раза снизилась частота острых респираторных заболеваний и более чем в 2 раза – частота обострений основного заболевания. Все это приводило к сокращению длительности заболевания и эффективности последующей терапии.

Учитывая важную роль глюкокортикоидов, мы оценили его кортизол-регулирующее действие. Результаты показали, что полиоксидоний приводит к нормализации уровня гормона в сыворотке крови. Этот новый эффект полиоксидония имеет два объяснения. Известно, что активация моноцитов периферической крови приводит к секреции этими клетками провоспалительного цитокина интерлейкина (IL)1 $\beta$ , который усиливает процессы секреции адренкортикотропного гормона (АКТГ) в передней доле гипофиза и, как следствие, повышает содержание кортизола. Первый возможный молекулярный механизм кортизол-регулирующего действия препарата представлен на рис. 4.

Таким образом, полиоксидоний, регулируя иммунную составляющую, одновременно корригирует эндокринный статус через центральную нервную систему.

Принимая во внимание, что клетки иммунной системы при активации способны секретировать гормоны, нами был также изучен второй, наиболее вероятный механизм действия полиоксидония, а именно способность препарата индуцировать в мононуклеарах периферической крови секрецию АКТГ.

В ходе исследований установлено, что в 53 % случаев полиоксидоний действительно вызывает секрецию молекул АКТГ сепарированными мононуклеарами. При оценке связи между уровнем АКТГ в сыворотке крови и уровнем его секреции мононуклеарами установлена обратная корреляционная зависимость, свидетельствующая о гормон-модулирующем действии полиоксидония. Таким образом, активация лимфоцитов и моноцитов препаратом приводит не только к изменению иммунной составляющей, но и корригирует эндокринное зеркало экстрагипофизарным путем на уровне системы АКТГ – кортизол (см. рис. 4). Не исключено, что данный механизм является по своей природе физиологической петлей отрицательной обратной связи, тормозящей чрезмерную активацию клеток иммунной системы.

Обобщая полученные данные, можно сказать, что при БОС глюкокортикоидная недостаточность на фоне повышения уровня общего IgE может рассматриваться как ведущий фактор патогенеза данного заболевания. Полиоксидоний, корригирующий иммунный ответ (снижая IgE) и нормализующий уровень кортизола при лечении БОС у детей, таким образом, является важным патогенетическим средством. Новое важное иммунокорригирующее действие препарата заключается в усилении секреции АКТГ лимфоидными клетками. Данное свойство препарата открывает новые перспективы в его использовании в качестве паракринного регулятора иммуно-эндокринных взаимодействий в терапии других нозологических единиц, чей патогенез тесно сопряжен с нейроиммунной дисфункцией (рис. 5).

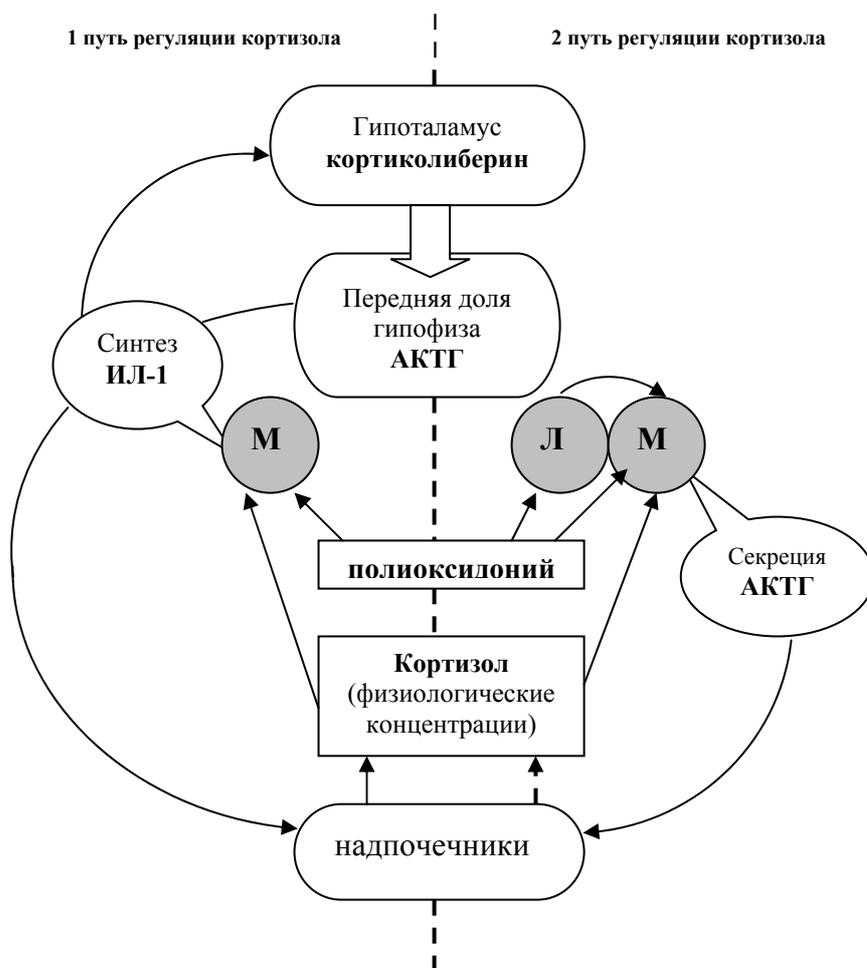


Рис. 4. Молекулярные механизмы кортизол-регулирующего действия полиоксидония: Л – лимфоциты, М – моноциты, АКТГ – адренкортикотропный гормон



Рис. 5. Механизм иммуно-эндокринной регуляции полиоксидония при бронхообструктивном синдроме у детей