

На правах рукописи

ЕЗЕРНИЦКАЯ АЛЕКСАНДРА ИГОРЕВНА

**КОРРЕКЦИЯ ГИПОФИЗАРНО-ЭПИФИЗАРНЫХ
ВЗАИМООТНОШЕНИЙ И РОСТОВЫХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЭТАПЕ
САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Симферополь – 2019

Работа выполнена в Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – Каладзе Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Мизерницкий Юрий Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких обособленного структурного подразделения - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Малахов Александр Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Ростов-на-Дону

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в _____ час. на заседании диссертационного совета Д 900.006.04 на базе Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». 295051, г. Симферополь, б. Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (295051, г. Симферополь, б. Ленина, 5/7) и на сайте <http://www.ma.cfuv.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, к.мед.н., доцент

Смуглов Е.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Увеличивающаяся частота аллергических заболеваний у детей является одной из актуальных проблем современности. В XXI веке отмечается тенденция к росту заболеваемости бронхиальной астмой, как взрослого, так и детского населения. В мире 235 млн. человек разного возраста страдают этим заболеванием (Геппе Н.А., 2018; Мизерницкий Ю.Л., 2016; Владимирова Ю.В., 2017).

Бронхиальная астма приводит к снижению качества жизни пациентов и их семей, а также может явиться причиной инвалидности и даже неблагоприятных исходов. Своевременная диагностика этого заболевания очень важна, так как определяет раннее начало терапии и прогноз болезни (Миронова Э.В., 2017; Малахов А.Б., Колосова Ю.Г., 2017).

Ранняя диагностика, своевременно начатая терапия и профилактика бронхиальной астмы у детей являются условиями благоприятного прогноза заболевания. Используемое в терапии бронхиальной астмы большое количество лекарственных препаратов и методов немедикаментозного воздействия не всегда позволяет достичь контроля над болезнью из-за недостаточного изучения механизмов взаимодействия клеток и их участия в воспалительном процессе дыхательной системы (Охотникова Е.Н., 2014).

Острые респираторные вирусные заболевания негативно сказываются на респираторной системе детского организма, особенно у пациентов с бронхиальной астмой. Слабость основных звеньев иммунитета в защите от острых респираторных заболеваний и высокий аллергический фон населения благоприятствуют формированию и прогрессированию данной патологии (Мизерницкий Ю.Л., 2017).

Степень разработанности проблемы. В научной литературе отмечается повышенный интерес к состоянию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных бронхиальной астмой (Недельская С.Н., 2014). Не до конца остается изученным взаимодействие компонентов иммунного и гормонального статусов пациентов, страдающих бронхиальной астмой (Скибо Ю.В., 2012).

Дети с бронхиальной астмой чаще сверстников болеют острыми респираторными вирусными инфекциями, которые зачастую приводят к обострению заболевания и развитию осложнений (Каладзе Н.Н. с соавт., 2013; Царев С.В., 2015). Ограничения в медикаментозной и вакцинальной нагрузке все больше обращают внимание исследователей к поиску новых средств и методов лечения и профилактики вирусных инфекций дыхательной системы. Особое внимание уделяется состоянию интерферонового статуса и уровню ростовых факторов у данных пациентов, определению выраженности воспалительного процесса и возможной быстрой и полной репарации слизистой оболочки после острых респираторных вирусных инфекций и обострения бронхиальной астмы.

Цель исследования. Повышение эффективности санаторно-курортной реабилитации детей с бронхиальной астмой на основании изучения и коррекции показателей гормонального статуса, клеточного и гуморального иммунитета, интерферонового статуса и ростовых факторов.

Задачи исследования:

1. Изучить уровни адренокортикотропного гормона, кортизола, 6-сульфатоксимелатонина, α - и γ -интерферонов, инсулиноподобного фактора роста-1 и эпидермального фактора роста у детей в периоде ремиссии бронхиальной астмы, в зависимости от пола, тяжести, длительности заболевания и их взаимосвязи.
2. Выявить особенности изменений показателей клеточного и гуморального иммунитета, апоптоза лимфоцитов у детей с контролируемым течением бронхиальной астмы, в зависимости от пола, тяжести и длительности заболевания.
3. Изучить уровни α - и γ -интерферонов, инсулиноподобного фактора роста-1 и эпидермального фактора роста у больных с контролируемым течением бронхиальной астмы в периоде ремиссии, в зависимости от пола, тяжести и длительности заболевания.
4. Оценить ближайшие и отдаленные результаты влияния различных комплексов санаторно-курортного лечения детей с контролируемым течением бронхиальной астмы в периоде ремиссии заболевания на динамику показателей гормонального статуса, клеточного и гуморального иммунитета, интерферонового статуса и ростовых факторов.

Научная новизна исследования. Впервые изучено состояние инсулиноподобного фактора роста -1 и эпидермального фактора роста у детей в периоде ремиссии заболевания. Впервые оценено влияние ростовых факторов на иммунный и гормональный статус пациентов с бронхиальной астмой в периоде ремиссии заболевания, находящихся на этапе санаторно-курортной реабилитации. Впервые определена взаимосвязь ростовых факторов с уровнями α - и γ -интерферонов, тяжестью течения бронхиальной астмы у детей. Впервые изучено влияние санаторно-курортного лечения и рекомбинантного α -2b интерферона на уровень α - и γ -интерферонов, ростовых факторов у пациентов с бронхиальной астмой.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны новые схемы коррекции нарушенных взаимоотношений инсулиноподобного фактора роста-1, эпидермального фактора роста, α - и γ -интерферонов и иммуно-гормонального статуса больных бронхиальной астмой на этапе санаторно-курортного лечения, а также прослежены отдаленные результаты проведенной коррекции.

Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение).

Методология и методы исследования.

Диссертационная работа выполнялась в категориальном поле клинической медицины (педиатрии) в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации ВМА в отношении этических принципов для врачей (2000, 2005). Дизайн исследования предусматривал соблюдение принципов конфиденциальности и уважения личности ребенка, как личности, не способной к самозащите, концепцию информированного согласия, учета преимуществ пользы над риском вреда и других этических принципов в отношении людей, которые выступают субъектами исследования. Включение пациентов в исследование проводилось после получения информированного согласия и протоколировалось по стандартам Этического комитета Российской Федерации.

В работе использовали клиничко-анамнестические, функциональные (компьютерная спирография), лабораторные (исследование гормонального статуса, иммунологическое исследование, определение ростовых факторов и интерферонов), аналитико-статистические методы исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. При бронхиальной астме имеет место гормональный дисбаланс в эпифизарно-гипофизарно-надпочечниковой оси, проявляющийся снижением уровня адренокортикотропного гормона, повышением уровня кортизола в сыворотке крови, уменьшением суточной секреции б-сульфатоксимелатонина в моче с инверсией циркадного ритма его секреции. Иммунологические нарушения у пациентов с бронхиальной астмой проявляются изменением хелперно-супрессорных отношений и апоптоза лимфоцитов.

2. Санаторно-курортное лечение с включением магнитотерапии и рекомбинантного α -2b интерферона способствовали положительной динамике в иммуно-гормональном статусе пациентов с бронхиальной астмой, снижению апоптоза иммунокомпетентных клеток, увеличению значений ростовых факторов и интерферонов; динамика показателей зависела от степени тяжести и длительности течения заболевания, а также от пола пациентов.

3. Клиничко-катамнестическое исследование, проведенное через 6 месяцев после санаторно-курортного лечения и применения рекомбинантного α -2b интерферона, свидетельствовало о стойкости достигнутого эффекта у 52,7% больных, что подтверждалось снижением частоты острых респираторных инфекций и обострений бронхиальной астмы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.08 – Педиатрия (п.3, п.5, п.6). Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского «Эффективность лечения распространенных заболеваний у детей и взрослых на разных этапах реабилитации» (шифр темы 02.01., номер государственной регистрации - 010.2U0006362).

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Основные положения диссертации были доложены на заседаниях кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии ФПМКВК и ДПО Медицинской академии С.И. Георгиевского, ежегодных научных чтений - «День науки» (г. Евпатория, 2014-2018); научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Проблемы современности в педиатрии» (г. Харьков, 2016); XIX международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье» (г. Санкт-Петербург, 2016); II Международном конгрессе «Санаторно-курортное лечение» (г. Москва, 2016); конференции «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации» (г. Ялта, 2016); IV Медицинском конгрессе «Актуальные вопросы врачебной практики» (г. Ялта, 2017); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации» (г. Ялта, 2017); III Научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых (г. Симферополь, 2017); ежегодных научных чтений врачей Евпаторийского курорта «Acta Eupatorica» (г. Евпатория, 2018).

Результаты проведенной работы внедрены в практику в ГБУ РК «Санаторий для детей и детей с родителями «Смена» г. Евпатория. Научные разработки и материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 4 – в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, из которых 1 включена в международную базу цитирования Scopus.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск и анализ научной литературы по теме работы, сформулированы цель и задачи исследования. Наряду с общепринятыми методами обследования детей, страдающих бронхиальной астмой, самостоятельно были проведено исследование иммунного и гормонального статусов, а также проанализированы полученные результаты. Автором самостоятельно была проведена статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, их теоретический анализ и обобщение результатов исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы выводы и рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 224 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 177 источников (152 кириллицей и 25 латиницей). Работа иллюстрирована 156 таблицами и 14 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клинической базой исследования явился ГБУ РК «Санаторий для детей и детей с родителями «Смена» г. Евпатория. Проведены клинические и инструментальные методы исследования 106 детей с бронхиальной астмой (БА) в периоде ремиссии заболевания (общая группа - ОГ). Возраст обследованных больных составлял 7-17 лет ($11,50 \pm 1,04$ года). 45 (42,5%) детей имели длительность БА 1-3 года, 30 (28,3%) человек - 4-6 лет, 12 (11,3%) пациентов - 7-9 лет, 19 (17,9%) больных - 10 и более лет. Ремиссия БА составляла от 6 месяцев до 2-х лет (в среднем $8,2 \pm 2,3$ месяца). В исследование были включены 71 (66,9%) мальчик и 35 (33,1%) девочек. Интермиттирующая БА (БАИ) была выявлена у 44 (41,5%) пациентов, легкая персистирующая БА (БАПЛ) – у 37 (34,9%) и персистирующая БА средней степени тяжести (БАПСр) – у 25 (23,6%) детей. 20 детей I группы здоровья вошли в контрольную группу (КГ).

Критерии включения детей в ОГ: возраст от 7 до 17 лет; наличие БАИ, БАПЛ и БАПСр в анамнезе; наличие ремиссии заболевания не менее 3 месяцев до включения в исследование; частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) более 4 раз в год.

Критерии исключения детей из ОГ: возраст до 7 лет и старше 17 лет; наличие тяжелой персистирующей БА в анамнезе; наличие ремиссии заболевания менее 3 месяцев до включения в исследование; частота ОРВИ менее 4 раз в год.

Критерии включения детей в КГ: отсутствие хронических и инфекционных заболеваний; частота ОРВИ не более 3 раз в год; отсутствие острых респираторных заболеваний в течение 2 предыдущих месяцев перед исследованием; отсутствие аллергических реакций; отсутствие в день забора материала каких-либо отклонений в состоянии здоровья.

Родители всех обследованных детей дали информированное согласие на проведение исследования.

Частота ОРВИ в ОГ до лечения составляла от 6 до 13 раз в год, в среднем $8,3 \pm 1,5$ раза, число обострений БА - $3,9 \pm 1,0$ раз, а частота госпитализаций детей, страдающих БА, - $2,5 \pm 0,85$ раз.

В соответствии с целью работы и поставленными задачами, больные БА были разделены на 3 группы (таблица 1).

Таблица 1 – Группы исследования

Группа	Количество человек (n)	Методика проведения терапии	Продолжительность лечения
1-я	35	Стандартный комплекс санаторно-курортного лечения (СКЛ): гипоаллергенное диетическое питание; I-II двигательный режим (дозированная ходьба, утренняя гигиеническая	СКЛ 21 день

		гимнастика, лечебная физкультура групповая, прогулки в прибрежной зоне в соответствии с погодными условиями, подвижные спортивные игры); климатолечение по II режиму соответственно сезону года (аэротерапия, гелиотерапия, морские купания); санация очагов хронической инфекции - полоскания зева раствором рапы (28-30°C), аппликации сульфидной иловой грязи на подчелюстную область 38 - 39°C в течение 15 минут № 9-10, лечение у стоматолога; лечебный массаж грудной клетки №10.	
2-я	35	Стандартный комплекс СКЛ + 10 процедур магнитотерапии (МТ): аппарат «Полнос-1»; на область проекции корней легких (Th ₄ –Th ₇) - I поле, затем на нижние отделы легких с охватом отдела проекции надпочечников (Th ₉ – L ₁) – II поле. Индукторы цилиндрические, разноименными полюсами друг к другу, режим непрерывный, магнитная индукция 2-3 ступени переключения интенсивности. Длительность воздействия на каждое поле 10-12 минут, 5 раз в неделю.	СКЛ 21 день + МТ 10 дней
3-я	36	Стандартный комплекс СКЛ + рекомбинантный α-2b интерферон (препарат «Виферон») по 1 суппозиторию (500 000 МЕ) 2 раза в день в течение 10 дней ежедневно, затем 4 недели по 500 000 МЕ - через день. Общий курс терапии суппозиториями составил 6 недель. Параллельно использовали рекомбинантный α-2b интерферон в форме геля для наружного и местного применения (на поверхность слизистой оболочки носа) 3 раза в день в течение 5 дней.	СКЛ 21 день + рекомбинантный α-2b интерферон в форме суппозитория 6 недель и геля для наружного и местного применения 5 дней.

Группы исследования были сопоставимы по возрасту и полу пациентов, а также по характеру, тяжести и длительности заболевания.

В работе кроме клинико-anamnestических, функциональных (компьютерная спирография) и аналитико-статистических использовали лабораторные методы исследования. Показатели клеточного иммунитета

(CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, CD95+ лимфоциты) определяли методом непрямой иммунофлюоресценции. С помощью иммуноферментного анализа в крови определяли уровни иммуноглобулина (Ig) E, альфа-интерферона (α -ИФН), гамма-интерферона (γ -ИФН), инсулиноподобного фактора роста – 1 (ИФР-1), эпидермального фактора роста (ЭФР), интерлейкина (ИЛ) 4, адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола (Крл) и в моче 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT).

Результаты исследования и обсуждение.

У обследованных детей с БА со стороны клеточного иммунитета было выявлено достоверное ($p < 0,001$) снижение относительного количества CD8+ лимфоцитов на 12,25% на фоне мало измененных величин CD4+ клеток, со стороны гуморального иммунитета - резкое достоверное ($p < 0,001$) повышение IgE в 4,1 раза по сравнению с КГ. Анализируя показатели иммунного статуса в зависимости от степени тяжести клинических проявлений, отмечалось наибольшее отклонение от показателей КГ при БАПСр. В этой группе больных уровень относительного значения CD4+ клеток был достоверно ($p < 0,05$) ниже уровня КГ. При БАПСр была достоверно ($p < 0,05$) ниже КГ и относительная величина CD8+ лимфоцитов. Максимальный уровень IgE ($p < 0,001$) отмечался у пациентов с БАИ и БАПСр. Выявлена зависимость выраженности иммунных нарушений от длительности БА. Наибольший дефицит уровня CD8+ клеток был выявлен при длительности БА в течение 7-9 ($p < 0,05$), 10 и более лет ($p < 0,05$). Уровень IgE был минимальным при длительности заболевания 10 и более лет ($205,32 \pm 21,72$ МЕ/мл; $p < 0,001$). Состояние апоптоза по уровню CD95+ характеризовалось достоверным ($p < 0,001$) повышением его содержания и зависело от степени тяжести БА. Уровень CD95+ лимфоцитов был обратно пропорционален длительности заболевания у детей.

Изучение интерферонового статуса у детей с БА позволило выявить снижение уровня α -ИФН у 22,6%, γ -ИФН - у 45,3%, α - и γ -ИФН – у 32,1% больных. Наименьшие значения α -ИФН отмечались при БАПСр ($1,83 \pm 0,57$ пг/мл, что меньше КГ на 34,6%) и при длительности заболевания более 10 лет ($1,54 \pm 0,63$ пг/мл, что меньше уровня КГ на 45% и общего значения по группе больных с БА на 41%) без достоверных отличий.

Уровень γ -ИФН у детей с БА был достоверно ($p < 0,05$) ниже значений КГ на 38,4%. Самые низкие уровни γ -ИФН были выявлены при БАПСр ($0,92 \pm 0,18$ пг/мл, что достоверно ($p < 0,05$) ниже уровня КГ) и при длительности БА 7-9 лет ($0,31 \pm 0,08$ пг/мл, что достоверно ($p < 0,001$) ниже уровня КГ). У девочек с БА отмечалось достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня γ -ИФН в 2,38 раза по сравнению с девочками КГ.

Определение уровня ИЛ-4 у больных БА указывало на недостоверное его повышение при различной степени тяжести, продолжительности заболевания, гендерных особенностях.

Содержание ИФР-1 у детей при всех степенях БА было меньше значений КГ ($p < 0,001$). Степень снижения уровня ИФР-1 была связана с продолжительностью болезни и гендерными особенностями.

Исследование уровня ЭФР у больных БА было достоверно ($p < 0,001$) меньше значений КГ на 46,1%. Отмечено снижение уровня ЭФР при всех ступенях заболевания. Наиболее низкие и достоверные ($p < 0,01$) уровни ЭФР отмечались при длительности БА 4-6 лет ($87,03 \pm 9,98$ пг/мл) и 7-9 лет - ($68,42 \pm 7,07$ пг/мл). Уровень ЭФР у мальчиков с БА был достоверно ($p < 0,01$) ниже в 1,7 раза, чем у мальчиков КГ, а у девочек с БА - в 2,2 раза ($p < 0,001$), чем у девочек КГ.

Определение уровня АКТГ у больных БА выявило достоверное ($p < 0,01$) его снижение на 42,61%. Наибольший уровень АКТГ был выявлен при БАПСр ($32,01 \pm 1,30$ пг/мл), что достоверно ($p < 0,01$) выше значения ОГ на 35,6%. При течении БА 7-9 и 10 и более лет средние значения АКТГ были достоверно ($p < 0,01$) ниже КГ на 46,23% и 48,95% соответственно.

Уровень Крл у пациентов с БА был достоверно ($p < 0,001$) выше значений КГ на 35,67% при БАИ, БАПЛ и БАПСр. Было выявлено, что в первые три года от начала заболевания уровень Крл был наибольший и на 46,03% достоверно ($p < 0,001$) превышал уровень КГ. У мальчиков с БА уровень Крл был достоверно ($p < 0,05$) выше на 43,17% по сравнению с мальчиками КГ, а у девочек с БА - на 28,64% по сравнению с девочками КГ ($p < 0,001$).

Суточная секреция мелатонина по уровню 6-СОМТ у 53,3% больных БА была достоверно ($p < 0,001$) снижена в сравнении с КГ. В группе детей с БА отмечалось нарушение циркадианного ритма выделения 6-СОМТ с преобладанием его дневной фракции над ночной. Нормальный уровень экскреции 6-СОМТ в дневное и ночное время отмечался у 46,7% детей с БА.

Взаимоотношения между изучаемыми показателями выявили наличие прямых корреляционных связей между CD4+ и иммунорегуляторным индексом (ИРИ) ($r = 0,44$), CD8+ и ИРИ ($r = -0,86$); между CD8+ и IgE ($r = -0,79$) регистрировалась обратная корреляционная связь, что является свидетельством более выраженного снижения CD8+ лимфоцитов при БА, чем изменение пула CD4+ клеток. Обратная корреляционная связь CD8+ клеток с ИЛ-4 ($r = -0,20$) свидетельствовала о стимулирующем влиянии ИЛ-4 на плазматические клетки и усилении выработки IgE. Корреляционные связи CD95+ лимфоцитов выявили достоверную, обратную корреляционную связь ($r = -0,63$) с уровнем CD8+ клеток, прямую корреляционную связь с ИРИ ($r = 0,73$) и с CD4+ клетками ($r = 0,22$), что свидетельствовало о повышенной готовности CD8+ лимфоцитов к апоптозу. Представленные данные указывают на нарушения в слаженной работе хелперно-супрессорных механизмов иммунной системы, следствием чего является гиперпродукция IgE, обеспечивающего запуск развития бронхообструктивного синдрома.

Уровни дневного ($r = -0,49$) и ночного ($r = -0,79$) 6-СОМТ коррелировали с полом детей: в периоде ремиссии у девочек исследуемые показатели были ниже, чем у мальчиков. Показатель дневного содержания в моче 6-СОМТ коррелировал с тяжестью течения БА ($r = -0,54$). Отмечалась дополнительная обратная корреляция между ночным 6-СОМТ и тяжестью течения БА ($r = -0,70$). Таким образом, более тяжелое течение заболевания ассоциировалось с низким уровнем ночного и дневного содержания мелатонина. Дневное и

ночное содержание данного гормона были связаны прямой корреляционной связью ($r=0,79$). Дневной ($r=-0,69$) и ночной ($r=-0,75$) уровни 6-СОМТ обратно коррелировали с уровнем Крл.

Ночной уровень 6-СОМТ прямо коррелировал с уровнем АКТГ ($r=0,54$). Отсутствие корреляционной связи между Крл и АКТГ свидетельствовало о сохраняющемся в периоде ремиссии БА нарушении взаимодействия между гипофизом и корой надпочечников, несостоятельности внутреннего механизма регуляции активности стресс-реализующей системы. Были выявлены обратные корреляционные связи степени тяжести БА с уровнем АКТГ ($r=-0,44$) и Крл ($r=-0,58$): при тяжелом течении заболевания отмечалось снижение выброса данных гормонов, вероятно, связанного с истощением адаптационного потенциала.

Изменения ритма секреции 6-СОМТ отражались на состоянии иммунной системы: с ночным содержанием 6-СОМТ было связано относительное количество киллерно-супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов CD8+ ($r=0,783$) и ИРИ ($r=-0,662$). Следовательно, в периоде ремиссии БА снижение 6-СОМТ сопровождалось уменьшением субпопуляции - CD8+ клеток, что приводило к прогрессированию иммуно-воспалительного процесса.

Нами не было выявлено корреляционных связей α - и γ -ИФН с показателями иммунной системы и ИЛ-4. По-видимому, сниженный уровень CD8+ клеток и высокий уровень ИЛ-4, связанные отрицательной корреляционной связью, способствовали снижению уровня γ -ИФН у больных БА. Недостаток γ -ИФН приводит к бактериальному заселению слизистой дыхательных путей и, следовательно, к усугублению воспалительного процесса. Прямая корреляционная связь γ -ИФН с Крл ($r=0,28$) и уровнем ночного 6-СОМТ ($r=0,41$) указывала на сохранение и прогрессирование воспалительного процесса в дыхательных путях. Была выявлена обратная зависимость уровня γ -ИФН и длительности заболевания ($r=-0,29$).

Ростовые факторы ЭФР и ИФР-1 у детей с БА были связаны между собой положительной корреляционной связью ($r=0,23$), что указывало на однонаправленность их действия. Снижение их уровня в периоде ремиссии заболевания свидетельствовало о сохранении воспалительного процесса в слизистой дыхательных путей. Подтверждала это и обратная корреляционная связь ($r=-0,20$) ЭФР с CD4+ лимфоцитами и положительная ($r=0,20$) ИФР-1 с CD8+ клетками. Низкий уровень ЭФР у больных БА указывал также на недостаточную репарацию слизистой оболочки дыхательных путей даже в периоде ремиссии. Средний уровень ИФР-1 напрямую зависел от возраста пациентов, о чем свидетельствовала положительная корреляционная связь ($r=0,23$). ИФР-1 часто рассматривают как фактор, участвующий в противоапоптотической защите, о чем свидетельствует обратная корреляционная связь ($r=-0,20$) ИФР-1 с CD95+ лимфоцитами, следствием этого может быть и сниженный уровень CD8+. Участие ИФР-1 в регуляции воспалительного процесса подтверждала прямая корреляционная связь с ночной фракцией 6-СОМТ ($r=0,52$), оказывающего регулирующее действие на выработку Крл ($r=-0,75$).

Проанализированы изменения в иммунном, гормональном, интерфероновом статусе и со стороны ростовых факторов у 35 детей в периоде ремиссии БА, получавших стандартный комплекс СКЛ. Уровень IgE практически не менялся в ходе проводимой терапии, оставаясь достоверно ($p < 0,001$) ($226,34 \pm 16,65$ МЕ/мл) высоким по отношению к КГ. Нами было отмечено иммунокорректирующее влияние СКЛ только при БАИ. При БАИ происходило снижение абсолютного количества CD4+ клеток ($p > 0,05$), оставаясь достоверно ($p < 0,001$) ниже значений КГ, отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение абсолютного количества CD8+. Достоверный прирост относительного количества CD8+ клеток был при длительности заболевания 1-3 года ($p < 0,01$) и 4-6 лет ($p < 0,05$), а также абсолютного их количества при длительности БА 1-3 года ($p < 0,05$).

Уровень α -ИФН у детей с БА в процессе СКЛ имел недостоверную ($p > 0,05$) динамику в ту или иную сторону не зависимо от тяжести БА, длительности болезни и пола детей. Уровень γ -ИФН у больных БА в процессе СКЛ недостоверно ($p > 0,05$) возрос на 40,8% по сравнению с исходным уровнем и оставался ниже величины КГ на 13,2% ($p > 0,05$). Под влиянием СКЛ было отмечено недостоверное ($p > 0,05$) увеличение уровня γ -ИФН при БАИ, БАПЛ и БАПСр, различной степени ее продолжительности, при отсутствии гендерных отличий.

Под влиянием СКЛ происходило недостоверное ($p > 0,05$) снижение уровня ИЛ-4, оставшегося на уровне КГ. Наиболее выраженное и достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня ИЛ-4 отмечалось при длительности заболевания 7-9 лет.

Стандартный комплекс СКЛ способствовал достоверному ($p < 0,01$) увеличению сниженного уровня ИФР-1 ($304,52 \pm 22,73$ нг/мл), не достигая при этом значений КГ. Достоверное увеличение уровня ИФР-1 отмечалось только при БАИ ($293,99 \pm 26,84$ нг/мл), составившее 35,0% ($p < 0,05$), при длительности заболевания 7-9 лет (61,1%; $p < 0,001$) и 1-3 года (31,6%; $p < 0,05$).

Стандартный комплекс СКЛ способствовал увеличению сниженного уровня ЭФР ($147,65 \pm 9,3$ пг/мл) на 45,4% ($p < 0,001$). Отмечалось его повышение при БАИ ($139,87 \pm 11,22$ пг/мл – на 39,1%; $p < 0,05$) и БАПСр ($163,17 \pm 23,8$ пг/мл – на 63,9%; $p < 0,05$), при длительности заболевания 4-6 лет – на 60,1% ($p < 0,01$) и 7-9 лет – на 112,0% ($p < 0,001$). Стандартный комплекс СКЛ имел четкие различия в зависимости от гендерной принадлежности пациентов. У мальчиков ($141,05 \pm 10,97$ пг/мл) с БА уровень ЭФР увеличился на 29,1% ($p > 0,05$), а у девочек ($160,3 \pm 17,18$ пг/мл) – на 75,4% ($p < 0,001$).

Уровень АКТГ ($23,89 \pm 2,67$ пг/мл) был достоверно ($p < 0,05$) ниже значения КГ на 41,92%. Под влиянием стандартного комплекса СКЛ не происходило изменения уровня АКТГ в зависимости от тяжести течения заболевания. При БАПЛ уровень АКТГ был достоверно ниже, чем при БАИ ($p < 0,05$) на 28,9% и при БАПСр ($p < 0,01$) на 37,25%. Уровень АКТГ после стандартного комплекса СКЛ был достоверно ($p < 0,05$) ниже при длительности БА 7-9 на 25,0%, 10 лет и более – на 28,35%. по отношению к группе больных с длительностью заболевания 1-3 года после терапии.

Динамика уровня Крл у больных БА под влиянием СКЛ характеризовалась достоверным ($p < 0,01$) снижением уровня гормона на 17,3%, что ниже величины КГ на 12,1%. Максимальное снижение уровня Крл (на 21,9%; $p < 0,05$) отмечалось при БАПЛ. Стандартный комплекс СКЛ способствовал достоверному снижению уровня Крл при длительности заболевания 1-3 года на 44,3% ($p < 0,001$) и 7-9 лет – на 67,9% ($p < 0,01$).

В ходе СКЛ уровень суточного количества 6-СОМТ практически не изменился и составил $279,06 \pm 49,14$ нг/мл. Однако, происходило снижение дневной фракции секреции 6-СОМТ на 52,44 нг/мл и достоверное увеличение ($p < 0,001$) его ночной концентрации в 2,5 раза. Следовательно, стандартный комплекс СКЛ способствовал незначительному выравниванию суточного ритма секреции 6-СОМТ. Однако, его суточная концентрация, а также дневная и ночная фракции значительно и достоверно отличались от КГ ($p < 0,01-0,001$).

Изучено влияние стандартного комплекса СКЛ с включением МТ (у 35 детей с БА в периоде ремиссии заболевания) на показатели иммуно-гормональной регуляции, интерферонового статуса и ростовых факторов. В связи с тем, что у пациентов с БА имеются нарушения в иммунном статусе и сохраняющийся воспалительный процесс в стенке бронхов, что подтверждалось снижением уровней ростовых факторов и хелперно-супрессорных отношений, мы применили МТ для усиления противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов в процессе СКЛ. Применение процедур МТ в процессе реабилитации детей с БА вызывало достоверное ($p < 0,001$) снижение абсолютного количества CD95+ лимфоцитов ($0,62 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$) на 21,5%. Уровень IgE хотя и снизился, но оставался достоверно ($p < 0,001$) высоким (в 3,4 раза) по отношению к КГ. Под влиянием СКЛ с включением МТ при БАИ абсолютное значение CD8+ клеток достоверно ($p < 0,05$) увеличилось на 25,9%. Достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня CD95+ лимфоцитов было выявлено при БАПЛ и БАПСр. Достоверное снижение ($p < 0,01$) уровня IgE на 59,0% отмечалось при БАПСр. Достоверное ($p < 0,05$) повышение относительного количества CD8+ лимфоцитов отмечалось при длительности БА в первые 3 года заболевания на 3,4%. Во всех группах отмечалось уменьшение значений IgE, только в первые 3 года его изменение носило достоверный ($p < 0,05$) характер (на 32,6%). При длительности БА 7-9 лет был выявлен прирост IgE на 34% ($p < 0,05$).

Динамика уровня α -ИФН под влиянием СКЛ с включением МТ характеризовалась незначительным его повышением ($3,17 \pm 0,47$ пг/мл), который был почти на одном уровне с группой, получавшей стандартный комплекс СКЛ ($3,1 \pm 0,56$ пг/мл). Под влиянием СКЛ с включением МТ имело место недостоверное увеличение уровня α -ИФН при БАПСр и БАИ, не зависело от длительности заболевания и гендерных особенностей.

Исследование уровня γ -ИФН под влиянием СКЛ с включением МТ указало на недостоверный ($p > 0,05$) рост данного показателя на 45,9% от исходного уровня. При этом достоверное увеличение γ -ИФН выше исходного на 47,82% ($p < 0,05$) происходило у пациентов при БАПСр, длительности

заболевания 7-9 лет ($p < 0,01$), 10 и более лет ($p < 0,05$) и у девочек ($p < 0,001$) в сравнении с мальчиками ($p > 0,05$).

Уровень ИЛ-4 под воздействием СКЛ с включением МТ составил $2,52 \pm 0,4$ пг/мл и был недостоверно ($p > 0,05$) ниже в сравнении с группой пациентов с стандартным комплексом СКЛ и недостоверно ($p > 0,05$) выше, чем в КГ. Достоверное ($p < 0,05$) снижение ИЛ-4 под влиянием СКЛ с включением МТ отмечалось при БАПЛ, длительности заболевания 7-9 лет ($p < 0,05$) и 10 и более лет ($p < 0,01$).

Применение СКЛ с включением МТ у детей с БА способствовало достоверному ($p < 0,001$) повышению уровня ИФР-1 на 65,2%. Уровень ИФР-1 в этой группе был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе, получавшей стандартный комплекс СКЛ на 26,7%. Достоверное ($p < 0,001$) увеличение уровня ИФР-1 под влиянием СКЛ с включением МТ отмечалось при БАИ и БАПЛ, тем не менее, при всех степенях БА величина ИФР-1 не достигала значений КГ. При длительности заболевания 1-3 года достоверное изменение уровня ИФР-1 произошло на 88,4% ($p < 0,001$), 4-6 лет – на 40,3% ($p < 0,05$), 7-9 лет – на 62,8% ($p < 0,001$) и более 9-ти лет – на 7,4% ($p > 0,05$). У девочек отмечалось достоверно более выраженное на 78,0% ($p < 0,001$) повышение уровня ИФР-1, чем у мальчиков – на 50,3% ($p < 0,001$).

Лечебный эффект СКЛ с включением МТ сопровождался достоверным ($p < 0,01$) нарастанием уровня ЭФР ($149,55 \pm 18,19$ пг/мл), в данной группе, превышая исходное его значение на 47,3%, который не достигал уровня КГ на 20,6% ($p > 0,05$). Достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня ЭФР ($158,59 \pm 20,39$ пг/мл) отмечалось только при БАПЛ на 50,8%. Максимальное достоверное увеличение уровня ЭФР ($p < 0,001$) отмечалось при длительности заболевания 7-9 лет и 4-6 лет.

Анализ динамики уровня АКТГ у больных БА под влиянием СКЛ с включением МТ выявил незначительное их влияние на уровень данного показателя. Уровень АКТГ ($24,15 \pm 2,52$ пг/мл) увеличился на 2,29%, что достоверно ниже уровня КГ на 41,3% ($p < 0,05$). При БАПЛ уровень АКТГ был минимальным ($20,17 \pm 1,4$ пг/мл), что достоверно ($p < 0,05$) ниже показателя при БАИ после СКЛ+МТ на 31,9%. При БАПСр уровень АКТГ был максимальным ($32,12 \pm 3,42$ пг/мл), что достоверно ($p < 0,05$) выше показателя при БАПЛ после СКЛ+МТ на 59,2%. При длительности БА 7-9 и 10 лет и более уровень АКТГ после СКЛ с включением МТ был достоверно ($p < 0,05$) ниже на 22,4% и на 25,8% по отношению к уровню АКТГ при длительности БА 1-3 года после терапии.

Уровень Крл у больных БА под влиянием СКЛ с включением МТ выявил недостоверное снижение его уровня в целом по группе на 11,3% ($p > 0,05$), сохраняясь выше значений КГ на 20,7% ($p < 0,05$). В зависимости от тяжести течения БА отмечалось недостоверное ($p > 0,05$) снижение уровней Крл у больных детей при БАИ, БАПЛ и БАПСр, которые были достоверно выше значений КГ. Следует отметить, что уровни Крл у девочек достоверно ($p < 0,05$) на 18,2% превышали таковые у мальчиков и уровни КГ.

Под влиянием СКЛ с включением МТ отмечалось увеличение суточной концентрации 6-СОМТ всего на 3,95% ($p > 0,05$), тенденция к нормализации ритма секреции 6-СОМТ. Дневная фракция 6-СОМТ снизилась в ходе СКЛ с включением МТ на 26,4% ($p > 0,05$), что достоверно выше КГ в 5,3 раза ($p < 0,001$). Ночная фракция 6-СОМТ под воздействием СКЛ с включением МТ достоверно увеличилась в 2,6 раза ($p < 0,001$), но оставалась достоверно ниже КГ в 3,8 раза ($p < 0,001$).

Иммунокорректирующую терапию рекомбинантным α -2b интерфероном на фоне СКЛ назначали детям, имевшим на момент исследования нарушения в иммунном статусе и более 6 раз в год болеющими острыми респираторными заболеваниями, вызывающими обострение БА. В группу исследования было включено 36 детей, имевших сниженный уровень ИФН. Из них у 8 (22,2%) детей имел место селективный дефицит α -ИФН и у 18 (50%) детей - γ -ИФН, у 10 (27,8%) пациентов наблюдалось снижение уровней α - и γ -ИФН одновременно.

В этой группе отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение относительного уровня CD4+ клеток ($37,21 \pm 1,2\%$), которое практически достигло уровня КГ. Относительное количество CD8+ лимфоцитов достоверно возросло на 2,9% ($p < 0,001$), а абсолютное - на 18,8% ($p < 0,05$). Полученные значения приближались к КГ. Применение рекомбинантного α -2b интерферона в процессе СКЛ у пациентов с БА привело к достоверному снижению относительного количества CD95+ клеток на 5,9% ($p < 0,01$) и абсолютного - на 36,7% ($p < 0,001$). Уровень IgE ($170,81 \pm 19,38$ МЕ/мл) в этой группе пациентов достоверно ($p < 0,05$) снизился, но оставался в 3 раза ($p < 0,001$) выше КГ. Анализ иммуномодулирующего эффекта рекомбинантного α -2b интерферона в процессе СКЛ в зависимости от тяжести течения БА показал, что уровень прироста относительного количества CD4+ лимфоцитов снижался прогрессивно росту тяжести заболевания, а абсолютного количества - был в 1,5-2 раза ниже предыдущей ступени. Достоверное ($p < 0,001$) максимальное увеличение уровня CD8+ клеток отмечалось для абсолютной величины при БАПЛ ($0,64 \pm 0,03 \times 10^9$) и БАПСр ($0,58 \pm 0,02 \times 10^9$) на 28,0% и на 28,9% соответственно. При БАИ ($0,78 \pm 0,06 \times 10^9$) их значение достоверно ($p < 0,05$) выросло на 25,9%. Применение рекомбинантного α -2b интерферона в процессе СКЛ приводило к снижению абсолютного и относительного значений CD95+ лимфоцитов, с более выраженной динамикой снижения при персистирующем течении заболевания. При БАПЛ уровень CD95+ снизился на 4,7% ($p < 0,01$), а при БАПСр - на 1,2% ($p < 0,01$). При длительности БА 1-3 года абсолютное количество CD8+ клеток достоверно возросло на 36,1% ($p < 0,01$), 4-6 лет - на 34,2% ($p < 0,001$). Максимально выраженное достоверное ($p < 0,001$) снижение абсолютной величины CD95+ было выявлено при длительности заболевания 4-6 ($0,62 \pm 0,02 \times 10^9$) и 7-9 ($0,66 \pm 0,01 \times 10^9$) лет на 23,5% и 19,4% соответственно.

Под влиянием рекомбинантного α -2b интерферона в процессе СКЛ уровень α -ИФН ($4,56 \pm 0,55$ пг/мл) увеличился достоверно ($p < 0,01$) в 1,7 раза (74,7%) и стал достоверно ($p < 0,05$) выше КГ на 62,9%. Средняя величина α -

ИФН в группах СКЛ и СКЛ и МТ была ниже, чем в группе, получавшей СКЛ и рекомбинантный α -2b интерферон, на 32,0% ($p>0,05$) и на 30,1% ($p<0,05$) соответственно. Наибольшая динамика уровня α -ИФН была среди пациентов с БАПСр - 80,3% ($p>0,05$). Тогда как при БАПЛ его увеличение составило 54,2% ($p>0,05$), а при БАИ – 63,7% ($p>0,05$). Максимальное увеличение уровня α -ИФН (на 75,3%; $p>0,05$) выявлено в группе пациентов с длительностью заболевания 10 и более лет ($2,7\pm 0,87$ пг/мл) и было достоверно ($p<0,05$) выше значения показателя при длительности заболевания 4-6 лет. Отмечалось достоверное ($p<0,05$) увеличение α -ИФН у мальчиков ($4,6\pm 0,67$ пг/мл) на 60,8% в сравнении с группой девочек.

Применение рекомбинантного α -2b интерферона в процессе СКЛ приводило к достоверному ($p<0,001$) повышению уровня γ -ИФН ($2,07\pm 0,33$ пг/мл) в 2,1 раза. При этом уровень данного показателя в группах СКЛ и СКЛ с включением МТ был ниже, чем в данной группе, на 33,3% ($p>0,05$) и на 30,9% ($p>0,05$) соответственно. Достоверный рост уровня γ -ИФН ($p<0,05$) отмечался у больных с БАПЛ. Наибольшее достоверное ($p<0,001$) увеличение значений γ -ИФН было выявлено при длительности заболевания 7-9 лет в 3,8 раза и более 10 лет - в 3 раза. Достоверно большее увеличение уровня γ -ИФН составило у девочек - 177,8% ($p<0,001$), у мальчиков - 63,7% ($p<0,05$). а у девочек - 177,8% ($p<0,001$). Несмотря на тот факт, что исходно величина γ -ИФН у девочек была ниже, чем у мальчиков, ее прирост у пациенток с БА был значительно большим. Однако, уровень γ -ИФН у мальчиков после терапии был выше, чем у девочек на 20,8% ($p>0,05$). Следует отметить, что полученные нами средние значения у пациентов обоих полов превышали величины КГ и общее исходное значение по группе.

Динамика уровня ИЛ-4 под влиянием СКЛ и рекомбинантного α -2b интерферона у детей с БА проявлялась достоверным ($p<0,01$) снижением уровня ИЛ-4 по сравнению с исходным уровнем. Полученная нами величина ИЛ-4 после окончания лечения была достоверно ниже уровня КГ на 43,7% ($p<0,05$) и ниже у пациентов после стандартного комплекса СКЛ и СКЛ с включением МТ ($p<0,05$) и ($p<0,05$). Снижение уровня ИЛ-4 в зависимости от тяжести течения БА выглядело следующим образом: при БАИ уровень ИЛ-4 достоверно ($p<0,01$) уменьшился на 55,9%, при БАПЛ – на 56,7% ($p<0,05$) и при БАПСр – на 61,8% ($p<0,05$). Тогда как СКЛ с включением МТ и СКЛ вызывали достоверное снижение его уровня только при БАПЛ. Максимальное достоверное снижение уровня ИЛ-4 отмечалось при длительности БА 7-9 лет - на 84,7% ($p<0,05$) и 4-6 лет - на 74,0% ($p<0,05$). Одинаковый уровень уменьшения был отмечен в группах с длительностью заболевания 1-3 года - на 43,65% ($p<0,05$) и более 10 лет - на 45,2% ($p>0,05$).

Динамика ростовых факторов у пациентов с БА под влиянием рекомбинантного α -2b интерферона в процессе СКЛ показала достоверное ($p<0,001$) повышение уровня ИФР-1 ($402,15\pm 29,25$ нг/мл) на 72,2% по сравнению с исходным уровнем, достоверно ($p<0,01$) превышавшим уровень ИФР-1 в группе СКЛ на 24,3%. Достоверное ($p<0,001$) увеличение уровня ИФР-1 было выявлено при БАИ на 89,9%, при БАПЛ – на 65,3%, а также в

первые 3 года заболевания на 104,9% ($p < 0,001$), при длительности заболевания 7-9 лет - на 80,4% ($p < 0,001$), при длительности БА 4-6 лет - на 46,5% ($p < 0,01$).

СКЛ с включением рекомбинантного α -2b интерферона у детей с БА привело к достоверному ($p < 0,001$) повышению уровня ЭФР ($184,24 \pm 20,03$ нг/мл) на 81,4%, достигнув уровня КГ. При этом отмечался достоверный ($p < 0,05$) рост показателя при БАИ на 48,3%. При БАПЛ величина ЭФР достоверно возрастала в 2,1 раза ($p < 0,001$) и при БАПСр - в 1,9 раза ($p < 0,01$). Максимальное повышение уровня ЭФР было выявлено при длительности БА 4-6 лет в 2 раза ($p < 0,001$) и 7-9 лет - в 3 раза. В первые три года заболевания достоверное повышение уровня ЭФР составило 59,1% ($p < 0,01$), а при длительности БА свыше 9-ти лет - 83,5% ($p < 0,001$). Применение данного вида терапии у пациенток с БА вызывало достоверное ($p < 0,001$) увеличение уровня ЭФР на 96,8%, а у мальчиков - на 70,5%.

Анализ динамики уровня АКТГ у больных БА под влиянием комплексной терапии выявил увеличение уровня АКТГ ($24,22 \pm 2,81$ пг/мл) на 2,58%, что ниже уровня КГ на 41,13% ($p < 0,05$). Уровень АКТГ вырос при БАПСр ($32,22 \pm 2,94$ пг/мл) в процессе реабилитации достоверно ($p < 0,05$) в 1,6 раза.

Была проанализирована динамика уровня Крл у больных БА под влиянием рекомбинантного α -2b интерферона в процессе СКЛ, проявляющаяся недостоверным ($p > 0,05$) снижением уровня Крл на 6,4% и достоверным ($p < 0,001$) превышением уровня КГ на 27,0%. Полученные значения Крл превышали уровень КГ достоверно ($p < 0,001$ - $< 0,05$) при БАИ, БАПЛ, БАПСр, продолжительности БА до 3 лет, 7-9, 10 и более лет ($p < 0,01$).

Исследование уровня 6-СОМТ у больных БА с применением рекомбинантного α -2b интерферона в процессе СКЛ приводило к выраженным изменениям, проявляющимся статистически значимым возрастанием ночной фракции метаболита ($p < 0,001$), средняя величина которого составила $137,67 \pm 3,18$ нг/мл. Однако, она оставалась в 3,3 раза ниже ($p < 0,001$) уровня КГ. Дневная концентрация 6-СОМТ снижалась в 1,5 раза в сравнении с исходным уровнем ($150,0 \pm 69,50$ нг/мл), оставаясь при этом в 4,7 раза ($p < 0,001$) выше, чем в КГ. Суточная концентрация метаболитов данного гормона имела тенденцию к росту (на $19,61$ нг/мл).

В группе пациентов, получавших рекомбинантный α -2b интерферон в процессе СКЛ, через 6 месяцев был проведен анализ динамики показателей иммунного статуса. Продолжалось недостоверное ($p > 0,05$) снижение относительной величины CD4+ лимфоцитов на 8,3% и абсолютной - на 12,3%, что указывало на сохраняющийся иммунокорректирующий эффект рекомбинантного ИФН даже спустя 6 месяцев после окончания терапии. Абсолютное значение CD8+ клеток уменьшилось с течением времени на 12,2% ($p > 0,05$). Со временем абсолютный уровень CD95+ лимфоцитов возрос на 4,0% ($p < 0,05$).

Нами была прослежена динамика изменения уровня α -ИФН у детей с БА, получавших рекомбинантный α -2b интерферон в процессе СКЛ, через 6 месяцев после окончания терапии. Уровень α -ИФН ($3,04 \pm 0,52$ пг/мл)

достоверно ($p < 0,05$) снизился на 33,3%, но остался выше среднего группового значения и уровня КГ на 16,4% и 8,6% ($p > 0,05$) соответственно. Отмечалось снижение уровня α -ИФН на 29,8% при длительности заболевания 1-3 года ($p > 0,05$), на 28,6% - при длительности 4-6 лет ($p > 0,05$) и на 10,9% - при длительности 7-9 лет ($p > 0,05$), то есть с увеличением длительности БА снижалась «степень угасания» достигнутого эффекта. При длительности БА свыше 10 лет отмечался недостоверный ($p > 0,05$) рост уровня α -ИФН на 14,4%. Следует отметить, что у девочек с БА скорость снижения уровня α -ИФН была почти в 2 раза меньше по сравнению с мальчиками. У мальчиков с БА уровень α -ИФН снизился на 37,2% ($p > 0,05$) и стал на уровне КГ, тогда как у девочек – всего на 17,0% ($p > 0,05$).

Было выявлено снижение значений γ -ИФН ($1,54 \pm 0,29$ пг/мл) через 6 месяцев после окончания применения рекомбинантного α -2b интерферона в процессе СКЛ на 25,6% ($p > 0,05$), оставаясь при этом на уровне значений КГ. При БАИ снижение уровня γ -ИФН через 6 месяцев составило 18,9% ($p > 0,05$), при БАПЛ - 30,0% ($p > 0,05$) и при БАПСр – 28,5% ($p > 0,05$). У мальчиков отмечалось снижение уровня γ -ИФН на 24,0% ($p > 0,05$), а у девочек – на 28,0% ($p > 0,05$). Полученные нами величины были меньше уровней КГ, но больше исходных до применения рекомбинантного α -2b интерферона в процессе СКЛ соответственно на 28,0% ($p > 0,05$) и 100% ($p < 0,05$).

Спустя 6 месяцев после применения рекомбинантного α -2b интерферона в процессе СКЛ было отмечено достоверное повышение уровня ИЛ-4 ($2,64 \pm 0,46$ пг/мл) у детей с БА в 1,9 раза ($p < 0,05$). Максимальное увеличение уровня ИЛ-4 было отмечено при БАПСр на 107,1% ($p > 0,05$). Это значение было ниже исходного всего на 9,3%, но выше КГ на 19,2% ($p > 0,05$). Максимально быстрая и выраженная обратная динамика уровня ИЛ-4 отмечалась при длительности БА 4-6 лет и 7-9 лет. В этих группах уровень ИЛ-4 за 6 месяцев достоверно увеличился соответственно в 3,6 раза ($p < 0,01$) и в 5 раз ($p < 0,05$). Уровень ИЛ-4 у мальчиков возрос на 74,6% ($p > 0,05$), а у девочек – на 57,2% ($p < 0,05$).

Через 6 месяцев после окончания лечения было выявлено снижение уровня ИФР-1 ($372,44 \pm 28,54$ нг/мл) всего на 7,4% ($p > 0,05$). Полученное значение оставалось достоверно выше исходного на 59,5% ($p < 0,001$), но ниже уровня КГ – на 18,7% ($p > 0,05$). Отмечалось недостоверное ($p > 0,05$) снижение уровня ИФР-1 при БАИ и БАПЛ, при различной длительности БА, у мальчиков и девочек, что свидетельствовало о стойкости достигнутого эффекта. Аналогичная картина отмечалась и со стороны ЭФР, уровень которого оставался стабильным, несмотря на недостоверное его снижение ($p > 0,05$) при различной тяжести и продолжительности БА, у мальчиков и у девочек.

Уровни АКТГ у больных БА через 6 месяцев после окончания терапии характеризовались устойчивой стабильностью и недостоверной динамикой роста ($p > 0,05$), оставаясь достоверно ($p < 0,05$) ниже значений КГ, а уровни Крл достоверно ($p < 0,05-0,01$) превосходили уровни КГ независимо от тяжести и длительности БА.

Через 6 месяцев после проведенного лечения была проанализирована частота острых респираторных заболеваний у детей с БА. В группе, получавшей стандартный комплекс СКЛ, их частота составила $6,4 \pm 1,2$ случаев, в группе, получавшей СКЛ с включением МТ, - $6,6 \pm 2,0$ случаев, а в группе, получавшей рекомбинантный α -2b интерферон в процессе СКЛ, - $4,2 \pm 1,6$ случаев, что свидетельствовало о протективной роли ИФН в развитии ОРВИ у 52,7% детей. Кроме того, уменьшилось количество обострений БА и число госпитализаций по этому поводу. В группе пациентов, получавших стандартный комплекс СКЛ, число обострений составило $2,4 \pm 0,3$ раза, в группе СКЛ с включением МТ - $1,8 \pm 0,6$ раза и в группе детей, получавшей рекомбинантный α -2b интерферон в процессе СКЛ, - $0,6 \pm 0,04$ раза. Разница в количестве обострений при применении рекомбинантного α -2b интерферона в процессе СКЛ была в 4 раза меньше, чем при стандартном комплексе СКЛ и в 3 раза меньше, чем при применении СКЛ с включением МТ. Частота госпитализаций в группе, получавшей рекомбинантный α -2b интерферон в процессе СКЛ ($0,3 \pm 0,02$ раза), была в 4 раза реже, чем в группе, получавшей стандартный комплекс СКЛ ($1,0 \pm 0,4$ раза) и более чем в 2,5 раза реже, чем в группе, получавшей СКЛ с включением МТ ($0,8 \pm 0,03$ раза).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. У детей с бронхиальной астмой в периоде ремиссии выявлены снижение уровня адренокортикотропного гормона, повышение уровня кортизола в сыворотке крови, уменьшение суточной секреции 6-сульфатоксимелатонина в моче с инверсией циркадного ритма его секреции, что свидетельствует о гормональном дисбалансе в эпифизарно-гипофизарно-надпочечниковой системе.

2. Иммунологические нарушения у пациентов с бронхиальной астмой проявляются изменением хелперно-супрессорных отношений и апоптоза лимфоцитов (снижение уровня CD8⁺ лимфоцитов, увеличение уровня IgE и CD95⁺ лимфоцитов) и, по-видимому, связаны с тяжестью и длительностью заболевания.

3. Выявлено наличие прямых корреляционных связей между CD4⁺ и иммунорегуляторным индексом ($r=0,44$), CD8⁺ и иммунорегуляторным индексом ($r=-0,86$); в то время как, между CD8⁺ и IgE ($r=-0,79$) отмечалась обратная корреляционная связь, что является свидетельством более выраженного снижения CD8⁺ лимфоцитов при бронхиальной астме, чем изменение пула CD4⁺ клеток. Обратная корреляционная связь CD8⁺ клеток с интерлейкином-4 ($r=-0,20$) свидетельствовала о стимулирующем влиянии интерлейкина-4 на плазматические клетки и усилении выработки IgE.

4. У детей с бронхиальной астмой в периоде ремиссии заболевания выявлено достоверное ($p<0,001$) уменьшение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в 2 раза и эпидермального фактора роста на 46,1%, что свидетельствовало об уменьшении противовоспалительной реакции организма и снижении репаративных возможностей слизистой оболочки

бронхов. Отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня γ -интерферона на 38,4%, зависящее от тяжести и длительности заболевания, связанного прямой корреляционной связью с ночной фракцией 6-сульфатоксимелатонина ($r=0,41$).

5. Санаторно-курортное лечение, а также санаторно-курортное лечение с включением магнитотерапии и рекомбинантного α -2b интерферона способствовали положительной динамике в иммуно-гормональном статусе пациентов с бронхиальной астмой (достоверному увеличению уровня CD8+ клеток ($p < 0,05$), ночной фракции 6-COMT ($p < 0,001$), достоверному снижению уровня кортизола ($p < 0,01$), апоптоза иммунокомпетентных клеток ($p < 0,001$)), достоверному повышению уровней инсулиноподобного фактора роста-1 ($p < 0,001$) и эпидермального фактора роста ($p < 0,001$), которые зависели от степени тяжести и длительности течения заболевания, а также от пола пациентов.

6. Катамнестически через 6 месяцев после окончания санаторно-курортного лечения и применения рекомбинантного α -2b интерферона отмечалась стойкость достигнутого эффекта у 52,7% больных бронхиальной астмой, что подтверждалось снижением числа обострений основного заболевания в 6,5 раз, частоты острых респираторных вирусных инфекций более чем в 2 раза и частоты госпитализаций в 9,7 раз. В этой группе пациентов было выявлено достоверное снижение уровней CD4+ и CD8+ лимфоцитов ($p < 0,01$), уровня α -интерферона на 33,3% ($p < 0,05$), достоверное увеличение уровня CD95+ лимфоцитов ($p < 0,05$) и уровня интерлейкина-4 в 1,9 раза ($p < 0,05$).

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с бронхиальной астмой, прибывшим на санаторно-курортное лечение, более 6-7 раз в год переносящим острые респираторные вирусные инфекции, которые вызывают обострения заболевания, показано определение интерферонового статуса для назначения иммунокорректирующей терапии. Таким пациентам следует исследовать уровни альфа-интерферона и гамма-интерферона в сыворотке крови. Группой риска по низким уровням интерферонов являются дети с персистирующим течением средней степени тяжести и с длительностью бронхиальной астмы более 6 лет.

2. Детям с бронхиальной астмой при сохраняющемся воспалительном процессе в слизистой оболочке дыхательных путей и нормальном уровне альфа- и гамма-интерферонов в сыворотке крови, показано применение магнитотерапии (на область проекции корней легких ($Th_4 - Th_7$) - I поле, затем на нижние отделы легких с охватом отдела проекции надпочечников ($Th_9 - L_1$) - II поле. Индукторы цилиндрические, разноименными полюсами друг к другу, режим непрерывный, магнитная индукция 2-3 ступени переключения интенсивности. Длительность воздействия на каждое поле 10-12 минут, ежедневно, на курс - 10 процедур).

3. Детям с обострениями бронхиальной астмы на фоне острых респираторных вирусных инфекций показано включение в стандартный комплекс санаторно-курортного лечения рекомбинантного α -2b интерферона

(препарат «Виферон») по следующей схеме: по 1 суппозиторию (500 000 МЕ) 2 раза в день в течение 10 дней ежедневно, затем 4 недели по 500 000 МЕ - через день. Общий курс терапии суппозиториями составляет 6 недель. Параллельно рекомендуется использование рекомбинантного α -2b интерферона в форме геля для наружного и местного применения (на поверхность слизистой оболочки носа) 3 раза в день в течение 5 дней.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Проведение исследований в данном направлении остается актуальным и значимым, поскольку бронхиальная астма представляет собой многофакторное заболевание, а острые респираторные вирусные инфекции являются наиболее частым триггером обострения болезни в детском возрасте.

Актуальность и злободневность темы указывает на необходимость продолжения дальнейшего исследования интерферонового статуса, ростовых факторов: инсулиноподобного фактора роста-1 и эпидермального фактора роста у детей с бронхиальной астмой, поиск новых методов и средств воздействия, которые будут повышать эффективность санаторно-курортной реабилитации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Каладзе Н.Н. Состояние гипофизарно-эпифизарной системы и ростовых факторов у больных бронхиальной астмой, находящихся на этапе санаторно-курортной реабилитации / Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак // «Вестник физиотерапии и курортологии». - 2016. - №1. - С.62-76.
2. Каладзе Н.Н. Состояние системы ростовых факторов у пациентов с бронхиальной астмой, находящихся на этапе санаторно-курортного лечения / Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак // Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії». - Харків, 16 березня 2016. - с.28.
3. Каладзе Н.Н. Эпидермальный фактор роста у пациентов с бронхиальной астмой на этапе санаторно-курортной реабилитации / Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак // Сборник тезисов II международного конгресса «Санаторно-курортное лечение». - Москва, 2016. - с.214.
4. Каладзе Н.Н. Инсулиноподобный фактор роста-1 у пациентов с бронхиальной астмой на этапе санаторно-курортной реабилитации / Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак // Материалы XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье». - Санкт-Петербург, 2016 – Т. XIX.- с.243-244.
5. Каладзе Н.Н. Состояние системы ростовых факторов у пациентов с бронхиальной астмой / Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2016. - Т.22. - №3. - с.69.
6. Езерницкая А.И. Инсулиноподобный фактор роста-1 / А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак // Сборник трудов научно-практической конференции для студентов и молодых ученых. - Евпатория, 2016. - с.208-209.
7. Каладзе Н.Н. Изменение интерферонового статуса и состояние ростовых

- факторов у пациентов с бронхиальной астмой / Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак // Сборник тезисов участников III научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни науки КФУ им. В.И. Вернадского». - Симферополь, 2017. - с.87-88.
8. Бабак М.Л. Изменения в иммунном статусе пациентов с бронхиальной астмой в период ремиссии / М.Л. Бабак, Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая // **Таврический медико-биологический вестник.** – 2017. - Т. 20. - №2. - С.76-82.
 9. Каладзе Н.Н. Влияние санаторно-курортного лечения и противовирусной терапии на уровень инсулиноподобного фактора роста-1 у детей с бронхиальной астмой / Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак, А.И. Гордиенко, Н.В. Химич // **Вестник физиотерапии и курортологии.** - 2017. - №3. - С.25-28.
 10. Каладзе Н.Н. Влияние санаторно-курортного лечения на апоптоз иммунокомпетентных клеток у пациентов с бронхиальной астмой / Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации». Ялта 2-3 октября 2017 г // «Вестник физиотерапии и курортологии». - 2017. - №4. - 174.
 11. Каладзе Н.Н. Динамика уровня инсулиноподобного фактора роста-1 у детей с бронхиальной астмой под влиянием комбинированной терапии с применением препарата «Виферон» / Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак, А.И. Гордиенко, Н.В. Химич // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации». Ялта 2-3 октября 2017г // «Вестник физиотерапии и курортологии».- 2017. - №4. - с.174-175.
 12. Каладзе Н.Н. Влияние санаторно-курортного лечения на уровень эпидермального фактора роста у детей с бронхиальной астмой на фоне противовирусной терапии / Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак, А.И. Гордиенко // **Аллергология и иммунология в педиатрии.** - 2017. - №4. - С.24-28.
 13. Езерницкая А.И. Интерферонотерапия у больных бронхиальной астмой / А.И. Езерницкая // Материалы XXI международная медико-биологической научной конференции молодых исследователей "Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье". Санкт-Петербург, 2018 г. // Фундаментальная наука и клиническая медицина. – 2018. – Т. XXI. – с.124-125.
 14. Езерницкая А.И. Уровень интерферонов у детей с бронхиальной астмой / А.И. Езерницкая // Материалы 90-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины», посвященной 100-летию медицинского образования в Крыму, г. Симферополь, 2018. - С.414-415.
 15. Езерницкая А.И. Состояние системы интерферонов и гормональный статус больных бронхиальной астмой / А.И. Езерницкая // **Вопросы практической педиатрии.** - 2019. - Т.14. - №3. - с.7-12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6-COMT	- 6-сульфатоксимелатонин
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
Крл	- кортизол
БА	- бронхиальная астма
СКЛ	- санаторно-курортное лечение
ИЛ	- интерлейкин
α -ИФН	- альфа-интерферон
γ -ИФН	- гамма-интерферон
ИФР-1	- инсулиноподобный фактор роста-1
ЭФР	- эпидермальный фактор роста
МТ	- магнитотерапия
Ig	- иммуноглобулин
КГ	- контрольная группа
ОГ	- общая группа
ОРВИ	- острые респираторные вирусные инфекции
БАИ	- интермиттирующая бронхиальная астма
БАПЛ	- легкая персистирующая бронхиальная астма
БАПСр	- персистирующая бронхиальная астма средней степени тяжести
ИРИ	- иммунорегуляторный индекс