УДК 616.248

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Э.Г. Мурашов [1], С.В. Столов [1], А.А. Тотолян [2]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

[2] Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

CYTOKINES PROFILE BRONCHOALVEOLAR LAVAGE PATIENTS WIHT BRONCHIAL ASTHMA

E.G. Murasov [1], S.V. Stolov [1], A.A. Totolian [2]

[1] North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

[2] Saint-Petersburg Research Institute of epidemiology and microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

© Э.Г. Мурашов, С.В. Столов, А.А. Тотолян, 2012

Для оценки выраженности воспалительного процесса у 80 больных бронхиальной астмой изучено содержание ряда цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости методом иммуноферментного анализа. Установлено, что обострение бронхиальной астмы сопровождается повышением содержания в бронхоальвеолярной жидкости ряда цитокинов: IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF. Продукция данных цитокинов у больных аллергической формой бронхиальной астмы происходила интенсивнее, чем у больных смешанной формой. После курса этиотропной терапии уровни цитокинов понизились, а содержание IFN-γ повысилось. Максимальная динамика цитокинов отмечались в группах больных с атопической формой БА, принимавших противовоспалительный препарат фенспирид.

Ключевые слова: бронхоальвеолярная жидкость, цитокины, бронхиальная астма, фенспирида гидрохлорид.

To assess the extent of inflammatory process in 80 patients with bronchial asthma examined the content of several cytokines in bronchoalveolar lavage enzyme analysis. Found that the exacerbation of bronchial asthma accompanied by increase of IL-4, IL-6, IL-8 and GM-CSF in bronchoalveolar lavage. Production of cytokines in patients with allergic form bronchial asthma is higher than in patients with mixed form. After a course of antiviral therapy levels have declined, and the contents of cytokine IFN-γ.

Key words: bronchoalveolar lavage, cytokines, bronchial asthma, fenspiride.

Введение

В настоящее время бронхиальная астма (БА) остаётся одним из наиболее распространённых заболеваний органов дыхания. Современная концепция патогенеза БА констатирует, что в её основе лежит хронический иммуновоспалительный процесс в стенке бронха [1–3]. В развитии такого воспаления участвуют мононуклеары, а также посредники межклеточной кооперации — цитокины и хемокины [4–6]. Изучение системы цитокинов у больных БА может быть полезным в оценке тяжести процесса и прогноза заболевания в целом [7, 8]. Для контроля за течением БА используют противовоспалительные средства. Препаратами первой линии являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), позволяющие контролировать ключевые звенья патогенеза заболевания. К противовоспалительным препаратам, разрешённым в лечении БА, также относится фенспирида гидрохлорид (препарат Эреспал) [9]. Клиническими исследованиями была доказана способность фенспирида уменьшать продукцию ряда медиаторов воспаления, в том числе и цитокинов [10]. Перспективным направлением изучения эффективности различных схем лечения БА может стать оценка содержания клеток воспалительного назначения и цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости, получаемой при проведении лечебной санации бронхов [11–14].

Цель исследования: изучение клеточного состава и цитокинового спектра бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ) у больных с различ-

ными клиническими вариантами бронхиальной астмы при проведении различных схем лечения, включающих в качестве базисных противовоспалительных препаратов ГКС и фенспирид.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 80 больных БА, из них 48 женщин и 32 мужчины. Средний возраст больных составил 51,3±7 лет. У всех больных была диагностирована персистирующая (постоянная) БА средней тяжести. Верификация клинического варианта и тяжести БА проводилась в соответствии с рекомендациями GINA (2002, 2006).

Больные были разделены на 4 группы. В первую группу (20 человек) вошли с аллергическим вариантом БА; в третью группу (20 человек) – больные со смешанным вариантом БА, получающие в качестве базисной терапии глюкортикостероидные препараты. Во вторую группу (20 человек) вошли больные с аллергическим вариантом БА; в четвёртую (20 человек) со смешанным вариантом БА, получающие дополнительно к глюкокортикостероидам препарат фенспирид. Группа сравнения была представлена 20 пациентами терапевтического отделения в возрасте 43,2±7,9 лет без бронхолёгочных заболеваний. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) у больных БА при поступлении в стационар и выписке оценивали на электронном спироанализаторе «ДИАМАНТ» (табл. 2).

Аллергологическое обследование включало кожные скарификационные пробы с неинфекционными аллергенами, а также определение уровня в сыворотке крови общего IgE и катионного белка эозинофилов. Материалом для иммунологического и цитологического исследований служила БАЖ, полученная на 2–3 сутки госпитализации после стойкого купирования бронхоспазма и стабилизации клинического состояния. Повторный забор БАЖ проводили перед выпиской, обычно на 16-е сутки после поступления в стационар. Для получения смыва из участка лёгкого бронхоскоп продвигали до «заклинивания» в сегментарный или субсегментарный бронх. БАЖ получали с помощью бронхоскопа цитологической щёткой. Содержание в БАЖ цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-γ,GM-CSF) определяли на анализаторе Bio-Plex (Фирма «Bio-Red» USA). Чувствительность тест-системы для различных цитокинов находилась в диапазоне 0,27–0,5 пг/мл.

Таблица 1

Характеристика групп больных бронхиальной астмой

Группы	Клинические варианты БА	Возраст, годы	Пол		Длительность БА, годы
			Муж	Жен	
1	Атопическая БА	43,6±5,0	7 (35%)	13 (65%)	8,7±3,7
2	Атопическая + фенспирид	39,0±6,1	6 (30%)	14 (70%)	10,6±1,0
3	Смешанная БА	51,3±7,4	12 (60%)	8 (40%)	15,5±5,0
4	Смешанная БА + фенспирид	54,4±4,2	5 (25%)	15 (75%)	17,4±4,1
5	Группа сравнения	43,3±7,8	7 (35%)	13 (65%)	–

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания в группах больных БА

ФВД	Атопическая БА				Смешанная БА				Группа контроля
	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		
	Обострение	Ремиссия	Обострение	Ремис-сия	Обострение	Ремиссия	Обострение	Ремиссия	
ОФВ1	54,5±5	78,8±9	61,2±9	80,0±8	41,5±10	74,0±9	53,9±8	71,0±8	82,3±2
ЖЁЛ	65,8±6	72,3±1	65,8±6	86,0±5,8	63,1±8	75,0±6	61,1±8	69,0±5	82,3±2
ПОСвыд	62,3±4	71,4±4	64,1±6	74,0±5	61,1±8	70,0±5	54,1±6	65,0±8	82,3±2

Лечение в стационаре проводили согласно рекомендациям ВОЗ (1998) и GINA (2006) β2-агонистами быстрого действия через небулайзер по одной дозе беродуала (1мл) каждые 20 мин в течение одного часа в сочетании с ингаляцией кислорода. При отсутствии эффекта добавляли парентерально ГКС (преднизолон 1 мг/кг с интервалом 2 ч). При сохранении ПСВ (пиковая скорость выдоха) ниже 60% от должного или от наилучшего значения в течение 3 ч приступ расценивали как тяжёлый. К лечению добавляли метилксантины. Насыщающую дозу вводили из расчёта 5–6 мг/кг массы тела; поддерживающую дозу — в виде длительной инфузии по 0,5–0,6 мг/кг массы тела. Одновременно увеличивали дозу парентеральных ГКС: 250 мг гидрокортизона сукцината или 90–120 мг преднизолона каждые 6 ч. Эффективность лечения оценивали по приросту ОФВ1 на 15% и более. Всем пациентам в составе комплексной терапии назначен эреспал в дозе 160 мг в сутки при двукратном приёме внутрь. Пациенты начинали получать препарат на первый день пребывания в стационаре. Средняя продолжительность терапии в условиях стационара составляла 16 дней.

Клинические и инструментальные данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11). Для статистического анализа использовался расчёт средней величины (M) и её ошибки (m). Для оценки значимости различных показателей для согласованных групп использовался непараметрический критерий Вилкоксона, для несогласованных – Манна – Уитни. Для определения взаимосвязи изучаемых показателей проводился корреляционный анализ Пирсона и Спирмана. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медико-биологических исследованиях величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования был изучен клеточный состав БАЖ (табл. 3). Установлено, что до начала лечения в БАЖ у больных смешанной БА отмечается значимое увеличение содержания полиморфноядерных нейтрофилов по сравнению с больными атопической БА (21,5±4,8 и 11,3±2,8% соответственно, $p < 0,05$).

Повышенное содержание полиморфноядерных нейтрофилов в 3-й группе связано, по нашему мнению, с патогенетическими особенностями формирования воспаления у больных смешанной БА, в обострении которой активно участвует микробная инфекция, индуцирующая рекрутирование в бронхиальное дерево клеток воспалительного назначения. Проведенное патогенетическое лечение изменило содержание нейтрофилов в БАЖ: их уровень понизился более чем в 2 раза, хотя и не достиг значений контрольной группы.

Содержание макрофагов во всех группах больных БА было меньше, чем в группе контроля. На фоне лечения их содержание имело устойчивую тенденцию к повышению, хотя и оставалось ниже значений контрольной группы.

Исследование содержания лимфоцитов в БАЖ установило тенденцию к их снижению у больных БА на фоне лечения, приближаясь к значениям, характерным для здоровых лиц.

Специфичным признаком для больных атопической БА явилось многократное (4-кратное) увеличение количества тучных клеток по сравнению со смешанной формой БА (2,2±0,5 и 0,5±0,1%, соответственно ($p<0,001$)). На фоне лечения количество тучных клеток в БАЖ существенно уменьшилось, особенно в группе атопической БА. Необходимо заметить, что в группе контроля тучные клетки не выявлялись вовсе.

Наличие аллергического компонента в развитии иммуноопосредованного воспаления у больных атопической БА подтверждено и высоким содержанием эозинофилов в БАЖ (10,2±2,5 и 12,7±4,5% в группах 1 и 2, против 7,1±2,8 и 6,3±2,1% в группах 3 и 4). В то же время уровень эозинофилов в БАЖ у больных контрольной группы был невысок (1,5±0,1%). Повторное исследование, выполненное через 12 дней, показало почти двукратное снижение содержания эозинофилов во всех группах больных БА.

Ещё одним отличием клеточного состава БАЖ у больных при различных вариантах БА явилось содержание клеток бронхиального эпителия. Их уровень при смешанной БА оказался достоверно выше, чем при атопической БА. Обращает внимание двукратное увеличение содержания этих клеток на фоне лечения в обеих группах БА.

Включение в схему лечения фенспирида позитивно влияло на клеточный состав БАЖ в обеих группах больных: произошло достоверное повышение содержания макрофагов, осуществляющих санацию бронхиального дерева и снижение количества полиморфноядерных нейтрофилов. Также отмечена тенденция к уменьшению уровня лимфоцитов у больных атопической БА.

Результаты лечения показали, что влияние фенспирида на показатели аллергического воспаления – тучные клетки и эозинофилы – было более выражено, чем монотерапия ингаляционными ГКС. Так, например, содержание тучных клеток в группе атопической БА снизилось в 10 раз при использовании фенспирида и только в 3 раза – на ингаляционных ГКС, а эозинофилов – в 3 и 1,5 раза соответственно. Максимальный эффект фенспирида был отмечен у больных атопической БА, в то время как в группе больных смешанной БА эффективность фенспирида была менее выражена (табл. 2).

При изучении цитокиновой активности в БАЖ выявлено существенное увеличение содержания ряда интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-8), а также фактора некроза опухоли (TNF-α) и колониестимулирующего фактора (GM-CSF) в обеих группах больных БА (табл. 3).

В процессе исследования установлено, что различные патогенетические варианты БА характеризовались индивидуальными цитокиновыми профилями. Так, для атопической формы более характерно повышение IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF, значения которых были достоверно выше, чем у больных смешанной БА (128±12 и 94,2±12 пг/мл в 1-й и 3-й группах больных и 141±24 и 87,3±7 пг/мл во 2-й и 4-й группах больных для IL-4; 150±8 и 51±3 пг/мл в 1-й и 3-й группах больных, 104±12 и 9,7±2 во 2-й и 4-й группах больных для IL-6; 5825±103 и 2143±98 пг/мл в 1-й и 3-й группах, 5047±67 и 2040±24 пг/мл во 2-й и 4-й группах больных для IL-8; 6,0±0,2 и 3,7±0,4 пг/мл в 1-й и 3-й, 6,2±1,3 и 2,8±0,5 пг/мл во 2-й и 4-й группах больных для GM-CSF). Также необходимо отметить, что содержание в БАЖ всех изученных цитокинов, за исключением IL-2, многократно (от 2 до 70 раз) превышало значения контрольной группы.

Проводимое лечение позитивно влияло на цитокиновую активность БАЖ. На фоне терапии во всех группах больных было отмечено статистически значимое снижение уровня IL-6. Максимальное снижение этого цитокина выявлялось у больных атопической БА при лечении фенспиридом, когда уровень IL-6 понижался более чем в 7 раз по сравнению с 3,8 раз в подгруппе монотерапии ингаляционными ГКС (104±12 и 14,2±3 пг/мл; 150±8 и 41,6±2 пг/мл соответственно). Статистически значимое снижение уровня TNF-α на фоне лечения отмечалось также только в группе с атопической БА. Более выраженное снижение TNF-α отмечалось в подгруппе больных, применявших фенспирид (3,12±0,7 и 0,7±01 пг/мл; 2,6±0,1 и 1,0±0,4 пг/мл соответственно).

На фоне лечения во всех группах больных было выявлено статистически значимое повышение уровня IFN-γ, однако в подгруппах, применявших фенспирид отмечалось более существенное повышение уровня IFN-γ по сравнению с терапией ингаляционными ГКС (2,2±0,7 и 12,7±1,43 пг/мл в третьей подгруппе, 1,57±08 и 14,2±2,4 пг/мл в четвёртой подгруппе; 32,±0,9 и 5,7±1,4 пг/мл в первой подгруппе; 2,6±1 и 10,6±2,6 пг/мл в третьей подгруппе).

Согласно полученным данным, проводимая терапия БА была эффективной независимо от её патогенетического варианта, что подтверждалось снижением цитокиновой активности в обеих группах больных. Через две недели уровни IL-4 и GM-CSF снизились в два раза, а IL-6 и IL-8 – более чем трёхкратно. Также была отмечена тенденция к снижению содержания IL-10 и TNF-α. Вместе с тем, уровень IL-2 в БАЖ не отличался от группы контроля и не изменялся под влиянием лечения как в группе атопической, так и смешанной формы БА.

Подводя итоги проведенному исследованию, можно констатировать, что цитологическое и иммунологическое исследования БАЖ подтвердили наличие выраженного иммуноопосредованного воспаления в лёгочной ткани больных БА. По содержанию цитокинов и клеточному составу БАЖ установлены отличия двух патогенетических вариантов БА. Для атопической БА характерным оказалось многократное увеличение содержания тучных клеток, эозинофилов и лимфоцитов, по сравнению со смешанной формой БА. Анализ содержания цитокинов в БАЖ показал большую выраженность иммунного воспаления в лёгочной ткани у больных атопической БА по сравнению со смешанным вариантом БА. Проводимая терапия благоприятно влияла на клиническое течение заболевания и воспалительные показатели БАЖ. Вместе с тем, комплексная терапия, включающая наряду с ингаляционными ГКС противовоспалительный препарат фенспирид, оказалась более эффективной по контролю за такими маркерами воспаления, как эозинофилы, тучные клетки, IL-6, IL-8, IFN-γ, и TNF-α. В процессе лечения фенспиридом отмечена его хорошая переносимость: не было выявлено побочных эффектов препарата.

Таблица 3

Показатели цитологического состава БАЖ у больных с различными клиническими вариантами БА (M±m)

Клеточный состав БАЛ, %	Атопическая БА				Смешанная БА				Контрольная группа	P
	1-я группа без эреспала		2-я группа с эреспалом		3-я группа без эреспала		4-я группа с эреспалом			
	Обострение	Ремиссия	Обострение	Ремиссия	Обострение	Ремиссия	Обострение	Ремиссия		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Макрофаги	60,4±4	78,2±5	57,5±3	75,2±6	51,2±7	62,5±6	50,8±5	70,6±5	81,1±4	$P_{1,9}<0,05$ $P_{3,9}<0,05$ $P_{5,9}<0,05$ $P_{7,9}<0,05$ $P_{7,8}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$
Брохиальный эпителий	6,8±3	11,3±5	5,3±4	13±4	14,2±3	17,3±2	12,9±4	18,1±4	7,5±0,1	$P_{4,9}<0,05$ $P_{4,8}<0,05$ $P_{5,9}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$ $P_{6,9}<0,05$ $P_{7,8}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$
Тучные клетки	2,2±0,5	0,7±0,1	3,1±0,7	0,3±0,1	0,5±0,1	0,4±0,1	0,4±0,1	0,2±0,1	–	$P_{1,8}<0,001$ $P_{3,8}<0,001$ $P_{3,4}<0,01$ $P_{1,2}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$
Полиморфно-ядерные нейтрофилы	11,3±2,8	5,3±3,5	10,2±1,9	3,3±2,5	21,5±4,8	10,4±3,7	23,7±3,6	6,3±4,1	2,2±0,3	$P_{1,9}<0,01$ $P_{3,9}<0,01$ $P_{7,9}<0,05$ $P_{5,9}<0,01$ $P_{3,4}<0,05$ $P_{5,6}<0,05$ $P_{7,8}<0,01$ $P_{6,9}<0,05$ $P_{1,2}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$ $P_{5,6}<0,05$ $P_{7,8}<0,05$
Лимфоциты	9,7±2,1	7,2±1,9	11,8±3,4	6,1±2,3	7,3±1,5	5,2±0,8	7,8±1,5	4,2±1,3	6,4±1,2	$P_{3,9}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$
Эозинофилы	10,2±2,5	6,1±1,6	12,7±4,5	4,3±2,1	7,1±2,8	4,2±1,7	6,3±2,1	2,4±1,2	1,5±0,1	$P_{1,9}<0,01$ $P_{3,9}<0,01$ $P_{4,9}<0,05$ $P_{7,9}<0,07$ $P_{4,8}<0,05$ $P_{5,9}<0,01$ $P_{3,4}<0,01$ $P_{1,2}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$ $P_{7,8}<0,05$

Таблица 3

Показатели содержания цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости у больных с различными клиническими вариантами БА (M±m)

Цитокины пг/мл	Атопическая БА				Смешанная БА				Контрольная группа	P
	1-я группа без эреспала		2-я группа с эреспалом		3-я группа без эреспала		4-я группа с эреспалом			
	Обострение	Ремиссия	Обострение	Ремис-сия	Обострение	Ремиссия	Обострение	Ремиссия		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
IL-2	1,2±0,1	1,0±0,1	1,7±0,5	1,4±0,2	1,6±0,2	0,96±0,1	1,9±0,5	0,7±0,1	1,09±0,1	$P_{4,8}<0,05$ $P_{7,8}<0,05$
IL-4	128±12	54,0±8	141±24	38±4	94,2±12	37,6±5	87,3±7	24±5	5,9±1	$P_{1,9}<0,01$ $P_{1,2}<0,05$ $P_{3,9}<0,01$ $P_{3,4}<0,01$ $P_{5,9}<0,01$ $P_{7,9}<0,01$ $P_{5,6}<0,05$ $P_{7,8}<0,05$
IL-6	150±8	41,6±2	104±12	14,2±3	51,4±3	8,4±2,6	9,7±2	3,3±0,8	2,7±0,4	$P_{1,9}<0,01$ $P_{1,2}<0,05$ $P_{3,4}<0,01$ $P_{5,6}<0,05$ $P_{7,8}<0,05$ $P_{3,9}<0,001$ $P_{5,9}<0,001$ $P_{7,9}<0,05$
IL-8	5824±103	1020±85	5047±67	554±12	2143±98	864±37	2040±24	281±9	159±23	$P_{1,9}<0,001$ $P_{3,9}<0,001$ $P_{5,9}<0,01$ $P_{7,9}<0,01$ $P_{2,4}<0,01$ $P_{6,8}<0,05$ $P_{1,2}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$ $P_{5,6}<0,05$ $P_{7,8}<0,05$
IL-10	3,6±0,4	1,2±0,1	2,37±1,4	1,8±0,6	4,2±0,4	2,0±0,2	3,7±0,8	1,2±0,1	1,0±0,1	$P_{1,9}<0,05$ $P_{1,2}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$ $P_{5,6}<0,05$ $P_{7,8}<0,05$ $P_{5,9}<0,01$
GM-CSF	6,0±0,2	2,6±1,1	6,2±1,3,	2,4±0,6	3,7±0,4	1,7±0,8	2,8±0,5	1,6±0,3	1,2±0,7	$P_{1,9}<0,05$ $P_{3,9}<0,05$ $P_{5,9}<0,05$ $P_{4,8}<0,05$ $P_{2,4}<0,05$ $P_{1,2}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$ $P_{5,6}<0,05$

Окончание таблицы 3

Цитокины пг/мл	Атопическая БА				Смешанная БА				Контрольная группа	P
	1-я группа без эреспала		2-я группа с эреспалом		3-я группа без эреспала		4-я группа с эреспалом			
	Обострение	Ремиссия	Обострение	Ремис-сия	Обострение	Ремиссия	Обострение	Ремиссия		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
IFN-γ	3,2±0,9	5,7±1,4	2,2±0,7	12,7±1,4	2,6±1,0	10,6±2,6	1,57±0,8	14,2±2,4	2,3±0,1	$P_{5,9}<0,05$ $P_{7,9}<0,05$ $P_{6,9}<0,05$ $P_{2,6}<0,05$ $P_{8,9}<0,05$ $P_{2,4}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$ $P_{5,6}<0,05$ $P_{7,8}<0,01$
TNF-α	2,6±0,1	1,0±0,4	3,12±0,7	0,7±0,1	1,8±0,2	1,3±0,7	2,0±0,8	1,2±0,3	0,71±0,1	$P_{1,9}<0,05$ $P_{3,9}<0,05$ $P_{5,9}<0,05$ $P_{6,9}<0,05$ $P_{1,2}<0,05$ $P_{3,4}<0,05$

Таким образом, полученные в исследовании данные позволяют говорить о различных механизмах развития обострения БА у больных при атопической и смешанной формах заболевания. При первом варианте БА иммунологическая активность существенно выше, чем у больных смешанной БА. Оценка клеточного состава и цитокиновой активности БАЖ, проведенные по окончании курса этиотропной терапии, позволяют контролировать эффективность лечения больных БА.

Выводы

1. Исследование клеточного состава и содержания цитокинов в БАЖ позволяет проводить дифференциальную диагностику различных форм БА. Для больных атопической БА характерно высокое содержание тучных клеток, эозинофилов и лимфоцитов; для больных смешанной БА – макрофагов и нейтрофилов. Специфическими маркерами атопической БА являются многократно повышенные уровни IL-6 и IL-8.

2. Патогенетическая терапия БА нормализует клеточный состав БАЛ, снижает содержание IL-4, IL-6, IL-8, GM-CSF и повышает IFN-γ. Оценка клеточного состава и содержания цитокинов БАЛ может служить показателем эффективности лечения заболевания.

3. Полученные в ходе анализа данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости фенспирида (препарат Эреспал) при его применении в качестве дополнительной противовоспалительной терапии у пациентов с БА.

Литература

1. *Царёв, В.П.* Нарушения иммунологического гомеостаза у больных бронхиальной астмой / В.П. Царёв // Мед. новости. – 2003. – № 9. – С. 3–7.

2. *Рябова, Л.В.* Бронхоальвеолярный лаваж в диагностике поражения лёгких при бронхиальной астме / Л.В. Рябова [и др.] // Материалы 5-й конференции иммунологов Урала. – Оренбург, 2006. – С. 170–171.

3. *Волкова, Л.И.* Характеристика бронхиальных смывов у больных с различными формами бронхиальной астмы и хроническим обструктивным бронхитом / Л.И. Волкова, Е.А. Геренг, Р.И. Плешко // Пульмонология. – 1998. – № 3. – С. 59–63.

4. *Ryabava, L.* Cytokine regulation of the chronicle inflammation of bronchial asthma patients / L. Ryabava, A. Zurochka // Eur. Respir J. – 2005. – Vol. 26. – Suppl. 49. – P. 590.

5. Р*ябова, Л.В.* Различия каскада цитокинов у больных бронхиальной астмой в зависимости от стадии течения заболевания / Л.В. Рябова, А.В. Зурочка // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9, № 4/5. – С. 491–498.

6. *Teran, L.M.* CCL chemokines and asthma / LM. Teran // Immunol Today. – 2000. – Vol. 21, № 5. – P. 235–242.

7. *Зурочка, А.В.* Оценка иммунного статуса и продукции цитокинов у больных атопической и смешанной бронхиальной астмой / А.В. Зурочка [и др.] // Мед. иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2/3. – С. 279–286.

8. *Блажко, В.И.* Клеточный состав и содержание цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных бронхиальной астмой с различной чувствительностью бронхиального дерева к метахолину / В.И. Блажко [и др.] // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 3. – С. 92–95.

9. *Овчаренко, С.И.* Противовоспалительная терапия хронического бронхита / С.И. Овчаренко // Русс. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 5 – С. 201–204.

10. *Овчаренко, С.И.* Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим риносинуситом: оценка эффективности эреспала в комплексной терапии / С.И. Овчаренко, Н.В. Чичкова, Е.Б. Грекова // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 53–58.

11. *Самсонова, М.В.* Стандартные цитопрепараты бронхоальвеолярного лаважа в исследовании и патологии лёгких / М.В. Самсонова, А.Л. Черняев // Лаборатория. – 1997. – № 6. – С. 6–7.

12. *Wen, F.Q.* Interleukin-4 and interleukin-13 enhanced transforming growth factor-beta2 production in cultured human bronchial epithelial cells is attenuated by interferon-gamma / F.Q. Wen [et al.] // Am J Respir Cell Moll Biol. – 2002. – Vol. 26, № 4. – P. 282–290.

13. *Bloumen, K.* The allergic cascade: Review of the moust important molecules in the asthmatic lung / K. Bloumen [et al.] // Immunology Letters. – 2007. – № 113. – P. 6–18.

14. *Lampinen, M.* The role of interleukin-5, interleukin-8 and RANTES in the hemotactic attraction of eosinophils to the allergic lung / M. Lampinen, S. Rak, P. Venge // Clin. Exp. Allergy. – 1999. – Vol. 29. – P. 314–322.

С.В. Столов
e-mail: sergey.stolov@spbmapo.ru