

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА И ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ДИНАМИКЕ Т-КЛЕТОЧНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ И СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ

© 2019 г. Е. А. Блинова*, А. Е. Макарова, Е. А. Пашкина,
Д. В. Демина, В. А. Козлов

*E-mail: blinovaelena-85@yandex.ru

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной
и клинической иммунопатологии», Новосибирск, Россия

Поступила: 19.02.2019. Принята: 06.03.2019

В работе представлена клинико-иммунологическая характеристика пациентов с бронхиальной астмой, получавших стандартную терапию и Т-клеточную иммунотерапию. После проведения клеточной терапии происходило улучшение показателей функции внешнего дыхания, увеличение числа CD8⁺ лимфоцитов, уменьшение содержания CD19⁺ клеток, а также снижение уровня IgE при atopической форме заболевания, что указывает на эффективность данного подхода. У пациентов со стандартной терапией динамика исследуемых показателей отсутствовала.

Ключевые слова: бронхиальная астма, клеточная иммунотерапия, стандартная терапия, иммунный статус, функция внешнего дыхания

DOI: 10.31857/S102872210006438-6

Адрес: 630099 Новосибирск, ул. Ядринцевская, д.14, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунопатологии», лаборатория клинической иммунопатологии, Блинова Елена Андреевна. Тел./факс: +7 (383) 227 01 35, 8913 733 64 59 (моб.).

E-mail: blinovaelena-85@yandex.ru

Авторы:

Блинова Е.А., к.б.н., с.н.с. лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунопатологии», Новосибирск, Россия;

Макарова А.Е., врач-вакцинолог клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунопатологии», Новосибирск, Россия;

Пашкина Е.А., к.б.н., н.с. лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунопатологии», Новосибирск, Россия;

Демина Д.В., к.м.н., заведующая отделением аллергологии клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунопатологии», Новосибирск, Россия;

Козлов В.А., академик РАН, д.м.н., заведующий лабораторией клинической иммунопатологии, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунопатологии», Новосибирск, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Базисная терапия бронхиальной астмы (БА) включает применение ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия, тем не менее, у части пациентов не удается достичь контроля над заболеванием [1]. Современные подходы к терапии направлены на поиск биологических препаратов, воздействующих на патогенетические звенья и ремоделирование дыхательных путей, и при этом обладающих хорошей переносимостью и слабо выраженными побочными эффектами. К таким подходам относится иммунотерапия на основе аутологических активированных Т-клеток.

Целью работы было сравнение показателей иммунного статуса и функции внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой в начале и на 2, 7 месяцы получения стандартной терапии и иммунотерапии аутологичными активированными Т-клетками для последующей оценки эффективности лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 9 пациентов со среднетяжелой БА, получавших стандартную терапию в виде ингаляционных глюкокортикостероидов и комбинированных препаратов, и 23 пациента со среднетяжелой БА, получавших дополнительно к базисной клеточную иммунотерапию. Все пациенты получали лечение в клинике иммунопатологии НИИФКИ. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИФКИ, все манипуляции производились после подписания пациентом информированного согласия. Аутологичные активированные Т-клетки в дозе 30–60 млн. вводили подкожно по схеме: 4 инъекции кратностью 1 раз в неделю и 6 инъекций кратностью 1 раз в месяц. Аутологичные активированные Т-клетки получали в асептических условиях в соответствии с разработанным лабораторным регламентом [2]. Определение показателей иммунного статуса осуществлялось в клинико-диагностической лаборатории Клиники иммунопатологии НИИФКИ. Оценку функции внешнего дыхания у пациентов проводили методом спирометрии. Исследование динамики показателей проводили в начале, на 2 и 7 месяцы терапии. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Иммунотерапия аутологичными активированными Т-клетками характеризовалась хорошей переносимостью: однократные местные побочные реакции в виде покраснения, припухлости и болезненности в месте введения были зарегистрированы у трех пациентов, т.е. в 13% случаев.

Оценка функции внешнего дыхания у пациентов с иммунотерапией выявила достоверное увеличение показателя форсированной жизненной емкости легких и индекса Тиффно к окончанию иммунотерапии (через 7 месяцев), увеличение ОФВ1 имело характер тенденции ($p = 0,08$). В группе пациентов со стандартной терапией достоверных изменений показателей функции внешнего дыхания не было выявлено.

В ходе обоих видов терапии уровень IgE не изменялся у пациентов с эндогенной формой заболевания. У пациентов с атопической формой заболевания достоверное снижение IgE на-

блюдалось через 2 месяца и через 7 месяцев от начала лечения и только в группе пациентов, получавших иммунотерапию. К окончанию лечения уровень IgE снизился на 30%, что можно рассматривать как маркер клинической эффективности лечения.

Отличий по показателям иммунного статуса между группами пациентов выявлено не было. Однако в динамике иммунотерапии происходило достоверное снижение количества CD19⁺ В-лимфоцитов через 2 месяца и через 7 месяцев от начала лечения. К окончанию иммунотерапии достоверно увеличивалось количество цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов. Показатели иммунного статуса в динамике стандартной терапии достоверно не изменялись.

Исследователями показано, что для тяжелой формы астмы характерны достоверное снижение числа CD8⁺ лимфоцитов и повышенное содержание В-лимфоцитов в периферической крови [3], а также другие сдвиги в показателях иммунного статуса, отражающие хронический воспалительный процесс. Поэтому наблюдаемые нами изменения иммунокомпетентных клеток в ходе иммунотерапии, говорят о воздействии данного подхода на патогенетические звенья БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая снижение симптомов и проявлений заболевания, положительную динамику сывороточного IgE, изменение значимых показателей иммунного статуса, полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности иммунотерапии аутологичными активированными Т-клетками в лечении бронхиальной астмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) 2015.— www.ginasthma.com.
2. Патент RU № 2652752 C1. *Блинова Е.А., Пашкина Е.А., Тевс А.Е., Непомнящих В.М., Леонова М.И., Демина Д.В., Козлов В.А.* «Способ лечения бронхиальной астмы» // опубликован 28.04.2018 г. Бюллетень № 13. [Patent RU № 2652752 C1. *Blinova E.A., Pashkina E.A., Tevs A.E., Nepomnyashchikh V.M., Leonova M.I., Demina D.V., Kozlov V.A.* «Method of treatment for bronchial asthma» // published 28.04.2018 Bulletin № 13].
3. *Скибо Ю.В., Курмаева Н.Ш., Цибулькина В.Н., Абрамова З.И.* Структура основных популяций лимфоцитов у больных атопической бронхиальной астмой разной степени тяжести // Практическая медицина. 2012.— № 9 (65).— С. 154–158.

[Skibo Y. V., Kurmaeva N. S., Tsibulkina V. N., Abramova Z. I. The structure of the main populations of lym-

phocytes in patients atopic asthma of varying severity // Practical medicine. 2012. — № 9 (65). — P. 154–158]

ANALYSIS OF IMMUNOLOGICAL INDEXES AND EXTERNAL BREATH FUNCTION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA UNDER THE TREATMENT WITH T-CELL IMMUNOTHERAPY AND STANDARD THERAPY

© 2019 E. A. Blinova*, A. E. Makarova, E. A. Pashkina, D. V. Demina, V. A. Kozlov

*E-mail: blinovaelena-85@yandex.ru

Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology», Novosibirsk, Russia

Received: 19.02.2019. Accepted: 06.03.2019

The study presents the clinical and immunological characteristics of patients with bronchial asthma, which had administrated with standard therapy and T-cell immunotherapy. After cell therapy, it was shown an improvement of external breath function, an increase in the number of CD8⁺ lymphocytes, a decrease in CD19⁺ cell subset, as well as a reducing of IgE level in the atopic form of the disease. All together it indicates the effectiveness of cell therapy. In patients with standard therapy, there was no change of investigated parameters in dynamics.

Key words: bronchial asthma, cell immunotherapy, standard therapy, immunological status, external breath function

Authors:

Blinova E. A., ✉ PhD, senior researcher of the Laboratory of Clinical immunopathology Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology», Novosibirsk, Russia. **E-mail:** blinovaelena-85@yandex.ru;

Makarova A. E., vaccinologist of Clinic of immunopathology Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology», Novosibirsk, Russia;

Pashkina E. A., PhD, researcher of the Laboratory of Clinical immunopathology Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology», Novosibirsk, Russia;

Demina D. V., Head of the allergology department of Clinical immunopathology Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology», Novosibirsk, Russia;

Kozlov V. A., academic RAS, M.D. D.S., Head of the Laboratory of Clinical immunopathology, scientific adviser Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology», Novosibirsk, Russia.