

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ХОДЕ ИММУНОТЕРАПИИ АУТОЛОГИЧНЫМИ
АКТИВИРОВАННЫМИ Т-КЛЕТКАМИ**

Е.А. Блинова, А.Е. Макарова, Е.А. Пашкина

Научный руководитель академик РАН, профессор, д.м.н. В.А. Козлов
Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»,
Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14, 630099
E-mail: blinovaelena-85@yandex.ru

**IMMUNE STATUS DYNAMICS OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA
DURING IMMUNOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS ACTIVATED T-CELLS**

E.A. Blinova, A.E. Makarova, E.A. Pashkina

Scientific Supervisor: academic RAS, professor, MD, V.A. Kozlov
Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology»,
Russia, Yadrintsevskaya street, 14, 630099
E-mail: blinovaelena-85@yandex.ru

Abstract. *In this study we investigated quality of life and immune status of patients with bronchial asthma (BA) during immunotherapy with autologous activated T-cells. Activated T-cells was injected subcutaneously according to scheme after receiving informed consent from patients. In the end of therapy course, it was observed a decreasing of symptoms and disease influence on patients' life. Patients with atopic BA demonstrated significant decline of IgE level after 2 and 7 months after beginning of the therapy, and there was no changes in IgE level in non-atopic patients. Immunotherapy with T-cells corrected the number of B-cells and phagocytic activity of granulocytes and monocytes that differed from the normative values.*

Введение. Стандартная терапия БА включает применение ингаляционных глюкокортикостероидов в комбинации с β 2-агонистами длительного действия [1] и позволяет достичь контроля над заболеванием, тем не менее, часть больных (20-30 %) остается рефрактерной к традиционной терапии [2]. Современные научные исследования сосредоточены на разработке биологических препаратов, способных влиять на воспалительные механизмы и процесс ремоделирования дыхательных путей. Одним из таких подходов может стать иммунотерапия аутологичными активированными Т-клетками, нацеленная на усиление естественных механизмов регуляции иммунных реакций. Особенностью данной терапии служит индукция антиэрготипического ответа, в результате которого происходит элиминация активированных Т-лимфоцитов в организме за счет распознавания антиэрготипическими клетками маркеров активации (эрготопов) в комплексе с молекулами МНС [3, 4]. Поэтому актуальным является изучение влияния иммунотерапии активированными Т-клетками на показатели иммунного статуса при БА.

Материалы и методы. В исследование было включено 23 пациента (7 мужчин и 16 женщин в возрасте от 20 до 59 лет, средний возраст – $38,5 \pm 4,3$ лет) со средней степенью тяжести, находившихся на лечении в Клинике иммунопатологии НИИФКИ. У 15 пациентов была классифицирована экзогенная

(атопическая, с повышенным уровнем IgE), у 6 пациентов эндогенная (инфекционно-зависимая) и у 2 пациентов смешанная форма БА. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИФКИ. Пациентам после получения информированного согласия на фоне базисной терапии подкожно вводили аутологичные активированные Т-клетки в дозе 30-60 млн по схеме: 4 инъекции кратностью 1 раз в неделю и 6 инъекций кратностью 1 раз в месяц. Аутологичные активированные Т-клетки выделяли и активировали в соответствии с разработанным лабораторным регламентом [5]. Исследование динамики показателей иммунного статуса, уровня общего сывороточного IgE и качества жизни пациентов по опроснику AQLQ(S) проводили до и через 2, 7 месяцев после начала терапии. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica 6.0. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Опросник AQLQ(S) содержит 4 блока: выраженность симптомов болезни, ограничение активности, эмоциональное состояние и зависимость от влияния окружающей среды. Через 7 месяцев от начала лечения наблюдалось достоверное улучшение практически во всех блоках опросника, в блоке «Симптомы» прирост составил в среднем 8 баллов и носил характер тенденции. Что свидетельствует об улучшении качества жизни пациентов с БА.

К окончанию иммунотерапии уровень общего сывороточного IgE у пациентов с atopической БА, изначально обладающих высокими значениями данного показателя, снизился на 30% (рис. 1). В группе пациентов с БА, у которых изначально значения IgE находились в пределах нормы, содержание иммуноглобулина в сыворотке сохранялось практически на том же уровне.

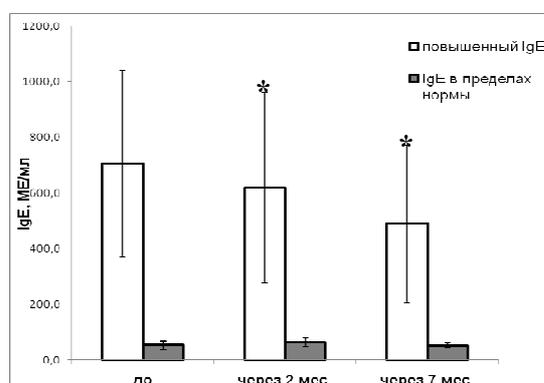


Рис. 1. Уровень общего сывороточного IgE в динамике иммунотерапии аутологичными активированными Т-клетками в группах пациентов с бронхиальной астмой с находящимся в пределах нормы и повышенным значением IgE.

* - достоверные отличия при сравнении с показателями до иммунотерапии, $p < 0,05$

До проведения иммунотерапии активированными Т-клетками пациенты с БА характеризовались повышенным числом CD19⁺ В-лимфоцитов и сниженным количеством фагоцитирующих гранулоцитов и моноцитов по сравнению с нормативными показателями. В ходе иммунотерапии на 5 и 10 введение достоверно снизилось число CD19⁺ В-лимфоцитов, оно достигло пределов нормы, что, возможно, связано с уменьшением числа CD23⁺ активированных В-лимфоцитов. Также наблюдалось снижение НК-клеток, что может ассоциироваться со снижением воспаления в легочной ткани и предрасположенности к инфекциям. Об этом же свидетельствует увеличение IgA, который осуществляет защитную функцию

слизистых оболочек дыхательной системы. В группе пациентов с показателями фагоцитоза в пределах нормы изменений уровня фагоцитоза в ходе иммунотерапии не происходило, в то время как в группе с изначально сниженными показателями наблюдалась нормализация фагоцитарной активности среди гранулоцитов и моноцитов (рис. 2).

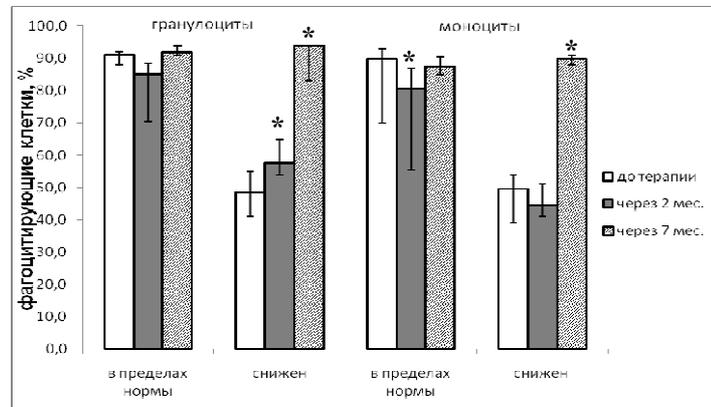


Рис. 2. Фагоцитарная активность гранулоцитов и моноцитов в динамике иммунотерапии аутологичными активированными Т-клетками у пациентов с бронхиальной астмой с низкими и находящимися в пределах нормы значениями фагоцитоза.

* - достоверные отличия при сравнении с показателями до иммунотерапии, $p < 0,05$

Заключение. Т-клеточная иммунотерапия сопровождалась улучшением качества жизни пациентов с БА. В ходе иммунотерапии уровень IgE не изменялся у пациентов со смешанной и эндогенной формах заболевания и достоверно снижался через 2 месяца и через 7 месяцев от начала лечения у пациентов с атопической формой заболевания, что, учитывая снижение симптомов и проявлений заболевания, свидетельствует о клинической эффективности данного способа лечения. Кроме того, введение аутологичных активированных Т-клеток корригировало отдельные показатели иммунного статуса и фагоцитарную активность клеток, которые до проведения иммунотерапии отличались от нормативных значений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бронхиальная астма – возможности терапии // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. - 2010. – № 9. – С. 28-31.
2. Федеральная целевая программа «Бронхиальная астма» (2011-2015 годы) – Москва: 2009. – 32 с.
3. Ильина Н.А., Кожевников В.С., Гойман Е.В., Кудяева О.Т., Колесникова О.П. Развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение аутологичных активированных клеток // Омский научный вестник. - 2007. - Т. 3 (61). - С. 188-190.
4. Quintana F.J., Cohen I.R. (2006). Anti-ergotypic immunoregulation. Scand. J. Immunol., no. 64, pp. 205-210. Retrieved September 2006 from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16918688>.
5. Blinova E.A., Pashkina E.A., Tevs A.E., Nepomnyashchih V.M., Leonova M.I., Demina D.V., Kozlov V.A. (2017). The expression level of ergotop-associated markers on T-cells under the polyclonal activation in vitro in patients with atopic dermatitis [Electronic version]. Cell and Tissue Biology, no 6 (59), pp. 428-433.