

УДК 615.3:616.9-07-08(07)

Г.М. НАСРУЛЛАЕВА¹, д. мед. н., профессор; Н.Г. СУЛТАНОВА¹, д. мед. н., доцент; Н.А. ГАДЖИЕВА², к. мед. н.¹Азербайджанский медицинский университет,²Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева, г. Баку/

Клинико-иммунологическая эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 при бронхиальной астме у детей

Резюме

В статье представлены результаты исследования цитокинового статуса 52 детей с умеренной и тяжелой atopической бронхиальной астмой. Из них 22 ребенка получали лечение аэрозолями рекомбинантного интерлейкина-2 с использованием распылителя, в отличие от стандартной базисной терапии.

Исследование показало, что аэрозольной терапией с рекомбинантным интерлейкином-2 можно добиться нормализации цитокинового статуса при atopической астме у детей, этот результат в значительной степени определяется непосредственным контактом препарата с лимфоцитами бронхоальвеолярной системы.

Полученные результаты исследования могут служить основой для включения аэрозоля рекомбинантного интерлейкина-2 в схему комплексного лечения больных atopической астмой.

Ключевые слова: atopическая астма, цитокины, рекомбинантный интерлейкин-2

Бронхиальная астма у детей – широко распространенное аллергическое заболевание с неблагоприятным прогнозом, на сегодня это важнейшая проблема здравоохранения [3, 18, 15]. В настоящее время продолжается рост распространенности бронхиальной астмы, отмечаются ранняя манифестация и частая хронизация аллергического процесса, склонность к последующему прогрессированию. Это заболевание протекает, как правило, в сочетании с несколькими аллергическими и соматическими нозологиями, все чаще его диагностируют и у взрослых.

За последние десятилетия принципы терапии бронхиальной астмы претерпели существенные изменения. Новая концепция ее патогенеза, основанная на аллергическом воспалении дыхательных путей и связанной с ним гиперреактивностью бронхов, предопределила совершенно иную стратегию в терапии бронхиальной астмы [1, 4, 18]. Традиционно терапия бронхиальной астмы связана с проведением базисной противовоспалительной терапии, направленной на подавление аллергического воспаления в слизистых оболочках бронхов. Однако наблюдения показывают, что проведение только противовоспалительной терапии не всегда является достаточным, поскольку медикаментозная терапия с применением топических глюкокортикостероидов и других противовоспалительных неспецифических средств, в частности кромонов, а также антимедиаторных и антигистаминных средств, эффективна лишь во время приема этих препаратов и непродолжительное время после их отмены.

Поэтому наиболее перспективными в лечении аллергических болезней являются методы, способствующие устранению нарушений в системе Th1- и Th2-иммунного ответа в пользу активации Th1. Одним из таких методов является иммунофармакотерапия [3, 7, 10, 11, 13, 15]. Спектр иммунопрепаратов включает как

неспецифические иммуномодуляторы, индукторы интерферонов и цитокинов, так и нативные эндогенные иммунные медиаторы [9, 12, 14, 17, 19, 20]. Последние, к числу которых относятся рекомбинантные цитокины, представляют собой вещества с охарактеризованной структурой и известным механизмом действия [2, 5, 7, 16, 21].

Целью нашего исследования стала оценка терапевтической эффективности препарата рекомбинантного интерлейкина-2 в качестве иммуностимулирующего средства в комплексном лечении atopической бронхиальной астмы у детей. При этом нами была поставлена задача воздействовать на клетки-мишени бронхолегочной системы местно, посредством введения препарата ингаляционным путем с помощью небулайзера.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 22 ребенка со средне-тяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой в возрасте от 3 до 17 лет. Бронхиальная астма диагностирована в соответствии с критериями GINA (2006) [8].

У всех обследованных больных была установлена atopическая форма бронхиальной астмы. Степень тяжести заболевания оценивалась по клиническим проявлениям, частоте дневных и ночных приступов, по их влиянию на физическую активность, по показателям функции внешнего дыхания. Длительность течения заболевания составила в среднем (3,4±1,7) года. Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей того же возраста.

У находящихся под наблюдением больных на фоне традиционной базисной противовоспалительной и бронхолитической терапии в схеме комплексного лечения применялся рекомби-

нантный интерлейкин-2. Аэрозольтерапию рекомбинантным интерлейкином-2 проводили посредством небулайзера: детям до 5 лет – по 250 000 ед. с интервалом 48 часов четырехкратно; старше 5 лет – по 500 000 ед. по той же схеме. Клиническими критериями эффективности проводимого лечения являлись уменьшение частоты дневных и ночных приступов бронхиальной астмы, а также потребности в β_2 -агонистах короткого действия.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определяли содержание ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, TNF- α , IgE в сыворотке крови наблюдаемых больных с использованием коммерческих тест-систем, согласно прилагаемой к ним инструкции («Biosource», США). Учет результатов ИФА проводили на планшетном фотометре «Multiscan plus» (Labsystems, Финляндия).

Результаты, полученные в процессе исследования, обрабатывали методом математической статистики при помощи компьютерного пакета обработки данных «STATISTICA 6,0» для работы в среде Windows [6]. Проверка гипотез о равенстве двух средних производилась с использованием непараметрических (с вычислением парного критерия Вилкоксона и U-теста Манна-Уитни) методов статистики.

Результаты и их обсуждение

В развитии и поддержании аллергического воспаления участвует каскад цитокинов. Хроническая воспалительная реакция является обязательным спутником аллергических заболеваний, прежде всего бронхиальной астмы, а система цитокинов отражает характер течения патологического процесса, что позволяет отнести ее к биологическим маркерам. Путем простой рандомизации все обследованные больные были поделены на основную группу (22 ребенка, больных бронхиальной астмой), и группу сравнения (15 практически здоровых детей).

Проведенные исследования показали, что до начала лечения у всех больных бронхиальной астмой выявлялись иммунные нарушения, наиболее выраженные в цитокиновом статусе, что, на наш взгляд, может свидетельствовать о цитокинопосредованном характере иммунной дисфункции. В результате проведенного анализа было установлено, что уровень цитокинов в группе больных подвержен значительным колебаниям, от 1,47 (содержание ниже порога чувствительности ИФА 5 pg/ml) до 402,1 pg/ml. При этом изучение концентраций цитокинов в сыворотке крови больных,

по сравнению с группой здоровых детей, выявило повышение уровня TNF- α , ИЛ-12, ИЛ-10, ИЛ-6 и снижение ИЛ-2 (рисунок) с преобладанием суммарной провоспалительной активности, для расчета которой был введен условный индекс воспалительной активности [16]: $IWA = (TNF-\alpha + ИЛ-12) / (ИЛ-6 + ИЛ-10)$. Диапазон колебаний TNF- α в сыворотке крови у всех обследованных больных составил от 183,5 до 706,0 pg/ml. Среднее содержание TNF- α у детей с atopической бронхиальной астмой составило 402,1 pg/ml, в контрольной группе – 25,5 pg/ml ($p < 0,001$).

Результаты наших исследований также показали, что в сыворотке крови больных бронхиальной астмой среднее содержание ИЛ-12 составило 192,7 pg/ml (диапазон колебаний от 119,3 до 312,1 pg/ml) против 74,9 pg/ml в контроле ($p < 0,001$).

На основании полученных результатов установлено, что при бронхиальной астме у детей уровень цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови в среднем равнялся 8,5 pg/ml (ранжирование показателя от 4,6 до 13,9 pg/ml) против 2,3 pg/ml в контроле ($p < 0,001$). Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови обследованных больных составил в среднем 19,8 pg/ml (разброс колебаний составил 11,0 – 33,4 pg/ml). В контрольной группе среднее значение для ИЛ-6 было равно 9,17 pg/ml ($p < 0,001$). У детей с atopической бронхиальной астмой уровень ИЛ-2 в сыворотке крови колебался от 0,3 до 3,9 pg/ml, а средний показатель содержания составил 1,47 pg/ml против 5,39 pg/ml в группе здоровых ($p < 0,001$).

Таким образом, оценка исходного содержания изученных цитокинов у больных выявила значительное повышение уровня TNF- α , в среднем в 15,7 раза, ИЛ-12 – в 2,6 раза, ИЛ-10 – в 3,7 раза и ИЛ-6 – в 2,1 раза, а также снижение ИЛ-2 – в 3,6 раза, по сравнению с аналогичными показателями группы здоровых детей ($p < 0,001$). При этом индекс воспалительной активности составил 21,3 условные единицы.

В группе детей, получивших лечение (базисная терапия + аэрозольтерапия рекомбинантным интерлейкином-2) отмечалось достоверное изменение значений всех изученных цитокинов ($p < 0,05$). Так, содержание в сыворотке крови TNF- α снизилось в 1,7 раза (120,6 pg/ml), ИЛ-12 – в 1,3 раза (116,1 pg/ml), ИЛ-10 – в 1,6 раза (4,61 pg/ml), ИЛ-6 – в 1,1 раза (14,77 pg/ml). Уровень ИЛ-2 на фоне проводимого лечения, напротив, повысился в 2,0 раза и составил 4,06 pg/ml ($p < 0,05$).

Анализ полученных результатов показал, что под влиянием проводимой терапии у больных основной группы, получавших в комплексном лечении аэрозольтерапию рекомбинантным интерлейкином-2, наблюдалась более быстрая положительная динамика клинических проявлений бронхиальной астмы. При этом у больных, получавших патогенетическое лечение с включением аэрозольной терапии рекомбинантным интерлейкином-2, отмечалось более выраженное уменьшение частоты как дневных, так и ночных приступов бронхиальной астмы, снижение потребности в β_2 -агонистах короткого действия к концу курса лечения.

Выводы

Комплексная терапия бронхиальной астмы с включением иммунотерапии аэрозольной формой рекомбинантного интерлейкина-2 позволяет обеспечить непосредственный контакт препарата с лимфоцитами бронхоальвеолярной системы и достигнуть нормализации показателей цитокинового статуса при atopической бронхиальной астме у детей.

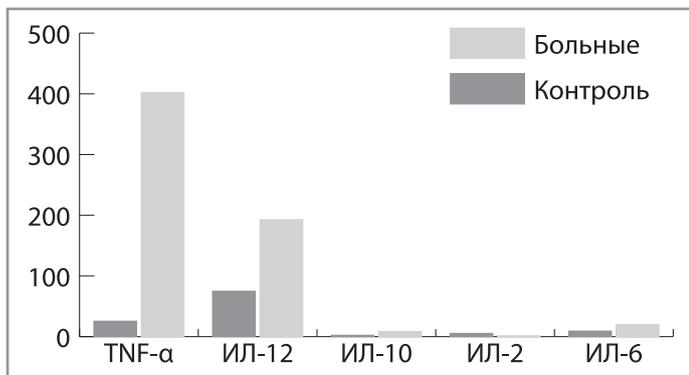


Рисунок. Содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой до начала лечения

Список использованной литературы

1. Аллахвердиева Л.И. Новые аспекты патогенеза и лечения респираторных проявлений аллергии у детей и подростков азербайджанской популяции: автореф. дисс. на соискание научной степени докт. мед. наук / Л.И. Аллахвердиева. – Баку, 2005.
2. Арчакова Л.И. Комплексная терапия больных инфильтративным туберкулезом легких с применением рекомбинантных цитокинов : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Л.И. Арчакова. – СПб., 2001. – 24 с.
3. Балаболкин И.И. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении детей с аллергией / И.И. Балаболкин, М.В. Сюралкина, Е.С. Тюменцева // Лечащий врач. – 2005. – № 7. – С. 40–43.
4. Баранов А.А. Детская аллергология / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. – М., 2006. – 687 с.
5. Беляев Н.Н. Ронколейкин® как иммунокорректор нового поколения / Н.Н. Беляев, Н.В. Попова // Матер. конф. «Успехи иммуноterapiи в клинической практике». – Алматы, 2003. – С. 63–66. 3
6. Боровиков В.П. Популярное введение в программу STATISTICA / В.П. Боровиков. – Компьютер Пресс, 1998.
7. Волкова Е.В. Монотерапия Ронколейкином® больных атопическим дерматитом / Е.В. Волкова, Р.Я. Мешкова // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 33.
8. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2006 г.; под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2007. – 104 с.
9. Иммунотерапия ронколейкином в комплексном лечении гормонозависимой бронхиальной астмы тяжёлого течения / Т.А. Никанорова, О.В. Петрова, А.М. Свеклов [и др.] // XII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: тезисы докладов. – Москва, 2005. – С. 490.
10. Караулов А.В. Иммунотерапия респираторных заболеваний / А.В. Караулов, В.Ф. Ликов. – М., 2004. – С. 33.
11. Карашуров Е.С. Ронколейкин в лечении бронхиальной астмы тяжёлого течения / Е.С. Карашуров, С.А. Тусинова, Т.М. Зигинова // Междунар. конгр. хирургов «Новые хирургические технологии и избранные вопросы клинической хирургии»: матер. конгресса. – Петрозаводск, 2002 г. – Том II. – С. 222–224.
12. Козлов В.К. Дисфункции иммунной системы и патогенетическая иммуноориентированная терапия цитокинами / В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 34.
13. Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорригирующая эффективность и клиническое применение / В.К. Козлов // Справочник по иммуно-терапии для практикующего врача. – СПб.: Диалог, 2002. – С. 166–196.
14. Курманова Г.М. Опыт применения Ронколейкина у детей, больных бронхиальной астмой, в приступный период / Г.М. Курманова, Ш.Х. Рамазанова, З.Х. Мажитова // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3–4. – С. 233.
15. Методы оптимизации иммуноterapiи детей с аллергией / В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, И.А. Ларькова, М.С. Седова // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 3. – С. 123–124.
16. Николаева З.К. Ронколейкин – рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность: пособие для врачей / З.К. Николаева, В.Н. Егорова, В.К. Козлов. – СПб.: Изд. СПб ун-та, 2002. – 40 с.
17. Останин А.А. Эффективность цитокиноterapiи ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций / А.А. Останин, Е.П. Черных. – СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 2002. – 28 с.
18. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей / Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А. [и др.] // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2006. – № 1. – С. 26–35.5
19. Distinct clinical and laboratory activity of two recombinant interleukin-2 preparations / J.A. Hank, J. Surfus, J. Gan [et al.] // Clin. Cancer res. – 1999. – Vol. 5 (2). – P. 281–289.
20. IL-2 intravenous application as one of the new ways of immunomodulative therapy of the asthmatic patients / A.S. Ziad, V.I. Trofimov, N.L. Shaporova [et al.] // Abstracts of 12th ERS Annual Congress // Eur. Respiratory J. – 2002. – Vol. 20. – P. 589.
21. Immunological mechanisms of intravenous roncoleukin (IL-2) clinical effect in asthmatic patients / N.X. Shaporova, V.I. Trofimov, A.S. Ziad [et al.] // Eur. Respiratory J. – 2002. – Vol. 20. – P. 512.

Резюме

Клініко-імунологічна ефективність застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 при бронхіальній астмі у дітей

К.М. Насруллаєва, Н.Г. Султанова, Н.А. Гаджієва

У статті представлені результати дослідження цитокинового статусу 52 дітей з помірною та тяжкою атопічною бронхіальною астмою. З них 22 дитини отримували лікування аерозолем рекомбінантним інтерлейкіном-2 з використанням розпилювача, на відміну від стандартної базисної терапії.

Дослідження показало, що аерозольною терапією з рекомбінантним інтерлейкіном-2 можна домогтися нормалізації цитокинового статусу при атопічній астмі у дітей, цей результат значною мірою визначається безпосереднім контактом препарату з лімфоцитами бронхоальвеолярної системи.

Отримані результати дослідження можуть служити основою для включення аерозолу рекомбінантного інтерлейкіну-2 в схему комплексного лікування хворих на атопічну астму.

Ключові слова: атопічна астма, цитокіни, рекомбінантний інтерлейкін-2

Summary

Clinical and Immunological Efficiency of Recombinant Interleukin-2 Application in Children with Bronchial Asthma

Q.M. Nasrullayeva, N.H. Sultanova, N.A. Hajjiyeva

The article presents the results of a study of cytokine status in 52 children with moderate and severe atopic asthma. Of these, 22 children received treatment of recombinant Interleukin-2 aerosol using a nebulizer, in contrast to standard basic treatment.

The study found that aerosol therapy with recombinant Interleukin-2 can achieve normalization of cytokine status in atopic asthmatic children, which is largely determined by the direct contact of the drug with lymphocytes of the bronchoalveolar system.

The obtained results of the study can serve as the basis for inclusion of recombinant Interleukin-2 aerosol in the scheme of complex treatment of patients with atopic asthma.

Key words: atopic asthma, cytokines, recombinant Interleukin-2