

Цитокиноterapia рекомбинантным интерлейкином-2 детей, больных атопической бронхиальной астмой

А.А. Эюбова, Н.Г. Султанова

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Ключевые слова

бронхиальная астма
дети
цитокны
иммунотерапия
интерлейкин-2

Современные взгляды на патогенез бронхиальной астмы (БА), согласно которым гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов связаны с развитием хронического воспаления, имеющего характерные нарушения иммунного статуса, в особенности цитокинового звена, обосновывают возможность иммунотерапии препаратом рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкином). Нами было обследовано 46 детей, больных среднетяжелой и тяжелой персистирующей атопической БА. На фоне проведенной терапии у больных отмечалось уменьшение клинико-лабораторных признаков воспаления. Клиническая эффективность применения ронколейкина в форме инъекций выявила достоверно более выраженный регресс основных симптомов, что указывает на контролирующую роль цитокинов в динамике клинико-лабораторных критериев выздоровления. Статистически достоверная тенденция к нормализации содержания цитокинов у детей, больных атопической БА, подтверждает более выраженный иммуномодулирующий эффект инъекционной терапии ронколейкином по сравнению с аэрозольной формой его введения. Полученные результаты изучения эффективности ронколейкина указывают на возможность его применения в комплексной терапии детей, больных БА.

Адрес для корреспонденции:

Канд. мед. наук Н.Г. Султанова
AZ1078 Азербайджан, Баку, ул. Бакиханова, 23,
Азербайджанский медицинский университет, кафедра детских болезней II
E-mail: naila_sultanova@hotmail.com

УДК 616.248-053.2:615.23

Бронхиальная астма (БА) занимает одно из первых мест по частоте среди всех хронических неспецифических заболеваний легких у детей и является одной из важнейших проблем современной медицины [1].

При тяжелых вариантах БА развивается системный иммунодефицит, связанный с секрецией и выделением большого количества биологически активных соединений, поддерживающих воспалительную реакцию в бронхолегочной ткани. Патогенетические механизмы воспаления требуют углубленного изучения с учетом кооперативного взаимодействия между клетками иммунной системы, которые обеспечивают секрецию и рецепцию цитокинов.

Современные взгляды на патогенез БА, согласно которым гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов связаны с развитием хронического воспаления, приводящего к характерным нарушениям иммунитета и, в особенности, параметров цитокинового статуса, обосновывают возможность проведения заместительной иммунотерапии. Именно поэтому при лечении больных БА рекомендуется применять иммуностимулирующие препараты заместительного действия, способные вывести организм из состояния иммунодепрессии.

В последние годы для проведения иммуномодулирующей терапии все шире используются рекомбинантные препараты цитокинов: интерфероны, колониестимулирующие факторы, интерлейкины (ИЛ) [3, 7, 10]. На сегодняшний день наибольшее распространение получил препарат ронколейкин, являющийся рекомбинантным дрожжевым ИЛ-2 человека («Биотех», Санкт-Петербург). Препарат широко используется в клинической практике при лечении различных острых и хронических заболеваний [2, 4, 8, 9].

Данные литературы [5, 6] свидетельствуют о том, что комплексное определение содержания в сыворотке крови различных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных БА может служить маркером степени выраженности воспалительной реакции, который определяет глубину патологического процесса, а также является важным критерием, позволяющим индивидуально подойти к назначению рекомбинантного ИЛ-2 человека. В этой связи наибольший интерес представляет изучение цитокинового статуса у детей с БА до и после применения ронколейкина.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости различ-

ных способов введения ронколейкина, а также изучение его влияния на содержание фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови детей, больных atopической БА, в динамике проводимого лечения.

Пациенты и методы исследования

Для реализации поставленной цели нами были обследованы 46 детей, больных среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА, в возрасте от 3 до 17 лет. Обследование пациентов и клиничко-лабораторное исследование проводились на базе аллергологического отделения детской клинической больницы № 6 Баку и кафедры детских болезней II Азербайджанского медицинского университета. Диагноз БА ставили в соответствии с критериями GINA (2006). Участники исследования были распределены на две группы, репрезентативные по полу и возрасту, соответственно способам введения ронколейкина. Препарат применялся в схемах комплексного лечения на фоне традиционной противовоспалительной терапии.

Больные первой группы (24 человека), помимо базисной терапии, получали ронколейкин по следующей схеме: дети до 5 лет – по 250 000 ед. подкожно с интервалом 48 ч трехкратно; старше 5 лет – по 500 000 ед. по той же схеме. Больные второй группы (22 человека) на фоне базисной терапии дополнительно получали ронколейкин ингаляционно через небулайзер: дети до 5 лет – по 250 000 ед. с интервалом 48 ч четырехкратно; старше 5 лет – по 500 000 ед. по той же схеме. Контрольную группу составили 15 практически здоровых детей того же возраста.

Количественное содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа по методике фирмы-производителя. Уровень концентрации цитокинов определяли построением стандартной кривой, результаты выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

Результаты, полученные в процессе исследования, обрабатывались методом математической статистики при помощи компьютерного пакета обработки данных «STATISTICA 6,0» для работы в среде Windows.

Результаты и обсуждение

Для оценки эффективности проведенной терапии ронколейкином учитывалась клиническая и иммунологическая динамика с определением показателей цитокинового спектра. Клиническими критериями эффективности проводимого лечения являлись уменьшение частоты дневных и ночных приступов, а также потребности в β_2 -агонистах короткого действия. Результаты оценки клинической эффективности представлены на рисунке 1.

Анализ полученных результатов показал, что под влиянием проводимой терапии у больных первой группы, леченных инъекционной формой ронколейкина, происходила более быстрая положительная динамика клинических проявлений БА, по сравнению с аналогичным действием препарата во второй группе больных, получавших его в ингаляционной форме. При этом у

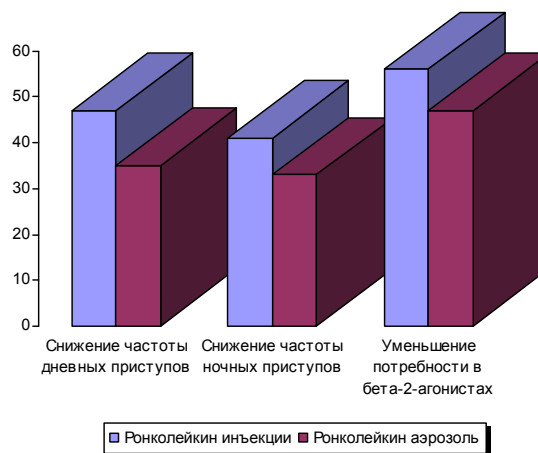


Рис. 1. Результаты клинической эффективности различных способов введения ронколейкина у детей с бронхиальной астмой.

больных первой группы отмечалось более выраженное снижение частоты как дневных, так и ночных приступов БА к концу лечения. Так, в первой группе число дневных приступов удушья уменьшилось у 47% пациентов, ночных – у 41% больных, а у 56% детей снизилась потребность в β_2 -агонистах короткого действия.

Наряду с этим во второй группе, получавшей ронколейкин в ингаляционной форме через небулайзер, количество дневных приступов удушья снизилось только у 35% детей, количество ночных приступов – у 33%, а потребность в β_2 -агонистах короткого действия – в 47% случаев.

В ходе исследования была отмечена хорошая переносимость ронколейкина у всех обследованных больных, аллергических реакций на введение препарата не наблюдали.

Как было показано выше, в настоящем исследовании основное место отводилось изучению показателей некоторых про- и противовоспалительных цитокинов до и после проведенного лечения ронколейкином. Клинический эффект сочетался с улучшением исходно измененных параметров цитокинового звена иммунитета.

До лечения показатели ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-10 в обеих группах достоверно не отличались и были повышены в сравнении с аналогичными в группе контроля. После проведенного лечения вместе с положительной динамикой клинической симптоматики был определен целый ряд изменений цитокинового профиля. Установлено, что оба способа введения ронколейкина на фоне базисной противовоспалительной терапии БА обеспечивают положительную динамику показателей цитокинового статуса (табл. 1).

Содержание ФНО α в сыворотке крови больных в обеих исследуемых группах до лечения ронколейкином было повышено и составляло в зависимости от степени тяжести: в первой группе – 211,3 пг/мл при среднетяжелой и 552,5 пг/мл при тяжелой БА, а во второй – соот-

Таблица 1

Динамика показателей цитокинового статуса у детей с атопической бронхиальной астмой (БА) на фоне лечения ронколейкином

Показатели	Контрольная группа (n=15)	Ронколейкин инъекции (n=24)				Ронколейкин аэрозоль (n=22)			
		Среднетяжелая БА		Тяжелая БА		Среднетяжелая БА		Тяжелая БА	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФНО α	25,5 \pm 2,5	211,3 \pm 41,1 *	83,9 \pm 22,3 *^	552,5 \pm 57,5 *	86,0 \pm 22,8 *^	206,1 \pm 25,8 *	120,6 \pm 20,8 *^	625,1 \pm 41,1 *	187,8 \pm 69,2 *^
ИЛ-6	9,17 \pm 0,92	16,96 \pm 1,82 *	12,5 \pm 1,29 *	21,82 \pm 1,84 *	13,56 \pm 1,58 *^	17,49 \pm 0,9 *	14,77 \pm 1,65 *	22,94 \pm 2,17 *	15,48 \pm 1,42 *^
ИЛ-10	2,37 \pm 0,35	7,69 \pm 0,6 *	4,16 \pm 0,75 *^	8,97 \pm 0,98 *	4,82 \pm 0,64 *^	7,3 \pm 0,61 *	4,61 \pm 0,57 *^	9,74 \pm 1,12 *	6,58 \pm 0,91 *^

Примечание: * – p<0,001 по сравнению с контрольной группой; ^ – p<0,05–0,001 по сравнению с группой до лечения.

206,1 и 625,1 пг/мл, что достоверно отличалось от средних значений нормы (25,5 пг/мл, p<0,001). На фоне проводимой терапии ронколейкином уровень исследуемого цитокина в первой группе больных снизился в 2,5–6,4 раза (до 83,9 пг/мл при среднетяжелой и 86,0 пг/мл – при тяжелой БА), в отличие от второй группы, где он оставался достоверно повышенным по сравнению с первой группой (p<0,01).

Следовательно, у больных первой группы тенденцию к снижению уровня сывороточного ФНО α – одного из факторов, дестабилизирующих тучные клетки, можно рассматривать как положительный эффект лечения ронколейкином, что способствует нормализации клинико-лабораторных проявлений у больных БА.

Увеличение концентрации ИЛ-6 наблюдалось в обеих исследуемых группах по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц. Терапия ронколейкином приводила к значительному снижению его уровня, не достигая, однако, показателей нормы. Во второй группе (лечение аэрозольной формой ронколейкина) тенденция к снижению показателей была несколько ниже по сравнению с первой группой обследованных больных.

Изучение динамики ИЛ-10 свидетельствует об увеличении содержания этого цитокина в 3,5–4,5 раза в сыворотке крови детей, больных среднетяжелой и тяжелой БА в обеих исследуемых группах (7,69 и 8,97 пг/мл в первой группе и 7,30 и 9,74 пг/мл – во второй группе соответственно, при норме 2,37 пг/мл,

p<0,001) и достоверном его снижении при лечении ронколейкином по сравнению с аналогичными показателями до начала терапии (p<0,001). После лечения в первой группе больных, получавших ронколейкин в форме инъекций, отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови по отношению ко второй группе (p<0,05).

Таким образом, у всех больных персистирующей БА в стадии обострения заболевания наблюдалось стойкое повышение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Избыточное содержание цитокинов определяет продолжение развития тяжелого воспалительного процесса, что является следствием дисбаланса цитокиновой системы.

Клиническая эффективность применения рекомбинантного ИЛ-2 (ронколейкина) в форме инъекций была выражена достоверно более значительным регрессом основных симптомов болезни, что указывает на контролирующую роль цитокинов в динамике клинико-лабораторных критериев выздоровления. Статистически достоверная тенденция к нормализации содержания цитокинов у больных атопической БА подтверждает иммуномодулирующий эффект инъекционной терапии ронколейкином. Полученные результаты изучения эффективности ронколейкина указывают на возможность расширения сферы его применения в клинике внутренних болезней с включением в комплексную терапию больных БА.

Литература

1. Баранов А.А., Балаболкин И.И. «Детская аллергология» (М.) 687 с., 2006.
2. Карашуров Е.С., Тусинова С.А., Зигинова Т.М. «Ронколейкин в лечении бронхиальной астмы тяжелого течения.» *Матер. междунар. конгр. хирургов «Новые хирургические технологии и избранные вопросы клинической хирургии»* (Петрозаводск) т. 2, с. 222–224, 2002.
3. Козлов В.К. «Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение.» *Справочник по иммунотерапии для практикующего врача* (СПб: Диалог) с. 166–196, 2002.
4. Перадзе А.Т., Шапорова Н.Л., Малышкин К.А., и др. «Иммунологическое обоснование клинического применения Ронколейкина у больных атопической бронхиальной астмой.» *Медицинская иммунология* 2 (3): 311–320, 2000.
5. Перадзе А.Т., Шапорова Н.Л., Трофимов В.И., и др. «Клиническое применение Ронколейкина в терапии больных бронхиальной астмой.» *Terra medica* № 2 (26): 7–9, 2002.
6. Рамазанова Ш.Х., Курманова Г.М., Мажитова З.Х. «Ронколейкин при тяжелой бронхиальной астме у детей.» *Успехи иммунотерапии в клинической практике: матер. городской конф.* (Алматы) с. 50–54, 2003.
7. «Ронколейкин – рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность» Пособие для врачей. (Под ред. З.К. Николаевой, В.Н. Егорова, В.К. Козлова) (СПб) 40 с. 2002.

8. Shaporova N.L., Peradze A.T., Trofimov V.L., et al. "Inflammation indexes and immune status dynamics during interleukin-2 treatment in the patients with bronchial asthma." *Eur. Resp. J.* **20 (Suppl. 38)**: 561, 2000.
9. Shaporova N.X., Trofimov V.I., Ziad A.S., et al. "Immunological mechanisms of intravenous roncoleukin (IL-2) clinical effect in asthmatic patients." *Eur. Resp. J.* **20 (Suppl. 38)**: 512, 2002.
10. Ziad A.S., Trofimov V.I., Shaporova N.L., et al. "IL-2 intravenous application as one of the new ways of immunomodulative therapy of the asthmatic patients." *Eur. Respiratory J.* **20 (Suppl. 38)**: 589, 2002.

Cytokine therapy of children with atopic bronchial asthma using recombinant interleukin 2

A.A. Eyubova, N.G. Sultanova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Key words

bronchial asthma
children
cytokines
immunotherapy
interleukin 2

Modern concept of bronchial asthma pathogenesis is attributing bronchial hypersensitivity and hyperreactivity to the development of chronic inflammation with its characteristic defects in the immune status, thus validating a possibility for immunotherapy with recombinant interleukin 2 (Ronkoleukin). We examined 46 children with moderate and severe long-lasting atopic bronchial asthma. Combined therapy resulted in a decrease of clinical laboratory manifestation of inflammatory process. Ronkoleukin injections caused a more pronounced regress of the main clinical symptoms as compared with Ronkoleukin aerosol application thus proving the key role of cytokines in the control of clinical laboratory convalescence criteria. Statistically significant trend to better normalization of cytokine levels in children with atopic bronchial asthma confirms a more important immunomodulatory effect of Ronkoleukin injections as compared with Ronkoleukin aerosol application. The data obtained testify to the possibility to recommend Ronkoleukin in combined therapy of children with bronchial asthma.

Календарь конференций

24–27 апреля 2010

XV МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО РЕАБИЛИТАЦИИ В МЕДИЦИНЕ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ♦ III ВСЕМИРНЫЙ ФОРУМ ПО АСТМЕ И РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИИ

Дубай, ОАЭ