

ОПЫТ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 У ДЕТЕЙ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПНЕВМОНИИ

О.Н. Коваленченко, О.А. Башкина*, В.В. Курдюков, В.Г. Руднев, А.А. Жидовинов*
ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой»,
*ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Росздрава,
г. Астрахань, Россия

Актуальность. Гнойно-воспалительные заболевания легких у детей до настоящего времени являются актуальной проблемой в педиатрии и детской хирургии в связи с тяжестью патологии и возможностью формирования необратимых морфологических изменений легочной ткани.

Острые деструктивные пневмонии по-прежнему остаются нередким заболеванием у детей и могут сопровождаться грозными осложнениями в виде деструкции легочной ткани (абсцессы, кисты) и плевральными осложнениями (плеврит, пиопневмоторакс, ателектаз легкого). Несмотря на широкое и интенсивное внедрение новых этиотропных противовирусных и антибактериальных препаратов, сохраняется устойчивая частота встречаемости осложнений и затяжных форм пневмоний.[3] Это может быть связано со следующими факторами: 1) несвоевременная антибактериальная терапия в связи с поздним обращением; 2) рост распространенности резистентных штаммов возбудителей, появление дисбиотических нарушений в микробиоценозе дыхательных путей; 3) присоединение ассоциаций патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (грибковой, паразитарной, хламидийной, микоплазменной и др. этиологии); 4) увеличение распространенности местного и общего иммунодефицита, особенно в регионах экологически неблагоприятных (дети проживающие в условиях промышленно развитых регионов, при возрастающей нагрузке на организм ребенка ксенобиотиками, аллергенами и другими агрессивными факторами).

Совокупность перечисленных факторов может способствовать неблагоприятному исходу пневмонии, появлению затяжных и осложненных форм.

Гнойно-воспалительные заболевания легких и их осложнения требуют комплексного подхода в лечении, которое включает антибактериальную терапию, симптоматическую, в том числе и муколитическую терапию, физиотерапевтическое лечение, а при осложнениях – хирургическое лечение (пункция и дренирование плевральной полости или внутрилегочного абсцесса, санационные бронхоскопии).[4] Среди всех эндоскопических методов исследования бронхоскопия давно занимает особое место, являясь не только одним из первых диагностических методов, но и важнейшим и эффективным способом лечения больных хроническими и нагноительными заболеваниями легких [3].

В настоящее время общепризнанно, что санационные бронхоскопии являются неотъемлемой частью в комплексной терапии у детей с гнойно-

воспалительными заболеваниями легких. Основными лекарственными веществами, которые используют во время лечебных бронхоскопий, являются антисептики, антибиотики, муколитики и иммуномодуляторы. По данным ряда авторов и по нашим наблюдениям, лечение многих хронических, осложненных и затяжных форм заболеваний бронхолегочной системы становится более результативным при активизации иммунитета больных с помощью иммунопрепаратов ряда цитокинов в комплексной терапии заболевания. Эндобронхиальное введение растворов антисептиков, антибиотиков, ферментов, гормональных препаратов способствует более быстрому наступлению положительного эффекта при лечении данной патологии [4].

Многочисленные данные литературы свидетельствуют, что гнойно-воспалительные заболевания дыхательной системы непременно ведут к угнетению иммунитета, как клеточного, так и гуморального. Поэтому, учитывая этиологические факторы необходимо использовать в комплексной терапии затяжных и осложненных форм пневмоний препараты и методы лечения, сочетающие универсальное антибактериальное и иммунокорректирующее действие. Наиболее перспективным в этом плане являются препараты цитокинов, в частности интерлейкин-2 [5].

Цитокины или эндогенные иммуномодуляторы являются основными медиаторами защитных реакций организма. Регуляция иммунных реакций осуществляется на всех этапах, начиная от размножения и дифференцировки предшественников иммунокомпетентных клеток до представления антигена и дифференцировки макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в активные формы. Практически все клетки, отвечая на специфическую цитокиновую стимуляцию и включаясь в процесс, сами вырабатывают один и более цитокинов, продолжая реакции иммунного ответа [6].

Цитокины в клинической практике применяются в виде смеси ауто- и гетероцитокинов, получаемых после стимуляции иммунокомпетентных клеток различными методами, и в виде рекомбинантных цитокинов (Ронколейкин). Препараты вводятся различными способами – в виде инфузий с целью системного воздействия на организм и локально в пораженный орган для активации местного иммунитета. Коррекция каким-либо одним цитокином может повлиять на состояние всей цитокиновой сети. Введений цитокинов *in vivo* в умеренных дозах воспроизводит эффекты соответствующие тем

представлениям о функциях, которые сложились при изучении *in vitro*. При введении высоких доз нарушается локальность воздействия цитокина и проявляется эффект активации всей цитокиновой цепи, причем в итоге может преобладать эффект не вводимого, а эндогенного цитокина, синтез которого активизировался при активации цитокиновой сети. Одним из существенных моментов является то, что эндогенные цитокины действуют чаще всего местно, там, где формируется иммунный ответ или где проникает патоген. Таким образом, именно местное использование цитокинов в клинике является одним из наиболее перспективных направлений в иммунотерапии [6].

В связи с этим в комплекс санационной бронхоскопии был включен интерлейкин-2, который представляет собой рекомбинантный интерлейкин-2 человека, обладающий следующими прямыми эффектами: 1) активирует клональную пролиферацию Т-лимфоцитов, 2) стимулирует клеточную дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов, 3) стимулирует клональную пролиферацию В-лимфоцитов, 4) увеличивает синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов всех изотипов, 5) увеличивает функциональную активность мононуклеарных фагоцитов, 6) уменьшает уровень спонтанного апоптоза Т-лимфоцитов хелперов [1]. Доказано, что спектр иммуностропных свойств интерлейкина-2 обладает опосредованными эффектами, а именно – способствует субпопуляционному балансу Th1 и Th2 хелперных клеток, активации цитокиновой активности, увеличению продукции эндогенных интерферонов, интенсификации процессов пролиферации и дифференцировки эозинофилов и тромбоцитов [1]. Проведенные ранее исследования показывают наибольшую эффективность местного применения препаратов цитокинов, поскольку позволяют достигать необходимой высокой локальной концентрации цитокина и позволяют направленно воздействовать на инфекционный очаг и избегать системных проявлений его действия. Местное применение интерлейкина-2 оказывает стимулирующее действие на иммунную систему в очаге воспаления через активацию сформированной ранее направленности иммунного ответа и способствует более ранней элиминации патогена и завершению воспалительной реакции [2].

Цель исследования. Оценить клинико-иммунологическую эффективность эндобронхиального введения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (Ронколейкина) при лечении затяжных и осложненных форм пневмоний у детей.

Материал и методы. Нами были обследованы пациенты с затяжным и осложненным (гнойный легочные и плевральные осложнения) течением пневмонии в возрасте от 1 года до 18 лет, получавшие в комплексном лечении Ронколейкин во время санационной бронхоскопии (24 больных). Проводилась оценка динамики клинической картины заболевания, сроков выздоровления, этиотроп-

ного действия, иммунокорректирующего действия, изменения резидентных свойств микроорганизмов.

В эндоскопическом отделении Государственного учреждения здравоохранения «Областной детской клинической больницы им. Н.Н.Силищевой» выполнено 24 санационных бронхоскопий с эндобронхиальным введением интерлейкина-2 детям в возрасте от 1 года до 18 лет. Использовались методы ригидной и фибробронхоскопии. Ригидная бронхоскопия выполнялась аппаратом фирмы «SHTORZ» под общим обезболиванием с использованием миорелаксантов детям в возрасте от 1 года до 13 лет. Фибробронхоскопия выполнялась аппаратом фирмы «OLYMPUS» типа PF – P10 под местной анестезией 10% и 2% раствором лидокаина детям в возрасте от 13 лет.

Первоначально во время ригидной или фибробронхоскопии производилась аспирация патологического содержимого (мокроты) из трахеобронхиального дерева. Далее выполнялась санация бронхиального дерева растворами антисептиков (диоксидин) или антибиотиков до полного восстановления проходимости бронхов. После чего вводился раствор интерлейкина-2 в возрастной дозировке (125000 МЕ на 5мл физиологического раствора детям от 1 года до 7 лет, 250000 МЕ на 5мл физиологического раствора детям от 7 до 18 лет).

Проводился анализ данных клинического и иммунологического (интерлейкины ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, интерферон ИНФ-α, ИНФ-γ в сыворотке крови) обследования больных до и после лечения Ронколейкином.

Эффективность терапии оценивалась по клиническим проявлениям, основанным на данных повторного рентгенологического, эндоскопического и лабораторного обследования. Контрольную группу составили пациенты аналогичного половозрастного состава, получающие традиционную антибактериальную и симптоматическую терапию.

Результаты. Показаниями к эндобронхиальному введению интерлейкина-2 в нашем отделении явились следующие состояния: 1) затяжное, часто рецидивирующее течение пневмонии; 2) тяжелое и осложненное (деструктивное) течение пневмонии на фоне мощной антибактериальной терапии; 3) хроническое неспецифическое заболевание легких (Таб. 1).

Во время проведения бронхоскопии у больных с пневмонией отмечалось наличие эндобронхита, который может быть различным по распространенности в зависимости от локализации воспалительного процесса в легких. Эндоскопически признаки пневмонии проявляются яркой гиперемией слизистой оболочки бронхов, сужением устьев сегментарных бронхов, иногда до точечных, за счет воспалительной инфильтрации (отека) слизистой, гнойным или слизисто-гнойным секретом в большом количестве. Применение Ронколейкина способствовало улучшению состояния всех обследованных больных. Отмечена положительная клини-

ко-инструментальная и лабораторная динамика. Клинически это проявилось уменьшением кашля и количеством отделяемой мокроты, уменьшением или исчезновением влажных хрипов в легких на 5 день от начала терапии, уменьшение одышки, нормализация температуры.

При повторных санационных бронхоскопиях отмечалось уменьшение или исчезновение отека и гиперемии слизистой оболочки бронхов, характер

секрета менялся с гнойного на слизисто-гнойный или на слизистый.

О положительной динамике со стороны легочной ткани свидетельствовали контрольные рентгенологические данные, а именно, снижение инфильтрации легочной ткани и увеличение пневматизации.

Отмечалось уменьшение лабораторной активности: уменьшение СОЭ, лейкоцитоза, СРБ и сиаловых кислот (Табл. 2).

Таблица 1

Распределение больных с осложненным течением пневмонии (n=24)

Диагноз	Количество больных (n=24)	%
Плевропневмония	9	37,5
Полисегментарная пневмония, ателектаз	11	45,8
Нижнедолевая левосторонняя пневмония, бронхоэктатическая болезнь	1	4,2
Абсцесс	2	8,3
Пиопневмоторакс	1	4,2

Таблица 2

Изменение лабораторных показателей у детей с осложненным течением пневмонии, получавших интерлейкин-2 эндобронхиально (n=24)

Признак	1 группа (n=24)		2 группа (n=16)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Количество лейкоцитов ($\times 10^9$ в 1 мл)	12,9	5,6	13,3	6,4
Уровень сиаловой кислоты (ЕД)	437,8	363,7	237,7	268,5
СРБ (% больных)				
+++ - +++++	66,7	37,5	68,7	50,0
+ - ++	25,0	37,5	25,1	37,5
отрицательный	8,3	25,0	6,2	12,5
СОЭ (мм в час)	36,6	17,7	28,2	20,4
Титр АСЛ-О	685,7	875	500	700

Таблица 3

Уровень цитокинов в периферической крови у детей с осложненным течением пневмонии

Группа больных	Уровень цитокинов до и после лечения Ронколейкином (пкг/мл)									
	RIL-2		ИЛ-4		ИЛ-6		ИНФ- α		ИНФ- γ	
1 группа	4,1	2,8	7,3	7,6	24,1	10,8	12,4	6,4	63,1	67,6
2 группа	2,7	2,3	8,3	7,5	15,9	16,7	9,4	7,8	55,6	27,1
Достоверность отличий					p<0,05				p<0,05	

Примечание: * p<0,05

1 группа – больные с осложненным течением пневмонии, получавшие Ронколейкин

2 группа - больные с осложненным течением пневмонии, получавшие стандартизированное лечение

После лечения отмечено значительное снижение экспрессии провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-2 с 4,1 до 2,3 пг/мл, ИЛ-6 с 19,8 до 15,7 пг/мл. Уровень ИЛ-4 снизился незначительно с 8,1 до 7,2 пг/мл. Наблюдалось достоверное увеличение показателей ИНФ- γ в сыворотке крови, что

коррелировало с повышением активности Т- и В-лимфоцитов (Таб. 3). Отмечена хорошая переносимость ингаляционного введения Ронколейкина, отсутствие побочных эффектов.

Необходимо отметить, что лечебные мероприятия, основанные на эндобронхиальной антибиоти-

ко- и иммунотерапии, приводят не только к анатомическому, но и функциональному восстановлению слизистой оболочки трахеобронхиального дерева.

Выводы. Включение Ронколейкина в комплексное лечение пневмонии у детей с затяжным и осложненным течением, при использовании эндобронхиального пути введения соответственно, приводит ускорению элиминации возбудителя, изменению резидентных свойств условно-патогенной флоры, более быстрому купированию основных клинических симптомов заболевания, выраженному снижению лабораторной активности воспалительного процесса (СРБ, сиаловая кислота, СОЭ), снижению уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6), снижению сроков пребывания больного в стационаре. По нашему мнению, основными факторами, лежащими в основе высокой эффективности местного (эндобронхиального) введения рекомбинантного интерлейкина-2, являются:

1) сочетание противоинфекционного и иммунокорректирующего (прямого и опосредованного) действия рекомбинантного интерлейкина-2 на измененные воспалительным инфекционным процессом отделы респираторного тракта;

2) коррекция нарушений местного иммунитета и неспецифической резистентности;

3) коррекция микроциркуляторных нарушений;

4) изменение вязкости мокроты, улучшающее ее экспекторацию..

Таким образом, мы считаем перспективным включение в комплекс санационной бронхоскопии введение интерлейкина-2 эндобронхиально детям с гнойно-воспалительными заболеваниями легких.

Литература

1. *Иммунотерапия ронколейкином острых синуситов. // Методические рекомендации. СПб. – 2003. – 19с.*
2. *Козлов В.К. Современная иммунотерапия при инфекционной патологии. Опыт клинического применения препарата Ронколейкин. // Пособие для врачей. Издательство СПбГУ. – СПб. – 2001. – 24с.*
3. *Плужников М.С., Лавренова Г.В., Катинас Е.Б., Галкина О.В. Местная терапия Ронколейкином гнойных синуситов. // Издат. «Ясный Свет», СПб. – 2003. – 42 с.*
4. *Попович А.М. Рекомбинантный Интерлейкин-2: опыт клинического применения в России. // СПб. – 2005. – 56с.*
5. *Рокицкий М.Р. Хирургические заболевания легких у детей. // Издательство «Медицина», Москва, 1988.*
6. *Чернеховская Н.Е. Современные технологии в эндоскопии. // Москва, РМАПО, 2004.*