

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Перадзе А.Т., Шапорова Н.Л., Мальшкин К.А.*,
Трофимов В.И., Галкина О.В., Каклюгин А.П.,
Маслянский А.Л., Лебедев А.Э.,
Смирнов М. Н.** ,Тотолян А.А.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова,
*Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины, РАМН, Санкт-Петербург,
**"Биотех", Санкт-Петербург, Россия,

Резюме. Изучали возможность применения интерлейкина-2 в комплексном лечении больных БА. Было обследовано 18 больных, получавших терапию отечественным препаратом Ронколейкин ("Биотех", Санкт-Петербург), и 16 пациентов группы сравнения, получавших традиционную противовоспалительную и бронхолитическую терапию. У всех обследованных была диагностирована преимущественно атопическая БА легкой или средней тяжести течения в фазе затихающего обострения или ремиссии. Обследованным пациентам выполняли бронхоскопию, мониторинг иммуноглобулинового профиля с расчетом коэффициентов проницаемости кровь/БАЛ и относительных коэффициентов секреции для иммуноглобулинов, а также определяли спонтанную и индуцированную липополисахаридом продукцию TNF-а мононуклеарами крови. Исследования показали хорошую клиническую переносимость Ронколейкина у всех обследованных больных БА, отсутствие аллергических реакций на введение препарата, а также значительную эффективность его применения. На фоне терапии Ронколейкином было отмечено как клиническое улучшение, так и улучшение показателей ФВД больных БА. Было показано значительное уменьшение выраженности воспаления в бронхах как по результатам эндоскопической картины, так и по результатам цитологического исследования БАЛ. В целом показана возможность и целесообразность включения Ронколейкина в комплексную терапию больных БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, иммуномодулирующая терапия, Ронколейкин, гистогематический барьер, TNF-а.

Peradze A.T., Shaporova N.L., Malyshkin K.A., Trofimov V.I., Galkina O.V., Kaklugin A.P.,
Maslianskiy A.L., Lebedev A.E., Smirnov M.N., Totolian A.A.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTS OF RONCOLEUKIN THERAPY
IN PATIENTS WITH ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA . . .

We studied the possibility of IL-2 application in the complex treatment of the asthmatic patients. 18 patients, who received the Roncoleukin therapy ("Biotech" St.Petersburg, Russia), and 16 patients of the control group with traditional anti-inflammatory and bronchodilative therapy were examined. The mild or moderate form of primary allergic bronchial asthma in the abating exacerbation or remission phase was diagnosed in all the cases. We fulfilled the bronchoscopy, immunoglobulin profile monitoring with calculation of permeability coefficients blood/lavage and relative coefficients of the secretion for immunoglobulins. We also evaluated spontaneous and induced by lipopolysaccharides TNF-а production by blood mononuclears. Our results showed good clinical acceptability of Roncoleukin in all examined patients, lack of allergic responses to the Roncoleukin administration, and considerable effectiveness of its application. We observed both clinical and lung function indexes (OFV[^]

improvement after Roncoleukin treatment in patients with bronchial asthma. Thus, we showed the possibility and advisability of the Roncoleukin insert in complex therapy of the asthmatic patients. (Med.Immunol 2000, vol.2, N 3, pp 311-320)

Адрес для переписки:
194156, Санкт-Петербург, Нежинская, д.4, кв.231,
Шапоровой Наталье Леонидовне
Тел.: 553-04-84 (дом), 234-54-51 (раб).

Введение

В последние годы иммуномодулирующая терапия находит все более широкое применение в клинической практике. Для проведения такой терапии в настоящее время используются рекомбинантные препараты цитокинов: интерфероны, колониестимулирующие факторы, интерлейкины. Среди последних наибольшее распространение получили препараты интерлейкина-1 (Беталейкин) и интерлейкина-2 (Пролейкин, Ронколейкин). Отечественный препарат ронколейкин ("Биотех", Санкт-Петербург) является рекомбинантным дрожжевым интерлейкином-2 человека (IL-2). Препарат широко используется в отечественной клинической практике при лечении различных острых и хронических заболеваний. Так, ронколейкин с успехом применялся в комплексной терапии больных с рожистым воспалением и сепсисом [17,22], при панкреатитах [22], при лечении кардиохирургических больных [1], онкологических заболеваниях [9,18]. Показана эффективность монотерапии ронколейкином больных хроническим гепатитом С [11]. Также ронколейкин эффективен при местной монотерапии острых гнойных синуситов [8,23].

В литературе нам не удалось найти указаний на применение IL-2 и ронколейкина, в частности, у больных бронхиальной астмой (БА). Возможность проведения подобной терапии обусловлена современными взглядами на патогенез этого заболевания. Согласно международному консенсусу, гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов у больных астмой обусловлены хроническим воспалением, реализуемым через взаимодействие воспалительных клеток и различных биологически активных субстанций. Для развития этого воспаления характерны различные нарушения иммунного статуса; а также определенные особенности клеточного и гуморального иммунитета. У пациентов с БА имеет место изменение функции Т-хелперов (CD4⁺) в виде преимущественной активации Т-хелперов 2 (Th2) по сравнению с Т-хелперами 1 (Th1) [15]. Th2 лимфоциты способны активировать В-лимфоциты к продукции специфических антител, преимущественно класса иммуноглобулинов Е (IgE), что обуславливает гуморальный (антительный) иммунный ответ [14,19]. Преобладание Th2 над Th1 лимфоцитами у пациентов с астмой приводит к избыточной активации В-лимфоцитов и развитию IgE-зависимых реакций. Суммируя особенности системы иммунитета у больных atopическими заболеваниями, можно выделить следующие моменты: повышенную активность В-лимфоцитов, высокий уровень антител класса IgE и нарушение регуляции их синтеза, активацию основ-

ных эффекторных клеток немедленной аллергии - тучных клеток, базофилов, эозинофилов и других, повышение синтеза и секреции главных медиаторов немедленной аллергии - гистамина, серотонина и других [2,16].

Проведенные нами ранее исследования свидетельствуют, что у пациентов с бронхиальной астмой наблюдается повышение уровня В-лимфоцитов (CD20⁺) при снижении общего содержания Т лимфоцитов (CD3⁺), что соответствует литературным данным [10].

Мы предположили, что стимулируя Th1 лимфоциты, можно способствовать переключению иммунного ответа с преимущественно гуморального (антительного, IgE-зависимого) на клеточно-опосредованный. Известно что, IL-2 является Т-клеточным ростовым фактором и продуцируется субпопуляцией Th1 в ответ на антигенную стимуляцию. Кроме того, IL-2 активирует пролиферацию Т-клеток и их дифференцировку в Th1 лимфоциты, которые продуцируют интерферон-гамма и таким образом угнетают Th2 клетки [5,13]. Учитывая угнетение функциональной активности Th1 лимфоцитов избыточно секретируемыми продуктами Th2 клеток при atopии, применение препаратов IL-2 у больных БА может способствовать восстановлению нарушенного баланса Th1 и Th2 и таким образом уменьшать синтез IgE и угнетать IgE-опосредованные реакции.

Ранее при иммунологическом анализе БАЛ [12] у больных БА нами были выявлены повышенный местный синтез IgM в сочетании с дефектом местной продукции IgG2 и IgG4, а также повышенная проницаемость гистогематического барьера.

Другим обоснованием лечебного применения IL-2 при БА может служить ранее обнаруженная способность IL-2 повышать количество глюкокортикоидных рецепторов на мононуклеарах периферической крови человека [20]. Показано также влияние ГКС на синтез рецепторов к IL-2 [21]. Нами было ранее выявлено значительное снижение чувствительности клеток-мишеней к кортизолу у пациентов с БА. Величина кортизолпоглощения лимфоцитов больных БА была достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Снижение чувствительности клеток к глюкокортикоидным гормонам наблюдали у большинства обследованных больных, но максимальное снижение кортизолпоглощения лимфоцитов демонстрировали пациенты с гормонозависимой бронхиальной астмой (ГЗБА) [24]. Возможно, что нарушение клеточной чувствительности к ГКС и снижение синтеза рецепторов к IL-2 являются взаимозависимыми процессами. Действие препаратов IL-2 у пациентов с БА, повышая количество глюкокортикоидных рецепторов в клетках-мишенях, может способствовать усилению противовоспалительного эффекта глюкокор-

тикоидов, таким образом улучшая течение заболевания.

Общепризнанным является использование специфической иммунотерапии (СИТ) у пациентов с атопией. Исследование механизма СИТ показало, что основной лечебной эффект этого метода при данной патологии обусловлен в т> >м числе и повышением IL-2 в крови [3].

Целью настоящей работы явилось изучение возможности применения рекомбинантного препарата IL-2 человека - ронколейкина - в комплексном лечении больных БА.

Материалы и методы

Нами было обследовано 18 больных БА, получавших терапию ронколейкином, и 16 пациентов группы сравнения, получавших традиционную противовоспалительную и бронхолитическую терапию. У всех обследованных был диагностирован атопический или смешанный с преобладанием атопии клиничко-патогенетический вариант БА. Среди обследованных больных основной группы было 17 женщин и 1 мужчина. Средний возраст пациентов составил $43,05 \pm 2,48$ года. У 4 больных наблюдали легкое, у 13 - среднетяжелое, и у 1 - тяжелое течение заболевания. 16 больных находилось в фазе затихающего обострения, 2 в фазе ремиссии БА. Среди обследованных больных группы сравнения было 14 женщин и 2 мужчин. Средний возраст пациентов составил $35,5 \pm 3,37$ лет. У 6 больных наблюдали легкое, у 10 - среднетяжелое течение заболевания. Все больные обследовались в фазу затихающего обострения БА.

Всем обследованным пациентам выполняли клинический анализ крови, определение показателей функции внешнего дыхания (ФВД), цитологическое исследование мокроты, иммунологическое исследование крови (определение иммуноглобулинов - IgG, IgM, IgA, IgE). Также определяли спонтанную и индуцированную бактериальным липополисахаридом (ЛПС, производства Sigma) продукцию туморнекротизирующего фактора альфа (TNF-а) в культурах цельной крови двумя разными методами: с применением иммуноферментного анализа (ИФА) (НИИОЧБ, Санкт-Петербург, чувствительность 20 пкг/мл) и методом оценки биологической активности TNF-а на чувствительной линии клеток L929. Больным, получавшим терапию ронколейкином, помимо вышеперечисленных исследований проводились: диагностическая фибробронхоскопия (ФБС), цитологическое исследование смыва из бронхов, иммунологическое исследование бронхо-альвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) с определением иммуноглобулинов - IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgM, IgA, IgE,

альбумина, расчетом коэффициентов проницаемости кровь/БАЛ, уровня комплемента и циркулирующих иммунных комплексов. Также определяли уровень суммарных I1-ОКС плазмы крови и величину, кортизолпоглощения лимфоцитов (КПЛ) и эритроцитов (КПЭ).

Все исследования выполнялись в динамике: у больных, получавших ронколейкин, - до и после введения препарата; у больных группы сравнения - с интервалом 7-10 дней, т.к. эффективность традиционной противовоспалительной терапии оценивается через достаточно длительный интервал времени.

Ронколейкин вводили по 500 тыс. МЕ, разведенных в 400 мл физиологического раствора, однократно внутривенно капельно в течение 6 часов.

Оценка клинической эффективности терапии больных БА проводилась по стандартной методике с использованием международных критериев.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа ("Statistic for Windows") и системы концептуального моделирования "COMOD", разработанной на кафедре АиПУ СПбГЭТУ [7].

Результаты

Нами была отмечена хорошая клиническая переносимость ронколейкина у всех обследованных больных БА. Аллергических реакций на введение препарата не наблюдали.

При оценке результатов наиболее показательной была динамика бронхоскопической картины. Уже на следующий день после внутривенного введения ронколейкина у большинства больных отмечалось уменьшение признаков воспаления в бронхиальном дереве. Исходно слабо выраженный катаральный эндобронхит был выявлен у 8 пациентов, у 10 - степень выраженности воспалительных изменений расценивалась как умеренная. После введения препарата у 5 пациентов степень выраженности воспалительных изменений в бронхиальном дереве осталась на прежнем уровне, а у 13 - наблюдалась положительная динамика бронхоскопической картины, причем у 6 при повторном исследовании признаков катарального эндобронхита выявлено не было. Трахеобронхиальная дискинезия (ТБД) исходно определялась у 4-х пациентов. У всех обследованных степень ТБД после лечения уменьшалась.

Мы также отметили уменьшение цитологических признаков воспаления после введения ронколейкина. Показатель клеточности смыва из бронхиального дерева до введения ронколейкина в среднем составил $0,70 \pm 0,22 \times 10^9$ /л, после введения препарата - $0,41 \pm 0,20 \times 10^9$ /л. Количество нейтрофилов в брон-

иальном смыве до введения препарата в среднем равнялось $29,6 \pm 9,44 \times 10^9/\text{л}$, после введения ронколейкина - $14,00 \pm 1,41 \times 10^9/\text{л}$, средние величины количества эозинофилов бронхиального смыва составили $10,17 \pm 2,39 \times 10^9/\text{л}$ и $8,67 \pm 4,37 \times 10^9/\text{л}$ соответственно.

Содержание эозинофилов крови было исходно повышено у 4-х пациентов из 17, у 3-х из них после введения ронколейкина уровень эозинофилид достоверно снизился, у одного больного не изменился. У 11 из 18 больных содержание эозинофилов в лаважной жидкости было исходно повышено, у 10 из них после введения ронколейкина содержание эозинофилов снизилось, а у одного пациента этот показатель остался прежним. У

11 из 18 пациентов отмечена также тенденция к снижению уровня нейтрофилов в лаважной жидкости.

При анализе проницаемости гистогематического барьера было выявлено, что после терапии ронколейкином исходно нормальный уровень проницаемости гистогематического барьера бронхов повышался, а исходно повышенный - нормализовался или не изменялся. Исходно нормальные и повышенные значения Q(IgM) и Q(IgG) преимущественно повышались. Исходно нормальные и сниженные значения Q(IgE) повышались или не изменялись. Наблюдалось преимущественное снижение исходно нормальных значений Q(IgG). Исходно низкий уровень Q(IgG₃) преимущественно повышался, а исходно высокие показатели Q(IgG₃) у части больных БА снижались (рис.1).

Близкий к нормальному уровень спонтанной продукции TNF-а в культурах цельной крови был выявлен с помощью ИФА у всех больных основной группы. Эти данные соответствовали низкому уровню активности TNF-а у тех же больных в биологическом тесте (био-тест). У всех больных в культурах цельной крови отмечался прирост продукции TNF-а в ответ на стимуляцию ЛПС, процент прироста составил от 80 до 400%. Во всех случаях параллельно отмечалось сочетанное увеличение биологической активности TNF-а разной степени выраженности после индукции ЛПС. У 17-ти из 18-ти больных после терапии ронколейкином отмечали прирост спонтанной продукции TNF-а (ИФА), который колебался от 5 до 330%. После терапии ронколейкином у 8 больных отмечалось увеличение прироста индуцированной продукции TNF-а (ИФА) (от 5.5 до 155%), сопровождавшееся возрастанием его биологической активности (био-тест), у 2-х больных наблюдали снижение прироста продукции TNF-а, а у 6-ти значимых изменений в приросте продукции TNF-а отмечено не было (табл.1). Анализ в системе связей (COMOD) показал, что прирост индуцированной продукции TNF-а сопровождался

снижением уровня IgE, уменьшением количества эозинофилов в БАЛ, повышением величины ОФВ₁.

При исследовании функции внешнего дыхания показатели объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) составили $66,31 \pm 5,46\%$ до и $69,24 \pm 2,46\%$ после введения препарата, процент прироста ОФВ₁ в пробе с беротеком составил соответственно $36,67$ и $16,31\%$ до и $28,73 \pm 5,62\%$ после.

Исходный уровень 11-ОКС в плазме крови обследованных больных составил $301 \pm 15,1$ нмоль/л. После введения ронколейкина наблюдалась тенденция к увеличению содержания 11-ОКС в плазме крови, уровень 11-ОКС составил $326 \pm 17,4$ нмоль/л ($p < 0,05$). При этом повышение уровня 11-ОКС было отмечено у 11 из 17 пациентов.

Изучение клеточной чувствительности к ГКС показало, что величина КПЛ выросла на 11%, $1,12 \pm 0,11 \times 10^{-5}$ мкг/100 кл и $1,24 \pm 28 \times 10^{-5}$ мкг/1000кл соответственно ($p < 0,05$). При этом у 6 из 11 пациентов наблюдали прирост величины КПЛ. Статистический анализ взаимосвязей между КПЛ и динамикой продукции TNF-а на фоне терапии ронколейкином показал наличие достоверной положительной информационной связи между указанными показателями.

Чувствительность эритроцитов к кортизолу имела тенденцию к незначительному снижению. До введения ронколейкина КПЭ составило $1,53 \pm 0,15 \times 10^{-7}$ мкг/1000кл, после введения $1,32 \pm 0,83 \times 10^{-7}$ мкг/1000кл. При этом у 7 пациентов наблюдали снижение величины КПЭ.

Оценка клинической эффективности терапии ронколейкином показала, что у 2 пациентов был отмечен отличный эффект лечения, у 12 - хороший, у 3 - удовлетворительный и у одного пациента не наблюдали эффекта от терапии (рис. 2).

Следует отметить, что у всех пациентов, получавших лечение ронколейкином, наблюдали увеличение продолжительности ремиссии сравнительно с предыдущим периодом.

Обследование больных группы сравнения показало, что у 10 из 6 пациентов отмечалось уменьшение выраженности воспаления по данным цитологии мокроты. Исходно количество эозинофилов в мокроте было повышено у 10 из 18 больных (0,55)*, снижение уровня эозинофилов наблюдали у всех пациентов, получавших традиционную терапию. Сходные тенденции отмечены и в группе больных, получавших лечение ронколейкином.

У больных, получавших традиционную терапию, наблюдалось улучшение показателей функции внешнего дыхания: ОФВ₁ составил $80,08 \pm 6,23$

* здесь и далее указана частота встречаемости.

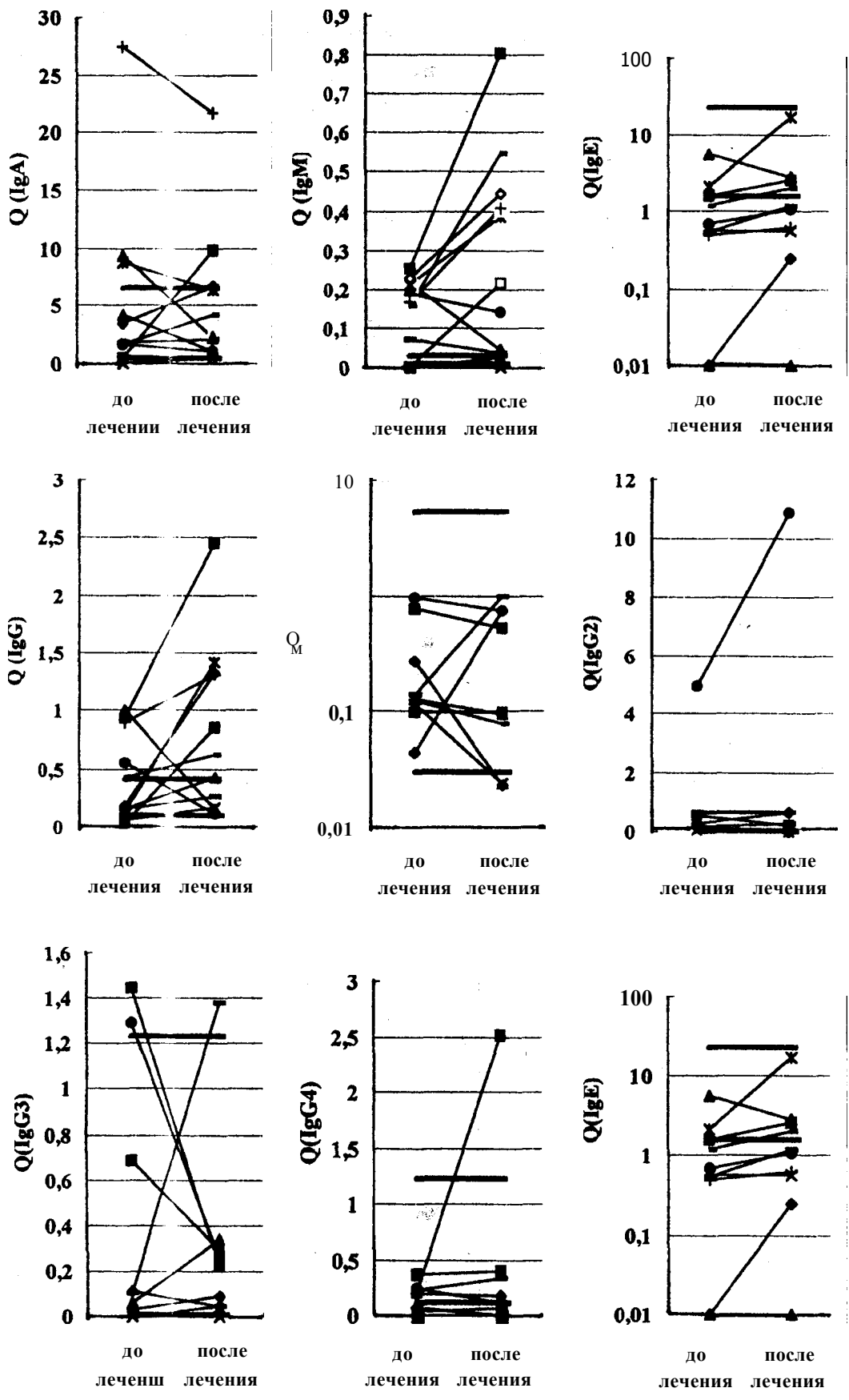


Рис.1 Динамика Q для альбуми а и основных классов иммуноглобулинов, а также подклассов IgG.

и $95,16 \pm 7,70$ % должной величины соответственно ($p < 0,05$). Достоверных данных за уменьшение выраженности бронхоспазма получено не было.

В группе сравнения наблюдали снижение уровня общего IgE у 15 из 16 больных (0,93), у одного уровень IgE не изменился, тогда как в группе пациентов, получавших ронколейкин, такая тенденция наблюдалась лишь у половины больных.

IgG снижался у 12 из 15 больных группы сравнения (0,8), что аналогично изменениям в группе пациентов на терапии ронколейкином, там уровень IgG снизился у 6 из 9 пациентов (0,7).

На фоне традиционной терапии не наблюдали существенного изменения спонтанной продукции TNF-а (ИФА), повышение продукции TNF-а наблюдалось у 4 из 13 обследованных больных, в то время как у больных, получавших ронколейкин, спонтанная продукция TNF-а повышалась у всех 17 обследованных.

Табл. 1. ДИНАМИКА ПРОДУКЦИИ TNF-а МОНОНУКЛЕАРАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНОМ

№	TNF био-тест				TNF (ИФА)			
	Спонтанная продукция		Индуцированная продукция		Спонтанная продукция		Индуцированная продукция	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1.	80	100	165	180	160	280	450	490
2.	50	90	140	165	90	250	380	360
3.	65	<50	120	100	125	140	200	240
4.	90	110	180	140	175	185	220	220
5.	<50	110	140	170	130	190	340	300
6.	<50	100	190	180	80	240	230	240
7.	<50	90	85	140	70	300	190	280
8.	70	120	95	110	<30	160	190	200
9.	<50	90	120	95	80	360		
10.	90	<50	140	165	<30	340	120	
11.	<50	<50	75	130	90	240	260	380
12.	60	90	90	110	50	190	330	400
13.	90	<50		140	50		340	430
14.	60	120	60	130	30	220	300	380
15.	<50	75	100	60	75	310	280	360
16.	115	90	165	90	120	320	200	510
17.	80	80	180	110	100	230	220	320
18.	<50	<50	140	150	60	150	180	190

* здесь и далее указана частота встречаемости.



Рис.2 Эффективность проведенной терапии у больных основной и сравнительной групп.

дованных больных. Индуцированная продукция, TNF-а у больных, получавших традиционную терапию, понижалась у 6 (0,46) и повышалась у 7(0,53) из 13 обследованных больных, а в группе, получавшей терапию ронколейкином, индуцированная продукция TNF-а повышалась у 14 из 16 пациентов (0,87).

У 7 пациентов, получавших традиционную терапию, отмечали хороший эффект лечения, у 6 - удовлетворительный и у 3 пациентов не было эффекта от проведенной терапии (рис. 2).

Обсуждение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности применения препарата ронколейкин у больных БА. Это подтверждается как субъективными, так и объективными показателями. Среди субъективных критериев, выявленных по результатам опроса, следует отметить уменьшение частоты приступов удушья, уменьшение потребности в ингаляторах и удлинение длительности ремиссии, что реализовалось в повышении балла эффективности терапии у больных БА после лечения ронколейкином. Из объективных критериев следует отметить улучшение показателей ФВД. Причем у пациентов основной группы наблюдалось не только снижение выраженности

обструкции, о чем свидетельствует увеличение ОФВ₁ у 8 больных из 12 обследованных в динамике (0,7), но и уменьшение степени выраженности бронхоспазма, в пользу чего указывает уменьшение прироста ОФВ₁ в % от исходного уровня в тесте с беротеком.

Как клиническое улучшение, так и снижение выраженности обструкции и бронхоспазма, ключевого звена патогенеза БА, видимо, обусловлены снижением выраженности воспалительного процесса в бронхах на фоне терапии ронколейкином. Об этом свидетельствуют и результаты бронхоскопии, и данные цитологического исследования БАЛ: -уменьшение степени выраженности воспаления слизистой бронхиального дерева, оцениваемое визуально согласно стандартным эндоскопическим критериям (выраженность гиперемии и отечности), уменьшение клеточности лаважжа, а также количества эозинофилов и нейтрофилов в БАЛ.

В качестве возможного механизма уменьшения воспалительного процесса в бронхах может обсуждаться активация местного иммунитета. Об этом свидетельствует повышение иммуноглобулинов, особенно классов G и M, в лаважной жидкости. Повышение коэффициента проницаемости для иммуноглобулинов у части больных, сопровождавшееся повышением коэффициента

проницаемости для альбумина, свидетельствует о перераспределении иммуноглобулинов из крови в лаважную жидкость и отражает повышенную проницаемость гистогематического барьера. У других же пациентов повышение коэффициента проницаемости для иммуноглобулинов не сопровождалось¹ повышением коэффициента проницаемости для альбумина, что указывает на активацию их местного синтеза. С повышением проницаемости гистогематического барьера бронхов также, вероятно, связано и повышение уровня IgE в БАЛ у части больных БА. Обращает внимание, изменение" Q(IgG₃). Несмотря на то, что колебания этого показателя находились преимущественно в пределах нормальных величин, у пациентов с исходным значением Q(IgG₃) больше 0,6 происходило его существенное снижение, а при исходном значении меньше 0,2 - повышение. С другой стороны, диапазон значений Q(IgG₃) после лечения ронколейкином не превышал 0,34 (за исключением 1 больного), в то время как до начала терапии этот показатель колебался в пределах от

0 до 1,44. Повышение в процессе лечения исходно нормальной проницаемости гистогематического барьера, вероятно, связано со способностью ронколейкина индуцировать продукцию провоспалительных цитокинов (TNF-а *in vivo* и TNF-а и IL-8 *in vitro*) [23]. Механизм снижения проницаемости гистогематического барьера бронхов требует дополнительного изучения. Все вышесказанное свидетельствует об изменении местного иммунитета.

Тот факт, что после введения препарата мы не получили достоверного изменения уровня IgE и в крови, и в БАЛ у больных БА, указывает, что ронколейкин, видимо, не оказывает непосредственного влияния на продукцию IgE. Ранее нами¹ были получены данные о стимуляции интерлейкином-2 продукции TNF-а *in vitro* [23]. Повышение же уровня TNF-а (ИФА), выявленное нами у всех больных, получавших терапию ронколейкином, и сопровождавшееся возрастанием его активности по данным био-теста, может служить показателем активации клеточно-опосредованных реакций, так как этот цитокин синтезируется клетками макрофагально-мононуклеарной системы, ответственной за клеточно-опосредованный иммунитет. Выявленные нами достоверные корреляционные связи между приростом TNF-а и снижением IgE на фоне терапии ронколейкином указывают на взаимосвязь этих двух иммунологических показателей и могут быть косвенным свидетельством того, что ронколейкин способствует переключению иммунных реакций с IgE-зависимых, повышенных при БА, на клеточно-опосредованные, и таким образом нормализует нарушенный иммунный баланс.

Обращают на себя внимание изменения гормонального гомеостаза у больных БА на фоне терапии ронколейкином. Повышение КПЛ (величины, характеризующей и мембранное, и рецепторное звено поступления гормона в клетку) при одновременном уменьшении КПЭ (показателя, который характеризует только мембранный компонент поступление гормона в клетку) указывает, что ронколейкин воздействует именно на внутриклеточные рецепторы к глюкокортикоидным гормонам. Это соответствует литературным данным о стимулирующем влиянии IL-2 на внутриклеточные рецепторы к глюкокортикоидам [21]. Проведенные нами ранее исследования по влиянию традиционной терапии на чувствительность клеток к кортикоидным стероидам показали, что обычная противовоспалительная терапия оказывает нормализующее влияние как на рецепторный, так и на мембранный этап реализации эффекта глюкокортикоидных гормонов на уровне клетки, причем два эти процесса тесно взаимосвязаны [24].

Традиционная терапия, так же как и терапия ронколейкином, приводила к уменьшению степени выраженности воспаления, уменьшению местной и системной эозинофилии, улучшению показателей ФВД. Однако механизмы достижения подобного эффекта при традиционной терапии и терапии ронколейкином различались.

У пациентов группы сравнения, в отличие от больных, получавших ронколейкин, наблюдали достоверное снижение уровня общего IgE и отсутствие существенных изменений продукции TNF-а на фоне противовоспалительной терапии. Это, на наш взгляд, свидетельствует о том, что традиционная терапия приводит к уменьшению выраженности воспаления в бронхах через подавление IgE-зависимых процессов. В группе больных, которые получали ронколейкин, данный результат, по-видимому, достигается путем активации клеточно-опосредованных реакций, о чем косвенно свидетельствует повышение продукции TNF-а.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об эффективности применения ронколейкина у больных БА. Это подтверждается хорошим клиническим эффектом с выраженным улучшением самочувствия больных, положительной динамикой бронхоскопической картины с уменьшением и/или исчезновением гиперемии или отека слизистой бронхиального дерева, положительной динамикой изменения лабораторных показателей крови и бронхоальвеолярной жидкости. Результаты наших исследований также позволяют предположить возможные механизмы действия ронколейкина у больных БА через активацию клеточно-опосредованных реакций и факторов местной защиты. Наши результаты указывают на возможность расширения сферы при-

менения ронколейкина а клинике внутренних болезней с включением его в комплексную терапию больных БА.

Список литературы

1. Ашинов Н.А., Серебряная Н.Б., Хубулавй Г.Г. Изменение иммунологических параметров у кардиохирургических пациентов при проведении терапии препаратом Ронколейкин // Медицинская иммунология, Т.1, №3-4, С.114.

2. Бережная Н.М. Противоопухолевая защита и механизмы формирования аллергических заболеваний. // International Journal of Immunorehabilitation, 1998, №10, С.127-135.

3. Геворкян А.К., Ботвиньева В.В., Балаболкин И.И. Динамика иммунологических показателей при проведении сублингвальной специфической иммунотерапии и их сравнительный анализ у детей с atopической бронхиальной астмой. // Медицинская иммунология, 1999, Т.1, №3-4, С.56.

4. Закревская А.В., Березина Л.А., Куляшова Л.Б. Использование Ронколейкина при лечении гнойных инфекций // Медицинская иммунология, 1999. Т.1, №3-4, С. 122-123.

5. Кетлинский С.А. Современные аспекты изучения цитокинов // Russian Journal of Immunology.- Vol.4 (3).- P.237-241.

6. Кузнецова С.А, Косицкая Л.С., Соколов Д.И., Фрейдлин И.С., Полосухина Е.Р., Барышников А.Ю. Использование иммуноферментного анализа для оценки экспрессии адгезионных молекул на эндотелиальных клетках // Медицинская иммунология, Т.1, №5, С. 71-74.

7. Немцов В.И. Концептуальные модели различных вариантов бронхиальной астмы на основе нового метода системного моделирования. Дисс.на соиск.уч.степени д.м.н. СПб.1995. 385 с.

8. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Галкина О.В., Катинас Е.Б., Шайкин Д.И., Буравцова Н.А., Молчанова И.В., Тотолян А.А. Местное применение Ронколейкина при острых гнойных синуситах. // Медицинская иммунология, 1999, Т.1, № 3-4, С.128.

9. Попович А.М., Смирнов М.Н., Симбирцев А.С., Карелин М.Н. Сочетанное применение Ронколейкина и Беталейкина в иммунотерапии онкологических заболеваний. // Медицинская иммунология.-1999.- Т.1.- №3-4.- С.129-130.

10. Прищепа И.В. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у больных стероидозависимой и стероиднезависимой бронхиальной астмой. // Автореф. дисс...канд.мед.наук,- Благовещенск-на-Амуре,-1995.-23 с.

11. Смирнов М.Н., Журкин А.Т., Фирсов С.Л., Хомченко И.В., Лисицина З.Н., Петрова М.И. Влияние терапии рекомбиантным интерлейки-

ном-2 (Ронколейкином) на иммунологические показатели больных хроническим гепатитом С. // Медицинская иммунология.- 1999,- Т.1. -№3-4,- С.134.

12. Тотолян А.А.. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний. // Медицинская иммунология.- 1999,- Т.1.- №1-2.- с.75-109.

13. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты, 1998,- с.55, 62, 75-76.

14. Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы: развитие, активация, эффекторные функции. // Russian Journal of Immunology.-1999.- № 4 (3).- С.220-224.

15. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Роль изменений иммунной системы в формировании бронхиальной астмы. // Бронхиальная астма под ред. Г.Б. Федосеева, 1996.- Т.2.- С. 54-69.

16. Corrigan C.J., Kay A.B. T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. // Immunology Today, 1992, Т.13, С.501-507.

17. Galkina O.V., Petrov S.V., Smirnov M.N., Zueva E.E., Totolian A.A. Immunological effects following interleukin-2 therapy in patients with sepsis and peritonitis. The immune consequences of trauma, shock and sepsis - mechanism and therapeutic approaches. Ed:E.Faist - Moduzzi Editore, P.879-883.

18. Lissoni P, Barni S, Tancini G, Brivio F, Cardellini P, Vaghi M, Fossati V, Frigerio F. Immunoendocrine therapy with interleukin-2 (IL-2) and medroxyprogesterone acetate (MPA): a randomized study with or without MPA in metastatic renal cancer patients during IL-2 maintenance treatment after response or stable disease to IL-2 subcutaneous therapy. // Tumori, 1993, т.79 №4 С.246-249.

19. Menz G. Molecular concepts of IgE- initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma. // Allergy. - 1998. - т.53, №1, С.15 21.

20. Northrop J.P., Grabtree G.R., Mattila P.S. Negative regulation of IL-2 transcription by the glucocorticoid receptor. Journal of Experimental Medicine, 1992, Vol. 175. P.1135-45.

21. Sartory M.L., Masera R.G., Staurengi A., Racca S., Angelli A. IL-2 up-regulates glucocorticoid receptor number in human peripheral blood mononuclear cells and the osteosarcoma cell line Saos-2 in vitro. // Steroids, 1998, Vol.63, p.349-51.

22. Totolian A., Galkina O., Zueva E., Petrov S., Smirnov M., Alexeeva E., Aleshina L., Buravtsova N., Monachhova I., Marficheva N. Clinical and immunological effects of IL-2 (Roncoleucin) therapy in patients with surgical sepsis (the double-blind study results) // 6-th International Expert Forum on Immunotherapy and gene Therapy, May 6-8.-1998. P.60.

23. Totolian A., Lavrenova G., Galkina O., Katinas E., Smirnov M., Buravtsova N., Aleshina L. Immunotherapy of