

Влияние ронколейкина на цитокиновый статус детей с atopической бронхиальной астмой

А.А.Эюбова, Н.Д.Алибекова, Н.Г.Султанова

Азербайджанский медицинский университет
Баку, Азербайджан

В статье приведены результаты исследования цитокинового статуса у 24 детей с atopической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. Все больные находились на стандартном базисном лечении, на фоне которого получали инъекции ронколейкина. В результате проведенного исследования установлено, что инъекция ронколейкина позволяет достигнуть нормализации показателей цитокинового статуса при atopической бронхиальной астме у детей, что в значительной мере определяется непосредственным контактом препарата с лимфоцитами крови. Полученные результаты исследования могут служить основанием для включения инъекции ронколейкина в схему комплексного лечения больных atopической бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия занимает важное место в лечении многих заболеваний. Спектр иммунопрепаратов включает как неспецифические иммуномодуляторы, индукторы интерферонов и цитокинов, так и нативные эндогенные иммунные медиаторы [7-9, 11, 14]. Последние, к числу которых относятся рекомбинантные цитокины, представляют собой вещества с охарактеризованной структурой и известным механизмом действия. Именно благодаря им иммунотерапия стала адекватной, целенаправленной и эффективной [1, 2, 4, 10].

Рекомбинантные цитокины — интерфероны, интерлейкины, ростовые и колониестимулирующие факторы — достаточно широко применяются в комплексе с этиотропными ле-

карственными препаратами в качестве средств иммунотерапии при различных патологических состояниях, которые сопровождаются иммунной недостаточностью [1, 5, 6, 12, 13]. Выполняя функции регуляторных биомолекул, цитокины обеспечивают межклеточные взаимодействия как внутри самой иммунной системы, так и между основными интегративными системами организма: иммунной, нервной, эндокринной.

Нам представилось интересным изучить влияние иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 — ронколейкином — на цитокиновый статус детей с atopической бронхиальной астмой. Основанием для проведения терапии ронколейкином послужили факты высокой актуальности иммунодефицита при atopической бронхиальной астме в сочетании с практическим отсутствием компонента иммунотропной поддержки в имеющихся лечебных стандартах [3].

Целью исследования было изучить клинико-иммунологическую эффективность инъекционной терапии препаратом ронколейкин у детей с atopической бронхиальной астмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 24 ребенка со среднетяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой в возрасте от 3 до 17 лет. Обследование пациентов и клинико-лабораторное исследование проводились в стадии затухающего обострения заболевания. Диагноз бронхиальная астма выставляли в соответствии с критериями GINA (2006). У всех обследованных больных была установлена atopическая форма бронхиальной астмы.

Всем больным на фоне базисной противовоспалительной терапии назначался ронколейкин в инъекциях по следующей схеме: дети до 5 лет —

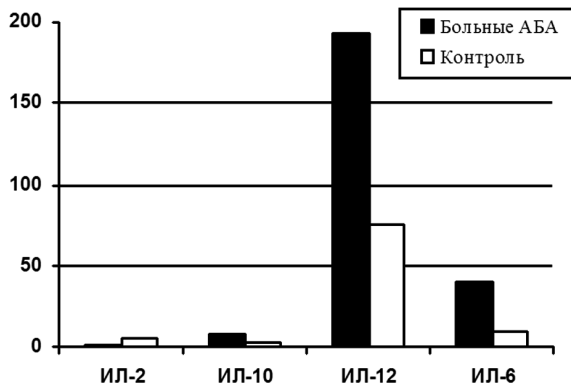


Рис. 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови детей с атопической бронхиальной астмой до лечения.

по 250 000 ед. подкожно с интервалом 48 часов трехкратно, 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-изготовителя, 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 ИССЛЕДОВАНИЯ 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.

Результаты определения показателей цитокинового статуса детей с атопической бронхиальной астмой в сравнении с региональными нормами у здоровых детей приведены на рис. 1.

Из рис. 1 видно, что у больных с атопической бронхиальной астмой имеются сдвиги во всех изучаемых цитокинах. В частности, достоверно снижен средний уровень в крови ИЛ-2 (1,89 пг/мл против 5,41 пг/мл в контроле; $p < 0,001$), а также повышены средние значения ИЛ-10 (7,33 пг/мл против 2,37 пг/мл в контроле; $p < 0,001$), ИЛ-12 (155,2 пг/мл против 74,9 пг/мл в контроле; $p < 0,001$) и ИЛ-6 (17,21 пг/мл против 9,17 пг/мл в контроле; $p < 0,001$).

Таким образом, у больных с атопической бронхиальной астмой выявлено изменение количественных параметров цитокинов: снижение количества ИЛ-2 и повышение уровня ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-6 в сыворотке крови, на основании чего можно определить направленность иммунного ответа. Выявленное у обследуемых больных снижение продукции ИЛ-2 можно связать с подавлением активности Th1-лимфоцитов, что в конечном итоге приводит к запуску ИЛ-4-зависимого синтеза IgE и подавлению клеточной составляющей иммунитета. В свою очередь усиленная экспрессия ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-6 при атопической бронхиальной астме также способствует преобладанию гуморального и подавлению клеточного иммунного ответа.

Полученные результаты исследования послужили основанием для включения инъекций ронколейкина в схему комплексного лечения больных с атопической бронхиальной астмой.

В табл. 1 приведены динамические показатели цитокинового статуса больных со среднетяжелым и тяжелым течением атопической бронхиальной астмы после лечения ронколейкином в виде инъекции.

ТАБЛИЦА 1

Динамические показатели цитокинов у больных со среднетяжелым и тяжелым течением атопической бронхиальной астмы после инъекции ронколейкина

Показатели	До лечения (n=24)	После лечения		Контроль (n=15)
		Среднетяжелое течение АБА (n=12)	Тяжелое течение АБА (n=10)	
ИЛ-2, пг/мл	1,89 (0,3-5,0)*	4,66 (3,4-6,1)*#	4,74 (2,7-6,6)*#	5,41 (3,2-7,5)
ИЛ-10, пг/мл	7,33 (4,5-12,1)*	4,16 (1,2-7,3)*#	4,82 (2,7-9,3)*#	2,37 (0,4-4,7)
ИЛ-12, пг/мл	155,2 (86,6-251,7)*	105,8 (62,7-152,0)*#	133,2 (86,0-154,0)*#	74,9 (45,7-137,0)
ИЛ-6, пг/мл	17,21 (7,5-29,2)*	12,50 (7,9-16,3)*#	13,56 (9,2-17,2)*#	9,17 (2,6-14,2)

Примечания: * – различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$); # – различия достоверны по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,001$); АБА – атопічна бронхіальна астма.

В результате проведенных исследований установлено, что на фоне комплексной терапии с включением инъекции ронколейкина у 86,3% больных, как с тяжелым, так и со среднетяжелым течением заболевания, повышался уровень ИЛ-2 в сыворотке крови, что приводило к ликвидации дефицита эндогенного ИЛ-2 и восстановлению его основных эффектов. При этом к концу курса лечения содержание ИЛ-2 в сыворотке крови больных было достоверно выше по отношению к показателю до лечения и составило 4,06 пг/мл при среднетяжелом течении и 3,6 пг/мл при тяжелом течении (1,47 пг/мл до лечения; $p < 0,001$).

У всех больных, леченных ронколейкином, средний уровень ИЛ-10 в сыворотке крови к концу наблюдения снижался. Содержание данного цитокина при среднетяжелом течении бронхиальной астмы снизилось в 1,8 раза и составило 4,16 пг/мл, а при тяжелом течении — в 1,3 раза (4,82 пг/мл против 9,58 пг/мл до лечения; $p < 0,001$).

У больных, получавших инъекции ронколейкина, также отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-12 в крови. При среднетяжелом течении заболевания среднее значение данного показателя составило 105,8 пг/мл, при тяжелом — 133,2 пг/мл (до лечения — 155,2 пг/мл; $p < 0,001$).

На фоне терапии с применением ронколейкина в форме инъекции у больных также отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови. При этом средние значения данного показателя составили 12,50 пг/мл при среднетяжелом течении и 15,48 пг/мл при тяжелом течении заболевания (против 17,21 пг/мл до лечения; $p < 0,001$).

Анализ полученных данных показывает, что комплексная терапия атопической бронхиальной астмы у детей с включением инъекционной терапии ронколейкином приводит к восстановлению ранее сниженного показателя цитокинового статуса: среднее значение ИЛ-2 при среднетяжелом течении заболевания возросло на 176%, при тяжелом течении — на 145%.

В результате комплексной терапии с включением ронколейкина в форме аэрозоля также наблюдалась положительная динамика в отношении ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-6, средние уровни которых в сыворотке крови достоверно снизились, что, в свою очередь, приводит к регуляции Th1/Th2 баланса. При этом у больных со среднетяжелым персистирующим течением бронхиальной астмы содержание ИЛ-10 снизилось на 46%, ИЛ-12 — на 40%, ИЛ-6 — на 63%. В свою очередь, при тяжелом течении заболевания средние значения данных показателей также снизились на 23%, 22% и 61% соответственно для ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-6.

ВЫВОД

Таким образом, комплексная терапия бронхиальной астмы с включением иммунотерапии инъекционной формой ронколейкина позволяет обеспечить непосредственный контакт препарата с лимфоцитами крови и достигнуть нормализации показателей цитокинового статуса при атопической бронхиальной астме у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчакова Л.И. Комплексная терапия больных инфильтративным туберкулезом легких с применением рекомбинантных цитокинов: Автореф. ... дисс. на соиск. учен. степени к.мед.н. — СПб., 2001. — 24 с.
2. Беляев Н.Н., Попова Н.В. Ронколейкин® как иммунокорректор нового поколения / Матер. конф. «Успехи иммунотерапии в клинической практике». — Алматы, 2003. — С. 63-66.
3. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. — М., 2006. — 687 с.
4. Волкова Е.В., Мешкова Р.Я. Монотерапия ронколейкином® больных атопическим дерматитом // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т.1, №2. — С. 33.
5. 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, 2002. — Т.П. — С. 222-224.
6. Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение // Справочник по иммунотерапии для практикующего врача. — СПб.: Диалог, 2002. — С. 166-196.
7. Козлов В.К. Дисфункции иммунной системы и патогенетическая иммуноориентированная терапия цитокинами // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т.1, №2. — С. 34.
8. Курманова Г.М., Рамазанова Ш.Х., Мажитова З.Х. Опыт применения ронколейкина у детей, больных бронхиальной астмой, в приступный период // Медицинская иммунология. — 2003. — Т.5, №3-4. — С. 233.
9. Никанорова Т.А., Петрова О.В., Свеклов А.М. и др. Иммунотерапия ронколейкином в комплексном лечении гормонозависимой бронхиальной астмы тяжелого течения / XII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. — Москва, 2005. — 490 с.
10. Николаева З.К., Егорова В.Н., Козлов В.К. Ронколейкин — рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность: Пособие для врачей. — СПб.: Изд. СПб. ун-та, 2002. — 40 с.
11. Останин А.А., Черных Е.П. Эффективность цитокиноотерапии ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций. — СПб.: Изд-во СПб. Ун-та, 2002. — 28 с.

12. Hank J.A., Surfus J., Gan J. et al. Distinct clinical and laboratory activity of two recombinant interleukin-2 preparations // Clin. Cancer res. — 1999. — Vol. 5 (2). — P. 281-289.
13. Shaporova N.X., Trofimov V.I., Ziad A.S. et al. Immunological mechanisms of intravenous roncoleukin (IL-2) clinical effect in asthmatic patients // Abstracts of 12th ERS Annual Congress. — Eur. Respiratory J. — 2002. — Vol. 20 (suppl. 38). — P. 512.
14. 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 // Abstracts of 12th ERS Annual Congress. — Eur. Respiratory J. — 2002. — Vol. 20 (Suppl. 38). — P. 589.

А.А.Еюбова, Н.Д.Алібекова, Н.Г.Султанова.
Вплив ронколейкіну на цитокіновий статус дітей з atopічною бронхіальною астмою. Баку, Азербайджан.

Ключові слова: бронхіальна астма, лікування.

У статті наведені результати дослідження цитокінового статусу 24 дітей з atopічною бронхіальною астмою середньотяжкого та тяжкого перебігу. Усі хворі отримували стандартне базисне лікування, на фоні якого отримували ін'єкції ронколейкіну. У результаті проведеного дослідження встановлено, що ін'єкція ронколейкіну дозволяє досягнути нормалізації показників ци-

токінового статусу при atopічній бронхіальній астмі у дітей, що в значній мірі визначається безпосереднім контактом препарату з лімфоцитами крові. Отримані результати дослідження можуть бути основою для включення ін'єкції ронколейкіну до схеми комплексного лікування хворих з atopічною бронхіальною астмою.

А.А.Еюбова, Н.Д.Алібекова, Н.Г.Султанова.
Influence of ronkoleykin on cytokine status at children with atopic bronchial asthma. Baku, Azerbaijan.

Key words: bronchial asthma, treatment.

In the article the results of research of cytokine status at 24 children with atopic bronchial asthma of medium severity and severe course are resulted. All patients received standard basic treatment and additionally received injections of ronkoleykin. As a result of the conducted research it was established that the injection of ronkoleykin allows to normalization of cytokine status indicators in case of atopic bronchial asthma at children that is appreciably defined by direct contact of a preparation to blood lymphocytes. The received results of research can form the basis for inclusion of an injection ronkoleykin in the scheme of complex treatment sick of an atopic bronchial asthma.

Надійшла до редакції 27.08.2011 р.