

## Иммунологические механизмы действия ронколейкина при бронхиальной астме

А.А.Эюбова, Н.Г.Султанова,  
Э.С.Сафаралиева, Н.Э.Эфендиева, Т.А.Исмаилов

Азербайджанский медицинский университет  
Баку, Азербайджан

Проведено исследование клинической эффективности препарата Ронколейкин у 67 детей, больных среднетяжелой и тяжелой персистирующей формой бронхиальной астмы. Контрольную группу составили 30 здоровых детей того же возраста. Установлено, что включение препарата Ронколейкин в комплекс терапевтических мероприятий способствовало устранению дисбаланса цитокиновой регуляции со снижением повышенных уровней цитокинов, изменение которых соответствовали тяжести состояния больных и зависели от проводимой иммунотропной терапии. В результате применения препарата Ронколейкин на фоне традиционной базисной терапии отмечается уменьшение частоты и тяжести приступов бронхиальной астмы, снижение потребности в в2-агонистах короткого действия, а также улучшение показателей спирометрии и пикфлоуметрии. Применение препарата Ронколейкин в комплексном лечении больных бронхиальной астмой позволяет снижать иммунопатологические реакции клеточного и гуморального звена иммунной системы, являющихся ключевыми в развитии данного заболевания, что позволило добиться положительных ближайших и отдаленных результатов лечения.

**Ключевые слова:** Ронколейкин, бронхиальная астма, иммунопрепарат, иммунорегуляция.

### ВВЕДЕНИЕ

Современные методы лечения позволяют достигать высоких уровней контроля над симптомами бронхиальной астмы (БА). Однако нередко цена такой терапии — значительная

фармакологическая нагрузка и частое развитие осложнений, особенно при длительном использовании глюкокортикоидов. Применение патогенетически ориентированных методов позволяет снизить объем фармакологических средств и предупредить нежелательные побочные эффекты у больных БА. С целью повышения эффективности терапии нами в комплекс стандартных методов был включен Ронколейкин у больных в период обострения БА.

Данные литературы последних лет свидетельствуют, что он проявляет ярко выраженную иммунотропную активность, влияет как на клеточное, так и на гуморальное звено иммунитета [1-4].

Целью исследования было проанализировать особенности иммунологических механизмов действия Ронколейкина у детей с бронхиальной астмой.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 67 детей, больных среднетяжелой и тяжелой персистирующей формой БА, в возрасте от 3 до 17 лет. Препарат применялся на фоне традиционной базисной терапии. 30 здоровых сверстников составляли контрольную группу. В зависимости от способа введения Ронколейкина обследуемые дети были разделены на три группы: больные 1 группы (22 человека) получали Ронколейкин ингаляционно через небулайзер; 2 группа (24 человека) получала препарат в инъекциях; 3 группе (21 человек) осуществили комбинированное лечение: вначале аэрозоль-терапию, а затем инъекционную форму парентерально.

Детям проводился мониторинг ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ТНФа, IgE в сыворотке крови и слюне до и после лечения Ронколейкином ме-

ТАБЛИЦА 1

**Показатели иммунной системы больных с тяжелым течением atopической БА в динамике лечения Ронколейкином**

Показатели	Тяжелое течение atopической бронхальной астмы			Ронколейкин аэрозоль + инъекции
	До лечения	Ронколейкин аэрозоль	Ронколейкин инъекции	
T-лимф., CD3+, %	36,4 (29,6-43,2)	54,4 (51,0-57,8) *	59,4 (57,2-61,6)*	60,8 (57,5-64,1)*
T-хелперы, CD4+, %	17,7 (13,9-21,5)	32,2 (29,3-35,1)*	34,8 (33,1-36,5)*	36,3 (32,8-39,8)*
T-супрес., CD8+, %	16,3 (12,7-19,9)	22,2 (20,1-24,3)	24,6 (22,6-26,6)	26,9 (25,1-28,7)*
ИРИ, CD4+/CD8+, ед.	1,08 (0,92-1,16)	1,50 (1,20-1,70)*	1,45 (1,31-1,59)*	1,35 (1,27-1,43)*
T-лимф./киллеры, CD16+/56+, %	6,4 (4,7-8,1)	10,2 (8,8-11,6)*	10,6 (9,4-11,8)*	11,0 (9,4-12,6)*
B-лимф., CD19+, %	44,6 (34,5-54,7)	21,0 (18,5-23,5)*	17,0 (15,4-18,6)*	24,4 (21,2-27,6)*
IgA, г/л	0,96 (0,2-1,70)	1,76 (1,45-2,07)*	2,06 (1,78-2,34)**	1,94 (1,61-2,27)*
IgM, г/л	0,64 (0,26-0,88)	0,99 (0,90-1,08)*	1,06 (1,01-1,12)*	1,03 (0,95-1,11)*
IgG, г/л	5,41 (1,90-8,1)	9,84(8,67-11,01)*	9,90(9,10-10,7)*	9,92 (8,89-10,95)*
IgE, МЕ/л	437,5(422,6-452)	286,2(254,9-317)*	272,4(238,5-306)*	226,3(196,1-256)**
Комплемент С3, ед.	48,3(25,0-75,0)	88,6(81,5-95,7)*	102,6(91,8-113,4)*	105,6(96,6-114)**
Комплемент С4, ед.	18,4 (14,0-23,0)	28,8 (26,0-31,6)*	28,4 (25,7-31,1)*	30,0 (25,8-34,2)*
ЦИК, опт. ед.	148,5(81,0-302)	71,0(60,7-81,4)*	62,8(59,1-66,5)*	66,9(60,4-73,2)*
НСТ-тест, усл. ед.	56,9 (44,0-70,0)	71,8 (67,4-76,2)*	70,8 (68,1-73,5)*	72,3 (67,6-77,0)*

**Примечания:** CD – субпопуляции T-лимфоцитов; CD3 – общие T-лимфоциты; CD4 – T-хелперы; CD8 – T-супрессоры; CD16/56 T-лимфоциты/киллеры; CD19 – B-лимфоциты; Ig – иммуноглобулины; ИРИ – иммунорегуляторный индекс; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; НСТ – нитросиний тетразолий; \* – различия достоверны по отношению к показателям до лечения (p<0,05, критерий Вилкоксона); # – различия достоверны по отношению к показателям в группах сравнения (p<0,05, критерий Вилкоксона).

тодом твердофазного иммуноферментного анализа («Biosource», США).

Параметры иммунного статуса включали определение показателей клеточного звена иммунитета (CD3+, CD4+, CD16+/CD56+, CD19+-лимфоциты) с использованием моноклональных антител («Becton Dickinson», США).

Достоверность изменений показателей определяли при помощи парного критерия Вилкоксона.

Эффективность лечения оценивали по динамике как иммунологических показателей, так и клинических симптомов БА – уменьше-

ние частоты приступов, улучшение состояния, а также снижение потребности в в2-агонистах короткого действия.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Сравнительный анализ полученных результатов исследования (табл. 1) показал, что под влиянием терапии у больных БА 1 группы, леченных Ронколейкином ингаляционно через небулайзер, происходила более положительная динамика как клинических, так и иммунологических показателей у детей 2 группы, полу-

ТАБЛИЦА 2

**Показатели цитокинового статуса больных с тяжелым течением atopической бронхальной астмы в динамике лечения Ронколейкином**

Показатели	Тяжелое течение atopической бронхальной астмы			
	До лечения	Ронколейкин аэрозоль	Ронколейкин инъекции	Ронколейкин аэрозоль+инъекции
TNFб, пг/мл	599,0 (333,0-922,0)	187,8 (33,0-422,0)*	86,0 (27,0-137,0)*	64,3 (42,0-88,1)**
ИЛ-12, пг/мл	228,5 (152,0-357,0)	149,6 (89,2-177,7)*	133,2(86,0-154,0)	98,0 (74,0-112,6)**
ИЛ-10, пг/мл	9,57 (5,1-15,4)	6,58 (4,6-9,7)*	4,82 (2,7-6,3)*	3,4 (2,1-9,0)**
ИЛ-6, пг/мл	22,6 (15,2-37,7)	15,48 (10,2-18,8)*	13,56 (9,2-17,2)*	7,8 (4,4-12,2)**
ИЛ-2, пг/мл	0,9 (0,0-2,6)	3,6 (2,2-5,1)*	4,74 (2,7-6,6)*	5,34(4,4-6,3)**

**Примечания:** \* – различия достоверны по отношению к показателям до лечения (p<0,05, критерий Вилкоксона); # – различия достоверны по отношению к показателям в группах сравнения (p<0,05, критерий Вилкоксона).

чавших его парентерально. Уменьшилось число дневных (47%) и ночных приступов (41%), а потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия снизилась у 56% наблюдаемых больных.

Применение Ронколейкина способствовало устранению дисбаланса цитокиновой регуляции со снижением повышенных уровней исследуемых цитокинов (табл. 2), изменения которых способствовали тяжести состояния больных и зависели от проводимой иммуноотропной терапии.

## ВЫВОДЫ

Проведенные исследования показали, что мониторинг локального и системного иммунного и цитокинового статуса, а также наилучшие клинические показатели, отражающие тяжесть состояния больных с бронхиальной астмой, отмечена у детей 3 группы, получавших комбинированное лечение Ронколейкином на фоне базисной терапии. Включение Ронколейкина оказало благотворный, общеоздоравливающий эффект и значительно повысило качество жизни детей, больных с бронхиальной астмой, на что указывали отдаленные, через 3 мес. по окончании лечения Ронколейкином, клинико-иммунологические исследования. Хорошая переносимость, высокая клиническая эффективность (93%), положительное влияние на показатели иммунитета позволяют рекомендовать данный подход для иммунореабилитации детей с бронхиальной астмой. Это отвечает целям Всемирной инициативы по астме, совершенствование методов лечения и профилактики астмы — повышение доступности новых методов эффективного лечения астмы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева С.А., Курищук К.В. Клинико-иммунологические аспекты использования Ронколейкина (интерлейкина-2) в клинической практике. — Киев: Логос, 2002. — 67 с.
2. Григорьев К.Н., Хан М.А., Григорьева О.К. Бронхиальная астма: ЭИНА, новые инициативы и детская пульмонологическая практика // Медицинская помощь: научно-практический журнал. — 2007. — №3. — С. 3-8.
3. 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.
4. 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.

5. Просекова Е.В., Деркач В.В., Сабыныч Б.А. и др. Состояние иммунных и цитокиновых механизмов при аллергических заболеваниях у детей // Педиатрия Медикал Жоурнал. — 2007. — №2. — С. 57-60.
6. Гусева С.А., Курищук К.В. Клинико-иммунологические аспекты использования Ронколейкина (интерлейкина-2) в клинической практике. — Киев: Логос, 2002. — 67 с.
7. Козлов В.К., Лебедев М.Ф., Егорова В.Н. Дисфункции иммунной системы и принципы их коррекции Ронколейкином® / Омский научный вестник. — 2002. — Вып. 18, прил. «Актуальные вопросы базовой и клинической фармакологии». — С. 79-83.
8. Попович А.М., Егорова В.Н. Интерлейкин-2: опыт клинического применения. — СПб.: Новости правопорядка, 2006. — 39 с.
9. Robinson D., Mamid Q., Ying S. Predominant Th2-like bronchoalveolar lymphocyte population in atopic asthma // N. Engl. J. Med. — 1992. — Vol. 326. — P. 298-304
10. Ziad A., Trofimov V., Shaporova N. 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. — P. 589.

**А.А.Еюбова, Н.Г.Султанова, Е.С.Сафаралиева, Н.Е.Ефендіева, Т.А.Ісмайлов. Імунологічні механізми дії Ронколейкіну при бронхіальній астмі. Баку, Азербайджан.**

**Ключові слова:** Ронколейкін, бронхіальна астма, імунопрепарат, імунорегуляція.

Проведено дослідження клінічної ефективності препарату Ронколейкін у 67 дітей, хворих на середньотяжку та тяжку персистуючу форму бронхіальної астми. Контрольну групу склали 30 здорових дітей того ж віку. Встановлено, що включення препарату Ронколейкін у комплекс терапевтичних заходів сприяло усуненню дисбалансу цитокинової регуляції зі зниженням підвищених рівнів цитокинів, зміни яких відповідали тяжкості стану хворих та залежали від проводимої імуноотропної терапії. У результаті використання препарату Ронколейкін на фоні традиційної базисної терапії відмічалось зменшення частоти та тяжкості приступів бронхіальної астми, зменшення потреби у  $\beta_2$ -агоністах короткої дії, а також поліпшення показників спірометрії та пікфлоуметрії. Використання препарату Ронколейкін у комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму дозволяє знизити імунопатологічні реакції клітинної та гуморальної ланки імунної системи, що є ключовими у розвитку даного захворювання. Це дозволило добитися позитивних найближчих та віддалених результатів лікування.

**A.A.Eyubova, N.G.Sultanova, E.S.Safaraliev, N.E.Efendieva, T.A.Ismaylov. Immunological mechanisms of roncoleukin in bronchial asthma. Baku, Azerbaijan.**

**Key words:** roncoleukin, asthma, immunopreparation, immunoregulation.

*A study of clinical efficacy Roncoleukin in 67 children with moderate and severe persistent form of bronchial asthma. The control group consisted of 30 healthy children of similar age. It is established that the inclusion of the drug Roncoleukin to the complex therapeutic interventions helped redress the imbalance of cytokine regulation with a reduction of elevated levels*

*of cytokines, which corresponded to changes in the severity of the patients and depends on the conductivity immunotropic therapy. As a result of the drug Roncoleukin against conventional basic therapy observed decrease in the frequency and severity of asthma attacks, reducing the need for  $\beta_2$ -agonists Short-acting, as well as improvement of spirometry and peak flow. Use of the drug Roncoleukin in the complex treatment of patients with asthma can reduce the immunological response of cellular and humoral immune system, are key in the development of this disease, which resulted in positive short-and long-term results of treatment.*

*Надійшла до редакції 27.06.2012 р.*