

УДК 616.248-097-053.2:615.234

Н.Г. СУЛТАНОВА

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС И ЕГО ИММУНОКОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ



Ведущая роль иммунологических механизмов в развитии воспаления не вызывает сомнений, а переход острого воспаления в хроническое в значительной степени обусловлен нарушениями деятельности иммунной системы организма. Поэтому установление роли иммунологических механизмов в развитии воспалительных реакций при аллергических заболеваниях, в частности у детей, имеет важное теоретическое и практическое значение.

Цель исследования. Изучить влияние иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 – Ронколейкином на цитокиновый статус детей, больных атопической бронхиальной астмой.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 56 ребенка со средне-тяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой в возрасте от 3 до 17 лет. Группу больных со среднетяжелым течением заболевания составили 33 ребенка (58,9%), с тяжелым течением – 23 (41,1%). Все больные находились на стандартном базисном лечении, на фоне которого 22 ребенка получали аэрозольную терапию Ронколейкином через небулайзер.

Результаты и обсуждение. 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 понизилось 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. В результате проведенного исследования установлено, что аэрозольная терапия Ронколейкином позволяет достигнуть нормализации показателей цитокинового статуса при атопической бронхиальной астме у детей, что в значительной мере определяется непосредственным контактом препарата с лимфоцитами бронхоальвеолярной системы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, цитокины, иммунотерапия.

Для ссылки: Султанова Н.Г. Цитокиновый статус и его иммунотерапия у детей с атопической бронхиальной астмой // Журн. Медицина. – 2015. – №5 (153). – С. 67-70

Ведущая роль иммунологических механизмов в развитии воспаления не вызывает сомнений, а переход острого воспаления в хроническое в значительной степени обусловлен нарушениями деятельности иммунной системы организма. Поэтому установление роли иммунологических механизмов в развитии воспалительных реакций при аллергических заболеваниях, в частности – у детей, имеет важное теоретическое и практическое значение [1].

Выявление состояния иммунологической недостаточности или гиперактивации в различных звеньях иммунной системы, а также возможного сочетания этих состояний при БА дает возможность уточнить патогенетические механизмы ее развития, а также разработать методы целенаправленной иммунотерапии. Это, в свою очередь, позволит оптимизировать течение воспаления при указанном заболевании и тем самым добиться терапевтического эффекта.

Иммунотерапия занимает важное место в лечении многих заболеваний. Спектр иммунопрепаратов включает как неспецифические иммуномодуляторы, индукторы интерферонов и цитокинов, так и нативные эндогенные

иммунные медиаторы [8, 9, 10, 12, 15]. Последние, к числу которых относятся рекомбинантные цитокины, представляют собой вещества с определенной структурой и известным механизмом действия. Именно благодаря им иммунотерапия стала адекватной, целенаправленной и эффективной [2, 3, 5, 11].

Рекомбинантные цитокины – интерфероны, интерлейкины, ростовые и колониестимулирующие факторы – достаточно широко применяются в комплексе с этиотропными лекарственными препаратами в качестве средств иммунотерапии при различных патологических состояниях, которые сопровождаются иммунной недостаточностью [2, 6, 7, 13, 14]. 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 больных атопической бронхиальной астмой. Основанием для проведения

Контакты: Султанова Наилья Гасан кызы, доктор мед. наук, кафедра детских болезней Азербайджанского медицинского университета, г. Баку. Тел. +994502223646, e-mail: nailsultanova@hotmail.com

Contact: Nailiya Gasan kyzy Sultanova, Doctor of medical science, Department of Pediatric diseases of Azerbaijan Medical University, city of Baku. Phone. +994502223646, e-mail: nailsultanova@hotmail.com

терапии Ронколейкином послужили факты высокой актуальности иммунодефицита при atopической бронхиальной астме в сочетании с практическим отсутствием компонента иммуотропной поддержки в имеющихся лечебных стандартах [4].

При этом нами была поставлена задача воздействовать на клетки-мишени бронхолегочной системы местно посредством введения препарата ингаляционным путем с помощью небулайзера.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 56 детей со среднетяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой в возрасте от 3 до 17 лет. Группу больных со среднетяжелым течением заболевания составили 33 ребенка (58,9%), с тяжелым течением – 23 (41,1%).

Обследование пациентов и клинико-лабораторное исследование проводились в стадии заступающего обострения заболевания. Диагноз бронхиальной астмы выставляли в соответствии с критериями GINA(2006). У всех обследованных больных была установлена atopическая форма бронхиальной астмы.

У 22 больных Ронколейкин применялся в схеме комплексного лечения на фоне традиционной базисной противовоспалительной и бронхолитической терапии. Аэрозольтерапию Ронколейкином проводили через небулайзер: детям до 5 лет – по 250 000 ед. с интервалом 48 часов четырехкратно; старше 5 лет – по 500 000 ед. по той же схеме. Контрольную группу составили 15 здоровых детей того же возраста.

Количественное содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуоферментного 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 и 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, больных atopической бронхиальной астмой, в сравнении с региональными нормами у здоровых детей представлены на рисунке 1.

Из рисунка видно, что у больных atopической бронхиальной астмой имеются сдвиги во всех изучаемых цитокинах. В частности, достоверно снижен средний уровень в крови ИЛ-2 (1,47 пг/мл против 5,39 пг/мл в контроле, $p < 0,001$), а также повышены средние значения ИЛ-10 (8,5 пг/мл против 2,37 пг/мл в контроле, $p < 0,001$), ИЛ-12 (192,7

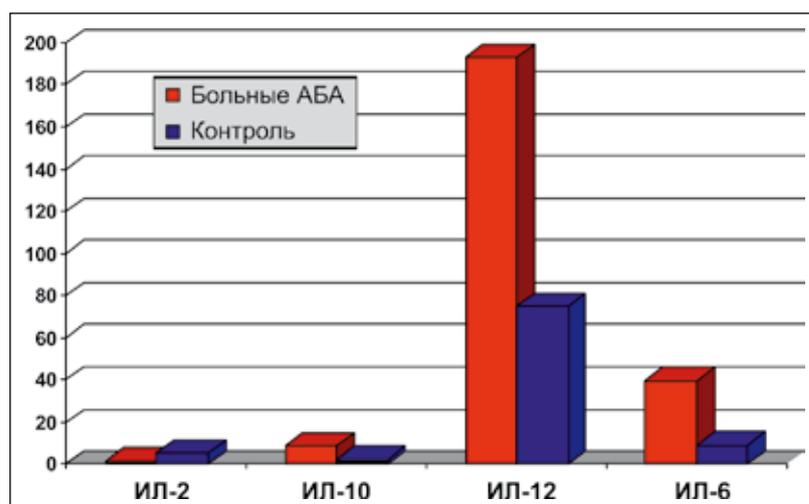


Рисунок 1 – Содержание цитокинов в сыворотке крови детей с atopической бронхиальной астмой до лечения

пг/мл, против 74,9 пг/мл в контроле, $p < 0,001$) и ИЛ-6 (39,7 пг/мл, против 9,17 пг/мл в контроле, $p < 0,001$).

Таким образом, у больных atopической 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 atopической бронхиальной астме также способствует преобладанию гуморального и подавлению клеточного иммунного ответа.

Полученные результаты исследования послужили основанием для включения аэрозольтерапии Ронколейкином в схему комплексного лечения больных atopической бронхиальной астмой.

В таблице 1 приведены динамические показатели цитокинового статуса больных со среднетяжелым и тяжелым течением atopической бронхиальной астмы после лечения Ронколейкином в форме аэрозоля.

В результате проведенных исследований установлено, что на фоне комплексной терапии с включением аэрозоля 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, 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

Таблица 1 – **Динамические показатели цитокинов у больных со среднетяжелым и тяжелым течением атопической бронхиальной астмы после аэрозольтерапии Ронколейкином**

Показатели	До лечения (n=56)	После лечения		Контроль (n=15)
		среднетяжелое течение АБА(n=12)	тяжелое течение АБА (n=10)	
ИЛ-2, пг/мл	1,47 (0,3-4,0)*	4,06 (1,8-5,2)*#	3,6 (2,2-5,1)*#	5,39 (3,2-7,5)
ИЛ-10, пг/мл	8,5 (4,6-13,9)*	4,61 (1,5-7,1)*#	6,58 (4,6-9,7)*#	2,37 (0,4-4,7)
ИЛ-12, пг/мл	192,7 (119,3-312,1)*	116,1 (52,2-160,0)*#	149,6 (89,2-177,7)*#	74,9 (45,7-137,0)
ИЛ-6, пг/мл	39,7 (22,1-67,0)*	14,77 (3,2-20,0)*#	15,48 (10,2-18,8)*#	9,17 (2,6-14,2)

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с показателями контрольной группы (p<0,001); # – различия достоверны по сравнению с показателями до лечения (p<0,001)

и составило 4,61 пг/мл, а при тяжелом течении – в 1,3 раза (6,58 пг/мл против 8,5 пг/мл до лечения, p<0,001).

У больных, получавших аэрозольтерапию Ронколейкином, также отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-12 в крови. При среднетяжелом течении заболевания среднее значение данного показателя составило 116,1 пг/мл, при тяжелом – 149,6 пг/мл (до лечения – 192,7 пг/мл, p<0,001).

На фоне терапии с применением Ронколейкина в форме аэрозоля у больных также отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови. При этом средние значения данного показателя составили 14,77 пг/мл при среднетяжелом течении и 15,48 пг/мл при тяжелом течении заболевания (против 39,7 пг/мл до лечения, p<0,001).

Анализ полученных данных показывает, что комплексная терапия атопической бронхиальной астмы у детей с включением аэрозольтерапии 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 понизилось 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 аэрозольной формой Ронколейкина позволяет обеспечить непосредственный контакт препарата с лимфоцитами бронхоальвеолярной системы и достигнуть нормализации показателей цитокинового статуса при атопической бронхиальной астме у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Кирдей Е.Г., Скворцова Р.Г. Особенности иммунного статуса и иммунокоррекции у детей, больных бронхиальной астмой // Астма. – 2003. – Том 4, №1. – С. 19-24
 2 Арчакова Л.И. Комплексная терапия больных инфильтративным туберкулезом легких с применением рекомби-

нантных цитокинов: автореф. ... канд. мед. наук. – СПб, 2001. – 24 с.

3 Беляев Н.Н., Попова Н.В. Ронколейкин® как иммунокорректор нового поколения // Матер. конф. «Успехи иммунотерапии в клинической практике». – Алматы, 2003. – С. 63-66

4 Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. – М., 2006. – 687 с.

5 Волкова Е.В., Мешкова Р.Я. Монотерапия Ронколейкином® больных атопическим дерматитом // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, №2. – С. 33

6 Карашуров Е.С., Тусинова С.А., Зигинова Т.М. Ронколейкин в лечении бронхиальной астмы тяжёлого течения // Матер. междунар. конгр. хирургов «Новые хирургические технологии и избранные вопросы клинической хирургии». – Петрозаводск, 2002. – Том II. – С. 222-224

7 Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорригирующая эффективность и клиническое применение // Справочник по иммунотерапии для практикующего врача. – СПб: Диалог, 2002. – С. 166-196

8 Козлов В.К. Дисфункции иммунной системы и патогенетическая иммуноориентированная терапия цитокинами // Цитокины и воспаление. – 2002. – Том 1, №2. – С. 34

9 Курманова Г.М., Рамазанова Ш.Х., Мажитова З.Х. Опыт применения Ронколейкина у детей, больных бронхиальной астмой, в приступный период // Медицинская иммунология. – 2003. – Том 5, №3-4. – С. 233

10 Никанорова Т.А., Петрова О.В., Свеклов А.М., Мусалимова Г.Г., Сапёров В.Н., Туктанов Н.В. Иммунотерапия ронколейкином в комплексном лечении гормонозависимой бронхиальной астмы тяжёлого течения // XII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Тезисы докладов. – Москва, 2005. – С. 490.

11 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.

12 Останин А.А., Черных Е.П. Эффективность цитокинотерапии ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций. – СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та, 2002. – 28 с.

13 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

14 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

15 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

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Н.Г. СҰЛТАНОВА

Әзірбайжан медицина университеті, Баку қ.

АТОПИКАЛЫҚ БРОНХ ДЕМІКПЕСІ БАР БАЛАЛАРДЫҢ ЦИТОКИНОВ ЖАҒДАЙЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ ИММУНОКОРРЕКЦИЯСЫ

Қабынудың дамуында иммунологиялық механизмдердің жетекші рольге ие болатындығы күмән туғызбайды, ал жіті қабынудан созылмалыға өту белгілі бір дәрежеде организмнің иммунды жүйесінің бұзушылықтарына байланысты болады. Сол себепті аллергия аурулары кезінде қабыну реакцияларының дамуында иммунологиялық механизмдердің ролін белгілеудің, оның ішінде балалар үшін белгілеп алудың маңызды теориялық және практикалық мәні бар.

Зерттеудің мақсаты. Атопикалық бронх демікпесі бар науқас балалардың цитокинов жағдайына рекомбинантты интерлейкин-2 – Ронколейкин иммунотерапиясының ықпалын зерттеу.

Материал және әдістер. Біздің бақылауда жағдайы орташа-ауыр және ауыр бронх демікпесі кетпей қойған 56 бала болды, олардың жастары 3 пен 17 арасы. Науқасы орташа ауыр топта 33 бала болды (58,9%), науқасы ауыр топта – 23 (41,1%). Бүкіл науқастар стандарт базистік ем қабылдады, оның аясында 22 бала небулайзер арқылы Ронколейкин аэрозоль-терапиясын алды.

Нәтижесі және талқылауы. Ронколейкинді аэрозоль түрінде қосу арқылы жүргізілген кешенді терапия нәтижесінде ИЛ-10, ИЛ-12 және ИЛ-6 қатысты оң динамика байқалды, қан сарысуындағы орташа деңгей елеулі төмендеген, бұл өз кезегінде Th1/Th2 баланстың реттелуіне әкеп соғады. Оның ішінде бронх демікпесі орташа ауыр болған науқаста ИЛ-10 құрамы 46% төмендеген, ИЛ-12 – 40%, ИЛ-6 – 63%. Аурудың ауыр жағдайында бұл көрсеткіштердің орташа мәндері 23%, 22% және 61% төмендеген, сәйкесінше ИЛ-10, ИЛ-12 және ИЛ-6 үшін.

Қорытынды. Жүргізілген зерттеу барысында анықтал-

ғандай, Ронколейкинмен аэрозоль-терапиясын жүргізу балаларда атопиялық бронх демікпесі болған кезде цитокинов жағдайының көрсеткіштерін қалыпқа келтіруге мүмкіндік береді бұл елеулі дәрежеде препараттың бронхоальвеолярлы жүйенің лимфоциттарымен тікелей араласуының арқасы.

Негізгі сөздер: бронх демікпесі, балалар, цитокиндер, иммунотерапия.

SUMMARY

N.G. SULTANOVA

Azerbaijan Medical University, Baku c.

CYTOKINE STATUS AND ITS IMMUNOMODULATION IN CHILDREN WITH ATOPIC ASTHMA

The leading role of immunological mechanisms in the development of inflammation is not in doubt, and the transition of acute inflammation in chronic allergy due to disorders of the immune system. Therefore, establishing the role of immunological mechanisms in the development of inflammatory reactions in allergic diseases in children has important theoretical and practical significance.

The purpose of the study. Study the effect of immunotherapy with recombinant interleukin-2 – Roncoleukin on cytokine status of children with atopic asthma.

Material and methods. We observed 56 child with moderate-to-severe and severe persistent asthma between the ages of 3 to 17 years. Group of patients with moderate disease course comprised 33 children (58.9%), with severe – 23 (41.1%). All patients were on standard basic treatment, against which 22 children received nebulized aerosol Roncoleukin.

Results and discussion. As a result of the complex therapy with Roncoleukin in aerosol form also showed positive dynamics regarding IL-10, IL-12 and IL-6 mean levels which significantly decreased serum, which in turn leads to the regulation of Th1 / Th2 balance. Thus in patients with moderate persistent asthma course of IL-10 decreased by 46%, IL-12 – 40%, IL-6 – 63%. In turn, in severe disease the mean values of these indicators also fell by 23%, 22% and 61%, respectively, for IL-10, IL-12 and IL-6.

Conclusion. The study found that atmiatics Roncoleukin can achieve normalization of cytokine status with atopic asthma in children, which is largely determined by the direct contact of the drug with bronchoalveolar lymphocytes system.

Key words: bronchial asthma, children, cytokines, immune.

Статья поступила в редакцию 26.04.2015 г.