

колейкина в комплексной терапии больных микоплазменной и хламидийной пневмониями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарев, Е.Г. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции / Е.Г. Бочкарев // Иммунопатология, аллергология, инфектология.—2000.—№ 4.—С.65—72.
2. Гриневич, Ю.А. Определение иммунных компонентов в крови онкологических больных / Ю.А. Гриневич, А.Н. Алферов // Лабораторное дело.—1981.—№ 8.—С.493—496.
3. Карзакова, Л.М. Изучение иммунного статуса населения, проживающего в промышленно-населенной зоне Чувашии / Л.М. Карзакова, Н.Н. Ванькина, Л.В. Борисова [и др.] // Иммунодефицитные состояния в клинике внутренних болезней: тез. докл. науч.-практ. конф., Чебоксары.—Чебоксары, 1999.—С.38.
4. Лобзин, Ю.В. Ронколейкин: иммунотерапия инфекционных заболеваний / Ю.В. Лобзин, В.К. Козлов, А.Т. Журкин // Иммунопатология, аллергология, инфектология.—2001.—№ 1.—С.19—35.
5. Новиков, Ю.К. Внебольничные пневмонии / Ю.К. Новиков // Consilium medicum.—2000.—Т. 2, № 10.—С.396—400.
6. Новиков, Ю.К. Атипичные пневмонии / Ю.К. Новиков // Русский медицинский журнал.—2002.—Т. 10, № 20.—С.915—918.
7. Нонигов, В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний / В.Е. Новиков // Consilium medicum.—2001.—Т. 3, № 12.—С.569—574.
8. Проект практических рекомендаций МЗ РФ. Внебольничная пневмония у взрослых: диагностика, лечение, профилактика.—М., 2002.—51 с.
9. Синопальников, А.И. Атипичная пневмония / А.И. Синопальников // Русский медицинский журнал.—2002.—Т. 10, № 23.—С.1080—1085.
10. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович.—М.: Медицина, 2000.—432 с.
11. Хамитов, Р.Ф. Mycoplasma pneumoniae и Chlamydia pneumoniae инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения / Р.Ф. Хамитов, Л.Ю. Пальмова.—Казань, 2001.—64 с.
12. Boym, A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow / A. Boym // Scand. J. Clin. Lab. Invest.—1968.—Vol. 21, suppl.87.—P.77—82.
13. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study in Community-acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee // Eur. Resp. J.—1998.—№ 11.—P.986—991.
14. Kawamoto, M. Two cases of hypoxemic acute bronchitis due to Mycoplasma pneumoniae / M. Kawamoto, Y. Oshita, H. Yoshida [et al.] // Kansenshogaku Zasshi.—2000.—Vol. 74, № 3.—P.259—263.

УДК 616.248-085.37

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 (РОНКОЛЕЙКИНА) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕРОИДОЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

**Т.А. Никонорова<sup>3</sup>, О.В. Петрова<sup>3</sup>, Г.Г. Мусалимова<sup>1</sup>, В.Н. Саперов<sup>1</sup>, Д.С. Марков<sup>2</sup>, Л.А. Воропаева<sup>3</sup>, А.Р. Рахимзянов<sup>4</sup>, Ю.М. Нагаева<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

<sup>2</sup> Кафедра факультетской терапии ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

<sup>3</sup> МУЗ «Городская клиническая больница №1», Чебоксары

<sup>4</sup> Республиканский центр профпатологии МЗ Республики Татарстан, Казань

<sup>5</sup> Клиника-санаторий «Набережные Челны» Республики Татарстан, Набережные Челны

**Реферат.** У пациентов со стероидозависимой бронхиальной астмой выявлены угнетение Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета и компенсаторная активация гуморального иммунитета. Комплексная терапия с включением ронколейкина приводила к нормализации основных количественных и функциональных параметров Т-клеточного иммунитета, стабилизировала гуморальный иммунитет и нейтрофильный фагоцитоз. Устранение иммунологических расстройств сопровождалось выраженным клиническим эффектом.

**Ключевые слова:** стероидозависимая бронхиальная астма, иммуннокорректирующая терапия, рекомбинантный интерлейкин-2 человека (ронколейкин).

## ESTIMATION OF EFFICIENCY OF RECOMBINANT HUMAN INTERLEUKINE-2 (RONCOLEUKIN) IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH STEROID-DEPENDENT BRONCHIAL ASTHMA

**T.A. Nikonorova<sup>3</sup>, O.V. Petrova<sup>3</sup>, G.G. Mousalimova<sup>1</sup>, V.N. Saperov<sup>1</sup>, D.S. Markov<sup>2</sup>, L.A. Voropayeva<sup>3</sup>, A.R. Rakhimzyanov<sup>4</sup>, Yu.M. Nagayeva<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Department of Internal Diseases of Chuvash State University, Cheboksary

<sup>2</sup> Department of Faculty Therapy of Chuvash State University, Cheboksary

<sup>3</sup> Municipal institution of health care «City clinical hospital №1», Cheboksary

<sup>4</sup> Republican center of Professional pathology of Ministry of health of the Republic of Tatarstan, Kazan

<sup>5</sup> Clinic-sanatorium «Naberezhnye Chelny» of the Republic of Tatarstan, Naberezhnye Chelny

**Abstract.** The patients with steroid-dependent bronchial asthma were revealed to have T-cell immunity and depression of phagocyte and compensatory activation of humoral immunity. The complex treatment with the usage of roncoleukin led to the normalization of the basic quantitative and functional parameters of T-cell immunity, stabilized the humoral and neutrophilic phagocytosis. The removal of immunological disorders was accompanied by the expressed clinical effect.

**Key words:** steroid-dependent bronchial asthma, immunocorrecting therapy, recombinant human interleukine-2 (roncoleukin).

**Введение.** Бронхиальная астма является одной из важнейших проблем современной медицины. Увеличение частоты заболеваемости, утяжеление течения бронхиальной астмы и повышение риска возникновения стероидорезистентности связывают с нарушением иммунного статуса [6, 12]. При астме происходит перестройка иммунной системы на Th2-ответ, что приводит к избыточной активации В-лимфоцитов, увеличению синтеза и секреции ИЛ-4, ИЛ-5 и развитию IgE-зависимых реакций, а также снижению продукции ИЛ-2 [4, 5, 13]. Как известно, ИЛ-2 является ключевым медиатором Th1-ответа, ассоциированным с активацией макрофагов, пролиферацией Т-лимфоцитов и продукцией IgG, и, кроме того, *in vitro* он способен повышать количество рецепторов к глюкокортикоидам [12, 13]. Заместительная терапия ронколейкином способна ликвидировать дисбаланс иммунореактивности, что позволит улучшить качество жизни и прогноз у больных стероидозависимой бронхиальной астмой.

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-иммунологических особенностей стероидозависимой бронхиальной астмы и оценка эффективности различных способов применения ронколейкина (ООО «Биотех», Санкт-Петербург) в комплексном лечении больных данной патологией.

**Материалы и методы.** Исследование проходило на базе пульмонологического отделения МУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Чебоксары в 2004—2007 гг.

Под наблюдением находилось 100 больных (30 мужчин и 70 женщин) в возрасте (54,6±9,3) года (здесь и далее M±SD), страдающих бронхиальной астмой в течение (12,9±6,9) года и принимающих преднизолон (8,27±5,2) года в поддерживающей дозе 10—25 мг/сут, ингаляционные глюкокортикоиды в дозе 1500—2000 мкг/сут в пересчете на бекламетазона дипропионат. Критериями исключения являлись: заболевания легких, сопутствующая патология внутренних органов в стадии декомпенсации, аутоиммунные и онкологические заболевания, болезни крови, психические нарушения, курение с индексом курения более 10 пачко-лет, непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, иммунокорректирующая или психотропная терапия и применение экстракорпоральных методов лечения в течение последних 6 мес, беременность, лактация, неспособность пациента правильно выполнять тестирование функции внешнего дыхания.

100 пациентов со стероидозависимой бронхиальной астмой были разделены на 4 репрезентативные группы: I группа пациентов (30 человек) на фоне традиционной комплексной терапии получала ронколейкин по 500 000 МЕ внутривенно капельно трехкратно с интервалом 48 ч, затем подкожно 6 раз через каждые 14 дней; II группе пациентов препарат был назначен внутривенно капельно и ингаляционно через небулайзер по 250 000 МЕ трехкратно с интервалом 48 ч, затем подкожно и ингаляционно в той же дозе 6 раз через каждые 14 дней; 10 пациентов III группы дополнительно получали ронколейкин в дозе 500 000 МЕ ингаляционно через небулайзер трехкратно с интервалом 48 ч, затем ингаляционно по 500 000 МЕ через каждые 14 дней до 6 раз; IV группу составили 30 больных без применения ронколейкина (группа сравнения).

Пациенты, включенные в исследование, ежедневно вели дневник наблюдения, где отражались динамика ночных и дневных симптомов астмы, суточная потребность в β<sub>2</sub>-миметиках короткого действия, а также возможные нежелательные явления, связанные с терапией. Выраженность дневных и ночных симптомов бронхиальной астмы (СБАд, СБАН) оценивали по 4-балльной шкале [12], затем рассчитывали дневные и ночные клинические индексы (КИд, КИн) по формулам:

$$\text{КИд} = \sum \text{СБАд за неделю} / 7; \text{КИн} = \sum \text{СБАН за неделю} / 7.$$

Изначально всем больным проводились общеклинические анализы, исследование мокроты, спирография, фибробронхоскопия с исследованием лаважной жидкости, оценка качества жизни с использованием специфического «Вопросника качества жизни больных бронхиальной астмой» (AQLQ) [14]. SIgA в бронхоальвеолярном лаваже определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Наряду с этим проводили оценку иммунного статуса до начала терапии (исходно), после завершения лечебного курса (через 2 нед) и окончания профилактического курса лечения (спустя 3 мес). Исследование иммунного статуса включало определение показателей клеточного иммунитета (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>-лимфоциты, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), гуморального иммунитета (CD20<sup>+</sup>-лимфоциты, концентрация IgG, IgA, IgM, IgE, ЦИК) и фагоцитоза. Кроме того, определяли число CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов (натуральные киллеры), CD25<sup>+</sup>-клеток (рецепторы к интерлейкину-2) и CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов (рецепторы апоптоза).

Объектом исследования служила периферическая кровь. Венозную кровь забирали утром натощак в объеме 10 мл в пробирки с гепарином (20 ЕД/мл). Лимфоциты выделяли в градиенте плотности фикола-верографина (ρ=1,077 г/мл) [11]. Субпопуляционный анализ лимфоцитов проводили методом непрямой мембранной иммунофлюоресценции с применением панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов (НПО «Сорбент», Москва, РФ): CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> согласно стандартной методике (1995) [8].

Определение концентрации сывороточных IgG, IgA, IgM, HLA DR проводили методом турбодиметрии с использованием набора АО НПО «Синтеко», уровень общего IgE определялся иммуноферментным методом с использованием коммерческого тест-набора (ЗАО «Вектор-Бест», Кольцово, РФ) [8,9]. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) оценивали методом осаждения с использованием полиэтиленгликоля массой 6000 Д [8].

Функцию фагоцитов (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) оценивали в реакции фагоцитоза с латексом и в НСТ-тесте (1995) [8]. За среднепопуляционные значения были приняты усредненные значения показателей иммунограмм 40 практически здоровых лиц [3].

Эффективность лечения оценивали по динамике клинических симптомов и иммунологических показателей. Клиническими критериями эффективности препарата явились динамика частоты приступов астмы днем и ночью, потребности в β<sub>2</sub>-миметиках, исчезновение гнойной мокроты, купирование обострения, возможность уменьшения дозы глюкокортикостероидов, увеличение

продолжительности ремиссии, сокращение частоты госпитализации, улучшение качества жизни.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере IBM PC/AT с использованием разработанных для этого класса вычислительных машин пакетов программ в среде Excel 7.0 и STATISTICA for Windows 6.0 («Statsoft Inc», США). Для определения достоверности различий по сравнению с исходными данными использовались методы параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Вилкоксона). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У всех пациентов бронхиальная астма характеризовалась неконтролируемым течением с высокой частотой дневных [(6,2±2,1) раз/сут] и ночных [(2,5±1,3) раз/сут] приступов удушья, обуславливающих высокую потребность в  $\beta_2$ -агонистах [(8,2±2,4) раза,  $p < 0,05$ ], частыми обращениями за скорой медицинской помощью [(6,5±4,6) в год] и госпитализацией [(2,6±0,5) в год], что было связано с обострениями бронхиальной астмы на фоне острых респираторных инфекций. При аускультации у 65% обследуемых выслушивались сухие разнотональные хрипы, а у 31% — сочетание локальных влажных и рассеянных сухих хрипов. Одышка при физической нагрузке имела у 28% больных, цианоз — у 36%, вздутие шейных вен, увеличение размеров печени по Курлову и отеки на нижних конечностях — почти у каждого третьего обследуемого. У 34% больных на фоне постоянного приема ГКС отмечались признаки кушингоида, грибковые поражения кожи и ногтей отмечены у 48% пациентов. Гастриты и эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки имелись у 58% обследуемых, риниты и синуситы — у 58%, повышение артериального давления регистрировалось в 66% случаев. Аллергическая форма бронхиальной астмы диагностирована у 84% пациентов, неаллергическая форма — у 16% больных. Отягощенная наследственность по астме была отмечена в 52% случаев.

Особенностями картины крови больных стероидозависимой бронхиальной астмой являлись нормальное или умеренно повышенное количество лейкоцитов [(9,3±3,7)×10<sup>9</sup>/л] и умеренное повышение СОЭ [(13,4±9,2) мм/ч]. При оценке показателей коагулограммы отмечалось увеличение уровней фибриногена А до (5,6±0,9) г/л и ОФТ до (4,4±2,0) мг%. Биохимический скрининг не выявил значимых отклонений от нормальных значений.

В цитограмме мокроты преобладали нейтрофилы [(65,4±16,2)%], только у 11% пациентов в мокроте встречались эозинофилы (от 2 до 12 в поле зрения). При бактериологическом исследовании мокроты наиболее часто обнаруживалась грибково-бактериальная инфекция.

При фибробронхоскопии у 16% пациентов отмечалась картина диффузного гнойного эндобронхита, у 77% — ограниченного гнойного эндобронхита, в остальных случаях — картина катарального эндобронхита; в 78% случаев имела место II степень выраженности эндобронхиального воспаления, в 22% случаев — I степень. Бронхоальвеолярный лаваж характеризовался высоким содержанием нейтрофилов [(38,8±14,3)%, (0,31±0,1)×10<sup>9</sup>/л] и сниженным уровнем sIgA [(0,21±0,08) г/л].

Методом спирографии и пикфлоуметрии обнаружены значительное нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу: VC = (61,9±18,2)%, FEV<sub>1</sub> = (49,5±16,1)%, PEF = (33,8±14,7)%, MMEF<sub>25-75</sub> = (26,7±2,1)% и низкие по-

казатели утренней и вечерней пиковой скорости выдоха: (47,2±5,6)% и (60,1±7,1)% от должного.

При изучении специфического качества жизни установлено значительное его снижение [(1,96±0,51) балла при максимально возможных 7 баллах], обусловленное выраженностью симптомов бронхиальной астмы [(1,6±0,55) балла] и влиянием окружающей среды [(1,94±0,65) балла] ( $p < 0,05$ ).

Результаты изучения иммунного статуса у пациентов со стероидозависимой бронхиальной астмой представлены в *табл. 1*.

Изменения в иммунном статусе больных стероидозависимой бронхиальной астмой (*табл. 1*) характеризовались снижением количества CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, относительного содержания CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, депрессией иммунорегуляторного индекса (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), усилением экспрессии рецепторов к апоптозу (CD95<sup>+</sup>) и снижением HLA-DR<sup>+</sup>-клеток ( $p < 0,001$ ). При анализе показателей гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета выявлены повышение концентрации IgM, IgG, IgE, IgA и уровня ЦИК ( $p < 0,001$ ), относительного числа CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p < 0,01$ ), снижение фагоцитарного индекса ( $p < 0,001$ ) и фагоцитарного числа ( $p < 0,01$ ). Значения CD16<sup>+</sup>- и CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов не отличались от среднепопуляционных показателей (*табл. 1*).

Таким образом, иммунный статус у больных стероидозависимой бронхиальной астмой характеризуется депрессией Т-клеточного и фагоцитарного звена иммунитета, повышением содержания CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов, уровня IgE и ЦИК.

Выявленные нами изменения в иммунном статусе больных стероидозависимой бронхиальной астмой можно объяснить преобладанием Th2-зависимого типа иммунного ответа и иммуносупрессирующим свойством глюкокортикоидов, характеризующимся снижением секреции тимических гормонов, индуцированием Т-клеточного апоптоза и снижением продукции цитокинов, в частности ИЛ-2 [3, 4, 7]. Следовательно, у больных бронхиальной астмой на фоне длительного приема системных глюкокортикоидов формируется вторичная иммунная недостаточность, требующая включения иммуотропных препаратов в лечебный комплекс.

С позиций биологической целесообразности несомненное преимущество имеют эндогенные иммуномодуляторы — цитокины. По современным представлениям, главная роль в развитии аллергического воспаления при бронхиальной астме отводится Th2-зависимому реактивному типу иммунного ответа [13]. Естественными антагонистами Th2-зависимого типа иммунного ответа являются цитокины Th1-профиля, к которым относятся и интерлейкин-2.

Введение рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина), являющегося функциональным аналогом естественного цитокина, способно выровнять баланс между типами иммунного ответа. ИЛ-2 также оказывает влияние на неспецифические (NK-клетки и моноциты) и специфические (Т- и В-лимфоциты) звенья иммунитета, обеспечивая их координированное функционирование [7, 9].

Данные иммунологического обследования послужили основанием для включения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в схему комплексного лечения больных стероидозависимой бронхиальной астмой.

Показатели иммунного статуса больных стероидозависимой бронхиальной астмой

Показатели		Среднепопуляционные значения, $M \pm SD$ ( $n=40$ )	Пациенты со стероидозависимой бронхиальной астмой, $M \pm SD$ ( $n=100$ )	Достоверность различий, $p <$
CD3 <sup>+</sup> -лимфоциты (Т-лимфоциты)	%	62,6±5,2	50,96±13,17	0,001
	10 <sup>9</sup> /л	1,33±0,67	0,96±0,54	0,01
CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты (Т-хелперы)	%	40,5±7,7	26,78±10,31	0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,81±0,41	0,49±0,28	0,001
CD8 <sup>+</sup> -лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты)	%	24,5±5,6	22,0±8,48	0,05
	10 <sup>9</sup> /л	0,51±0,28	0,41±0,26	NS
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>		1,77±0,69	1,37±0,53	0,01
CD16 <sup>+</sup> -лимфоциты (натуральные киллеры)	%	17,7±8,2	15,71±7,6	NS
	10 <sup>9</sup> /л	0,35±0,23	0,29±0,18	NS
CD25 <sup>+</sup> -лимфоциты (рецептор к ИЛ-2)	%	5,0±1,6	4,7±3,2	NS
	10 <sup>9</sup> /л	0,096±0,06	0,098±0,09	NS
CD95 <sup>+</sup> -лимфоциты (рецептор апоптоза)	%	1,4±0,5	8,8±5,05	0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,030±0,018	0,16±0,13	0,001
CD20 <sup>+</sup> (В-лимфоциты)	%	12,6±5,8	16,17±5,8	0,01
	10 <sup>9</sup> /л	0,26±0,17	0,28±0,12	NS
HLA-DR <sup>+</sup>	%	21,9±6,1	7,45±3,8	0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,43±0,16	0,14±0,08	0,001
IgM, $\text{г/л}$		1,11±0,43	2,18±1,04	0,001
IgG, $\text{г/л}$		13,5±4,1	17,88±7,85	0,001
IgA, $\text{г/л}$		2,7±1,0	3,8±2,4	0,001
IgE, $\text{МЕ/мл}$		128,4±48,7	394,79±230,6	0,001
Фагоцитарный индекс, %		54,2±9,3	25,8±13,9	0,001
Фагоцитарное число		4,0±1,4	3,12±1,4	0,01
ЦИК, $\text{усл.ед.}$		14,1±8,9	62,24±37,1	0,001

Сравнительный анализ результатов лечения показал преимущество комплексной терапии, включающей внутривенное и сочетание ингаляционного и внутривенного применения ронколейкина, перед общепринятым лечением. III группа (10 человек) в связи со снижением ОФВ<sub>1</sub> после ингаляций на 15—18% и отсутствием эффекта и значимых отличий от группы сравнения (через 1 мес от начала лечения) была исключена из исследования.

У пациентов I и II групп к концу 2-й нед отмечено статистически значимое уменьшение КИД/КИн на 1,33/1,34 и 0,96/1,07 балла соответственно против 0,57/0,73 балла в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). На протяжении дальнейшего периода наблюдения дневные приступы отмечались с частотой 2—3 раза в нед, ночные приступы БА — не чаще 1—2 раз в нед, число ингаляций  $\beta_2$ -агонистов быстрого действия сократилось в среднем на 5 (в I группе) и 3,7 (во II группе) ингаляций в сут от исходных значений.

Параллельно наблюдалась положительная динамика показателей функции внешнего дыхания с наибольшим приростом FEV<sub>1</sub> (на 32,3—36,8%), PEF (на 28,6—34,7%), MMEF<sub>25–75</sub> (на 22,7—28,1%), FVC (на 32,5—36,2%) к 4-му мес терапии, причем более выраженным он был у пациентов II группы. Средний прирост утренней пиковой скорости выдоха через 4 мес составил 19,9% в I группе и 20,1% во II группе против 11,8% в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), а вечерней пиковой скорости выдоха — 18,2 и 17,6% соответственно против 11% ( $p < 0,001$ ).

На фоне цитокинотерапии отмечено также значительное улучшение таких доменов специфического качества

жизни, как «активность», «симптомы», «эмоции», «окружающая среда» с повышением общего качества жизни на 1,7 и 1,6 балла в I и II группах соответственно против 0,1 балла в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

В цитогамме мокроты на фоне терапии ронколейкином наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ), в отличие от группы сравнения, снижение нейтрофильного цитоза (на 21—26% в I группе и на 26—29% во II группе против 4—8% в группе сравнения).

Клинический эффект цитокинотерапии сочетался с улучшением параметров иммунного статуса (табл. 2).

Включение ронколейкина в комплексную терапию стероидозависимой бронхиальной астмы приводило к повышению количества CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов и практически всех субпопуляций Т-клеток, кроме CD95<sup>+</sup>- лимфоцитов; снижению уровней IgA, IgE, ЦИК и относительного содержания CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также почти 2-кратному увеличению фагоцитарного индекса (табл. 2).

В итоге индекс апоптоза CD95<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> стал равным 0,45 при внутривенном/подкожном введении и 0,4 при сочетанном введении ронколейкина, что свидетельствует о снижении апоптоза иммунокомпетентных клеток и указывает на повышение содержания ИЛ-2 [6].

У больных в группе сравнения к концу курса терапии наблюдались уменьшение содержания CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов, снижение фагоцитарного числа, повышение уровней CD95<sup>+</sup>- и CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов с сохранением уровней ЦИК, IgE и IgA на высоких значениях. Иммунорегуляторный (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) и фагоцитарный индексы достоверно не менялись, количество CD4<sup>+</sup>- и CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов оставалось сниженным (табл. 2).

Динамика показателей иммунного статуса у больных стероидозависимой бронхиальной астмой под влиянием различных методов лечения

Показатели		I группа, M±SD (n=30)	II группа, M±SD (n=30)	Группа сравнения, M±SD (n=30)	Достоверность различий, p<		
CD3 <sup>+</sup>	%	50,8±14,3 55,1±11,0	50,0±13,0 54,9±9,8	53,6±11,5 46,7±9,7	NS NS	NS 0,01	NS 0,01
	10 <sup>9</sup> /л	0,94±0,61 1,56±0,68***	0,91±0,48 1,5±0,62***	1,08±0,57 0,81±0,59	NS NS	NS 0,001	NS 0,01
CD4 <sup>+</sup>	%	26,7±10,4 31,4±8,2	26,2±9,2 32,5±7,7*	28,7±11,7 25,5±5,9	NS NS	NS 0,01	NS 0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,47±0,31 0,87±0,41***	0,48±0,28 0,87±0,34***	0,56±0,27 0,47±0,32	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
CD8 <sup>+</sup>	%	21,3±8,7 23,6±7,2	22,3±8,2 22,9±6,6	22,8±8,7 20,3±6,8	NS NS	NS NS	NS NS
	10 <sup>9</sup> /л	0,38±0,28 0,67±0,33**	0,41±0,26 0,63±0,31**	0,45±0,24 0,37±0,22*	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>		1,36±0,85 1,46±0,61	1,19±0,37 1,52±0,66	1,50±0,92 1,27±0,47	NS NS	NS NS	NS NS
CD16 <sup>+</sup>	%	16,4±8,1 20,8±6,7*	15,5±8,0 22,8±5,7**	15,9±7,7 13,2±10,9	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,3±0,22 0,58±0,24***	0,29±0,17 0,61±0,21***	0,29±0,18 0,28±0,34	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
CD25 <sup>+</sup>	%	5,2±3,6 7,4±4,3	5,3±3,6 6,5±3,4	3,9±2,3 4,1±3,5	NS NS	NS 0,01	NS 0,01
	10 <sup>9</sup> /л	0,1±0,09 0,22±0,16***	0,12±0,11 0,2±0,15*	0,08±0,06 0,09±0,06	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
CD95 <sup>+</sup>	%	5,9±4,4 3,6±2,5*	5,5±3,9 2,8±2,5**	6,5±4,0 11,1±4,5***	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,17±0,08 0,1±0,11***	0,17±0,13 0,08±0,07***	0,16±0,09 0,23±0,14*	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
CD20 <sup>+</sup>	%	16,9±5,4 12,2±5,3**	17,3±5,8 12,4±5,2**	14,5±5,4 24,9±4,7***	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
	10 <sup>9</sup> /л	0,3±0,16 0,41±0,26	0,3±0,12 0,42±0,4	0,27±0,14 0,44±0,27**	NS NS	NS NS	NS NS
IgM, г/л		2,16±0,83 2,5±0,9	2,27±1,02 2,5±1,0	2,23±1,2 3,26±2,2	NS NS	NS NS	NS NS
IgG, г/л		18,3±8,3 19,7±7,2	18,0±7,2 19,2±5,2	16,2±7,2 16,1±6,8	NS NS	NS NS	NS NS
IgE, г/л		412,8±272,8 185,9±100,1***	433,3±250,0 181,4±115,9***	384,2±178,9 309,0±258,6	NS NS	NS 0,05	NS 0,05
IgA, г/л		3,99±3,0 2,4±1,5*	3,7±2,0 2,5±1,4*	3,4±1,7 4,2±1,7	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
Фагоцитарный индекс, %		27,2±16,3 41,9±12,2***	26,7±15,0 42,8±10,6***	25,8±9,5 25,7±11,1	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
Фагоцитарное число		3,3±1,8 3,8±1,4	3,0±1,1 4,1±1,4**	3,3±1,2 2,7±0,9*	NS NS	NS 0,001	NS 0,001
ЦИК, усл.ед.		61,9±28,9 45,1±20,4*	63,9±39,0 44,1±27,5*	58,6±29,9 62,8±41,2	NS NS	NS 0,05	NS 0,05

Примечание: в числителе — исходные показатели, в знаменателе — через 4 мес; \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 — достоверность различий по сравнению с исходными показателями.

Таким образом, включение ронколейкина в комплексную терапию приводило к нормализации основных параметров клеточно-опосредованного иммунитета и снижению гиперактивности гуморального иммунитета. На фоне общепринятой комплексной терапии у больных происходило усугубление депрессии Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы, нарастала напряженность гуморального звена иммунитета.

По данным фибробронхоскопии на фоне применения ронколейкина также наблюдались почти двукратное снижение содержания нейтрофилов в лаважной жидкости (p<0,001) и повышение содержания IgA, более выра-

женное в группе с сочетанным введением ронколейкина [(0,31±0,12) г/л во II группе против (0,25±0,11) г/л в I группе, p<0,05]. Вероятнее всего, при местном, в данном случае ингаляционном, введении препарата обеспечивается более высокая локальная концентрация ронколейкина и более выраженное воздействие на иммунокомпетентные клетки бронхиального дерева.

Отмеченная положительная клинико-функциональная динамика в состоянии больных основных групп позволила снизить дозу преднизолона у 93% больных стероидозависимой бронхиальной астмой с отменой препарата у 9 (30%) пациентов из I группы и у 13 (43%) больных

из II группы. Возможность полной отмены системных глюкокортикоидов ограничивалась длительностью их непрерывного применения и величиной поддерживающей дозы. Так, больные, которым не удалось отменить системные глюкокортикоиды, регулярно получали их более 11 лет и в суточной дозе не менее 15 мг в пересчете на преднизолон, а, как известно, при длительном приеме системных глюкокортикоидов в дозе 10—20 мг в сут и более развивается стойкая супрессия надпочечников [10].

В ходе исследования у пациентов I и II групп наблюдались повышение температуры до субфебрильных цифр (5 больных), временное чувство заложенности в груди (11) и сухой кашель (8). На фоне ингаляционного введения ронколейкина в дозе 500 000 МЕ у 7 человек из 10 возникли затруднение выдоха, при аускультации — свистящие хрипы по всем легочным полям, требовавшие прекращения ингаляции и 1—2-кратного использования короткодействующих бронходилататоров. У 6 пациентов из 10 при проведении спирографии было зарегистрировано снижение FEV<sub>1</sub> на 15—18% от исходного. Повторного появления бронхоспазма не наблюдалось; при проведении спирографии в динамике на следующий день отмечалось восстановление до исходных спирометрических данных. Последующее наблюдение не выявило ухудшения течения бронхиальной астмы у пациентов данной группы. При оценке иммунологических показателей у пациентов с ингаляционным введением ронколейкина через 2 нед статистически значимых отличий по сравнению с исходными данными и показателями группы сравнения выявлено не было. В связи с возникновением кратковременного бронхоспазма дальнейшее ингаляционное введение ронколейкина в дозе 500 000 МЕ было прекращено. В то же время на фоне ингаляционного применения ронколейкина в дозе 250 000 МЕ ни в одном из случаев не зарегистрировано усиления бронхообструкции. Объяснением подобной реакции на разные дозы одного и того же препарата при одинаковых условиях его введения может служить неспецифическое раздражение дыхательных путей высококонцентрированным раствором препарата.

За время амбулаторного наблюдения пациентов I и II групп в течение 9 мес после завершения терапии с использованием ронколейкина не возникло ни одного случая необходимости в госпитализации по поводу обострения бронхиальной астмы (в группе сравнения частота госпитализации — 1,9±0,4), значительно уменьшилась частота острых респираторных инфекций [в I группе — у 3 (10%) больных, во II группе — у 2 (6,7%) пациентов против 13 (44,3%) случаев в группе без применения ронколейкина]. Показатели тяжести течения стероидозависимой бронхиальной астмы (частота и выраженность приступов удушья, потребность в β<sub>2</sub>-агонистах быстрого действия, спирографические данные) пациентов основных групп стали сопоставимыми с соответствующими показателями больных группы сравнения только через 6—9 мес после завершения курса иммунотерапии.

Выраженный клинический эффект ронколейкина может объясняться восстановлением баланса между Th1- и Th2-зависимым иммунным ответом. На стимуляцию Th1-иммунного ответа указывают повышение функциональной активности Т-лимфоцитов, усиление экспрессии рецепторов к ИЛ-2 и снижение напряженности гуморального звена иммунитета. Кроме того, терапия ронколейкином, восстанавливая исходно угнетенное клеточное звено иммунитета, при необходимости в

комбинации с антимикробными препаратами приводит к элиминации инфекционных возбудителей и повышает противoinфекционную защиту организма и соответственно способствует уменьшению частоты возникновения острых респираторных инфекций. Эффективность ронколейкина может быть связана и со стимуляцией противовирусного иммунитета, что выразилось в повышении уровня CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов.

#### Выводы

1. Стероидозависимая бронхиальная астма характеризуется неконтролируемым течением с ежедневными симптомами астмы, частыми обострениями, низкими показателями функции внешнего дыхания и качества жизни, угнетением Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы на фоне усиления гуморального иммунитета, что диктует необходимость применения в комплексном лечении данных больных иммунокорригирующих препаратов.

2. На фоне общепринятой терапии стероидозависимой бронхиальной астмы отмечается усугубление иммунных нарушений, что создает условия для персистенции патогенных микроорганизмов и возникновения обострения заболевания. Иммунокорригирующая терапия стероидозависимой бронхиальной астмы ронколейкином в дозе 500 000 МЕ внутривенно/подкожно и 250 000 МЕ ингаляционно через небулайзер в сочетании с внутривенным/подкожным введением 250 000 МЕ препарата сопровождается положительным клиническим эффектом, нормализацией «скоростных» показателей функции внешнего дыхания, повышением качества жизни, что позволяет снизить дозу системных глюкокортикоидов, а также уменьшает частоту возникновения острых респираторных заболеваний.

3. Снижение дозы внутривенно (затем подкожно) вводимого ронколейкина до 250 000 МЕ и дополнительное введение 250 000 МЕ препарата ингаляционно через небулайзер сопровождается более выраженной положительной динамикой местного иммунитета (по данным sIgA)

4. Ингаляционное применение ронколейкина в дозе 500 000 МЕ у больных стероидозависимой бронхиальной астмой вызывает кратковременный бронхоспазм и не рекомендуется для применения. Другие использованные в нашей работе дозы и пути введения препарата не вызвали побочных реакций и отрицательных изменений в лабораторно-инструментальных показателях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2007 г.) / под ред. А.Г. Чучалина.—М.: Издат. дом «Атмосфера», 2008.—108 с.
2. Каминский, Л.С. Медицинская и демографическая статистика / Л.С. Каминский.—М.: Статистика, 1974.—С.27—99.
3. Карзакова, Л.М. Изучение иммунного статуса населения, проживающего в промышленно-населенной зоне Чувашии / Л.М. Карзакова, Н.Н. Ванькина [и др.] // Иммунодефицитные состояния в клинике внутренних болезней: тез. докл. науч.-практ. конф., Чебоксары.—Чебоксары, 1999.—С.38.
4. Малышева, Н.Н. Иммунная защита при гормонально зависимой бронхиальной астме / Н.Н. Малышева, Р.Ш. Валиев, З.М. Нехорошкова [и др.] // Проблемы туберкулеза.—2000.—№ 2.—С.40—42.
5. Медуницин, Н.В. Цитокины и аллергия, опосредованная IgE / Н.В. Медуницин // Иммунология.—1993.—№ 5.—С.11—13.
6. Потапнев, М.П. Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии при бронхиальной астме / М.П. Потапнев, Д.В. Печковский // Пульмонология.—1997.—№ 3.—С.74—79.

7. Справочник по иммунотерапии для практического врача / под ред. А.С. Симбирцева.—СПб.: Диалог, 2002.—480 с.
8. Хаитов, Р.М. Аллергология и иммунология / Р.М. Хаитов, Р.И. Ильина.—М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.—656 с.
9. Хаитов, Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология.—2003.—№3.—С.196—202.
10. Чучалин, А.Г. Кортикозависимая форма бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин, Б.И. Шмушкович, Д.Э. Мавраев // Терапевт. архив.—1984.—№ 3.—С.142—150.
11. *Boym, A.* Separation of leucocytes from blood and bone marrow / A. Boym // Scand. J. Clin. Lab. Invest.—1968.—№ 2, suppl. 87.—P.77—82.
12. *Barnes, P.J.* Difficult asthma / P.J.Barnes, A.J.Woolcock // Eur. Respir. J.—1998.—№. 12.—P.1209—1218.
13. *Romagnani, S.* Human Th1 and Th2 subsets doubt no more / S.Romagnani // Immunol. today.—1991.—Vol. 12, № 8.—P.256—257.
14. *Juniper, E.F.* Quality-of-life considerations in the treatment of asthma / E.F.Juniper // PharmacoEconomics.—1995.—№ 8.—P.123—138.