

Катамнестическая оценка применения рекомбинантного интерлейкина-2 у детей с atopической бронхиальной астмой

Н.Г. Султанова

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

В статье представлены результаты клинко-функционального исследования, проведенного с целью изучения эффективности иммунотерапии atopической бронхиальной астмы у детей рекомбинантным интерлейкином-2 (ИЛ-2). В исследовании принимали участие 24 ребенка в возрасте 3–17 лет с atopической бронхиальной астмой различной степени тяжести. Детям с пониженной функцией иммунной системы назначали ИЛ-2. Показано, что применение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексном лечении atopической бронхиальной астмы привело к более быстрой положительной динамике клинических симптомов заболевания и к нормализации основных флоуметрических показателей, сохраняющихся на протяжении длительного периода времени.

Ключевые слова: дети, atopическая бронхиальная астма, рекомбинантный интерлейкин-2, катамнез.

Аллергические заболевания становятся достаточно серьезной проблемой человечества, поскольку количество больных с аллергопатологией неизменно увеличивается во всем мире. Общеизвестно, что в большинстве индустриально развитых стран три основные формы аллергических заболеваний – бронхиальная астма, аллергический ринит и atopический дерматит изолированно или в различных сочетаниях поражают до 25% населения [1, 2].

Новая концепция патогенеза бронхиальной астмы, основанная на аллергическом воспалении дыхательных путей и связанной с ним гиперреактивности бронхов, предопределила совершенно иную стратегию в терапии. Традиционно терапия бронхиальной астмы связана в основном с проведением базисной противовоспалительной терапии, которая направлена на подавление аллергического воспаления в слизистых оболочках бронхов. Наиболее перспективным в лечении аллергических болезней являются методы лечения, которые способствовали бы устранению нарушений в системе Th1- и Th2-иммунного ответа в пользу активации Th1. Одним из таких методов является иммунофармакотерапия [3, 5].

Рекомбинантный интерлейкин-2 (ИЛ-2) – один из наиболее современных иммуномодуляторов. Рекомбинантные цитокины – интерфероны, интерлейкины, ростовые и колониестимулирующие факторы – достаточно широко применяют в комплексе с этиотропными лекарственными препаратами в качестве средств иммунотерапии при различных патологических состояниях, которые сопровождаются иммунной недостаточностью [7, 9, 11, 12]. Рекомбинантный ИЛ-2 повышает функциональный ответ Т-лимфоцитов, действующих при определенных состояниях как координаторы специфического иммунитета, а также стимулирует образование Т- и В-лимфоцитов и увеличивает производство цитокинов. Эти характеристики позволяют считать данный препарат иммуномодулятором, воздействующим одновременно на несколько звеньев иммунного ответа [13, 14].

Цель исследования: оценка терапевтической эффективности рекомбинантного ИЛ-2 в качестве иммуностимулирующего средства в комплексном лечении atopической бронхиальной астмы у детей при наблюдении в катамнезе.

Основанием для проведения терапии рекомбинантным ИЛ-2 послужили факты высокой актуальности иммунодефицита при atopической бронхиальной астме в сочетании с практическим отсутствием компонента иммунотропной поддержки в имеющихся лечебных стандартах [8, 10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 24 детей с atopической бронхиальной астмой в возрасте от 3 до 17 лет.

Обследование детей включало:

- сбор подробного анамнеза с оценкой родословной;
- анализ истории развития заболевания с заполнением специально разработанной анкеты, куда вносятся данные семейного (наличие бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний, их начало и степень тяжести в семье) и возможного неблагоприятного воздействия окружающей среды с учетом фактора пассивного курения в семье;
- клинический осмотр ребенка;
- оценка показателей функции внешнего дыхания.

Установление диагноза проводили по классификации бронхиальной астмы согласно документу «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» [6]. Степень тяжести заболевания оценивали по клиническим проявлениям, частоте дневных и ночных приступов, по их влиянию на физическую активность, по показателям функции внешнего дыхания, состоянию ребенка в период между приступами. В исследование вошли дети со среднетяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой. Длительность течения заболевания составила в среднем $3,7 \pm 1,3$ года.

Иммунотерапию рекомбинантным ИЛ-2 в комбинации со стандартной противовоспалительной терапией получали 13 больных со среднетяжелой и 11 пациентов с тяжелой персистирующей atopической бронхиальной астмой (основная группа). Остальным больным ($n=12$) проводили только базисную терапию (группа сравнения).

Всем пациентам на фоне базисной противовоспалительной терапии, назначали рекомбинантный ИЛ-2 в форме инъекций по следующей схеме: дети до 5 лет – по 250 000 ед. подкожно с интервалом 48 ч трехкратно; старше 5 лет – по 500 000 ед. по той же схеме.

Оценку эффективности лечения в обеих группах проводили на основании сравнительного анализа основных клинических симптомов заболевания по балльной системе и в соответствии с положительной динамикой основных клинко-функциональных диагностических критериев. Клиническими критериями эффективности проводимого лечения являлись уменьшение частоты дневных и ночных приступов бронхиальной астмы, а также потребности в β_2 -агонистах короткого действия.

Результаты, полученные в процессе исследования, обрабатывали методом математической статистики при помощи компьютерного пакета обработки данных «STATISTICA 6,0» для работы в среде Windows [4]. Проверку гипотез о равенстве двух средних производили с использованием непараметрических (с вычислением парного критерия Вилкоксона и U-теста Манна–Уитни) методов статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Путем простой рандомизации все обследованные были разделены на две группы:

- основная группа (n=24) – больные получали рекомбинантный ИЛ-2;
- группа сравнения (n=12) – пациенты, не получавшие рекомбинантный ИЛ-2.

Анализ полученных результатов показал, что под влиянием проводимой терапии у больных основной группы, получавших в комплексном лечении рекомбинантный ИЛ-2, происходила более быстрая положительная динамика клинических проявлений бронхиальной астмы, по сравнению с больными группы сравнения, находящимися на базисном лечении. При этом у больных основной группы отмечали более выраженное уменьшение частоты как дневных, так и ночных приступов бронхиальной астмы к концу курса лечения.

В группе больных среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, получавших в комплексном лечении рекомбинантный ИЛ-2, частота дневных приступов удушья уменьшилась у 43% и 38% детей соответственно, ночных приступов – у 37% и 31% соответственно, а у 56% детей со среднетяжелой и 40% с тяжелой бронхиальной астмой снизилась потребность в β_2 -агонистах короткого действия.

Среди пациентов группы сравнения количество дневных приступов удушья снизилось у 28% и 22% детей соответственно, количество ночных приступов – у 26% и 19% соответственно, а потребность в β_2 -агонистах короткого действия – в 43% и 28% случаев среди больных среднетяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой (рис. 1 и 2).

Была проведена катамнестическая оценка влияния терапии рекомбинантным ИЛ-2 на длительность межприступного периода у обследованных больных в отдаленный период. Результаты лечения оценивали на протяжении 24 нед от момента последней госпитализации (таблица).

До начала настоящего лечения длительность межприступного периода заболевания в обеих группах больных была сравнима и составила в среднем 3,6 нед. После проведения данного исследования отдаленные результаты лечения были следующими. Так, у больных группы сравнения, базисная противовоспалительная терапия незначительно влияла на длительность межприступного периода (3,6 нед до настоящего лечения против 5,1 нед после настоящего лечения; $p>0,05$). Наряду с этим, в основной группе больных, получавших комбинированное лечение, отмечали статистически достоверное удлинение межприступного периода в среднем до 18,0 нед ($p<0,05$).

Анализ клинической эффективности проводимой терапии показал, что в основной группе больных, получавших базисное лечение в комбинации с Ронколейкином, итоговый результат лечения был оценен как:

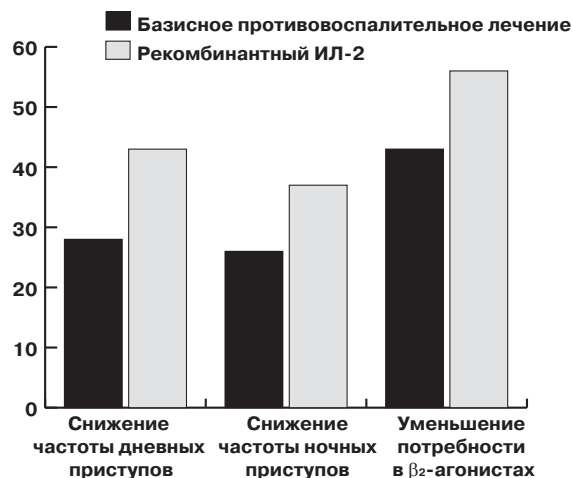


Рис. 1. Клиническая эффективность лечения среднетяжелой atopической бронхиальной астмы

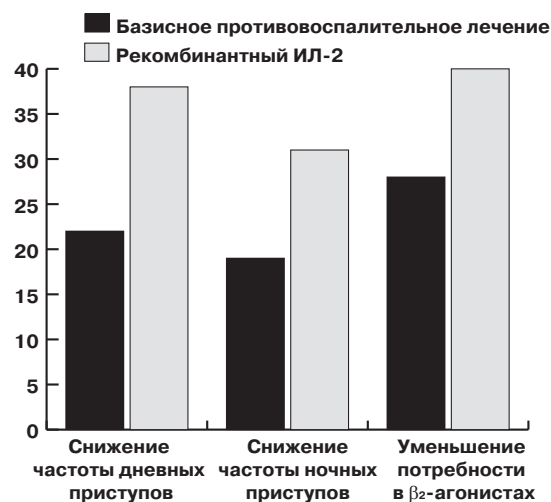


Рис. 2. Клиническая эффективность лечения тяжелой atopической бронхиальной астмы

– «очень хороший» – у 14 (70,5%) больных (отсутствие приступов бронхиальной астмы);

– «хороший» – у 10 (29,5%) пациентов (снижение ситуационной потребности в β_2 -агонистах короткого действия).

У больных основной группы регистрировали снижение ситуационной потребности в β_2 -агонистах короткого действия, сохраняющееся на протяжении всего периода наблюдения. При этом состояние выраженной клинической ремиссии в этой группе пациентов наблюдали на протяжении более 18 нед.

У 7 (77,3%) больных группы сравнения, находившихся на стандартной терапии, результаты лечения оценивались как «удовлетворительные» (ситуационная потребность в

Влияние различных схем лечения на изменение длительности межприступного периода, нед

Схема терапии	Результаты до настоящего лечения	Отдаленные результаты настоящего лечения
Базисная терапия + рекомбинантный ИЛ-2	3,6 (3,5-3,7)	18,0 (16,9-19,2)*#
Базисная терапия	3,6 (3,5-3,7)	5,1 (4,9-5,5)

Примечания: * – различия достоверны ($p<0,05$) по отношению к результатам до настоящего лечения;

– различия достоверны ($p<0,05$) по отношению к группе сравнения.

β_2 -агонистах сохраняется), а у 5 (22,7%) детей – «без изменений» (наличие дневных и ночных приступов бронхиальной астмы).

При анализе показателей функции внешнего дыхания было установлено, что терапия атопической бронхиальной астмы у детей с включением рекомбинантного ИЛ-2 приводила к улучшению флюометрических результатов. Динамические показатели функции внешнего дыхания у больных, получавших рекомбинантный ИЛ-2, изменялись однонаправленно, достоверно возрастая к 6-й неделе лечения и сохраняясь на достигнутом уровне в течение следующих недель после отмены препарата.

Так, в основной группе больных показатель объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), составивший в начале исследования в среднем 64,8±7,5% от должного уровня, увеличился к 12-й неделе наблюдения до

80,7±6,1% при среднетяжелой и 76,4±4,7% при тяжелой бронхиальной астме. Показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – с 77,8±7,3% до 94,8±6,1% и 91,5±4,6% соответственно при среднетяжелой и тяжелой степени заболевания, что свидетельствует об улучшении жизненной емкости легких.

ВЫВОДЫ

Таким образом, использование в комплексном лечении бронхиальной астмы у детей рекомбинантный иммуномодулятор интерлейкина-2 оказывает положительное влияние на клинические и функциональные проявления заболевания, по выраженности эффекта превосходит стандартную базисную терапию, а также улучшает контроль над течением аллергического заболевания и повышает качество жизни ребенка.

Follow-up evaluation of recombinant interleukin-2 in children with atopic asthma N.G. Sultanova

The article shows the results of clinical and functional research conducted to study the effectiveness of immunotherapy of atopic asthma in children recombinant interleukin-2. The study involved 24 children aged 3–17 years, patients with atopic asthma of varying severity. Children with decreased function of the immune system administered recombinant interleukin-2. It is shown that the use of recombinant interleukin-2 in treatment of atopic asthma has led to a more rapid positive dynamics of clinical symptoms and to normalize floumetricheskikh main indicators continuing for a long time.

Key words: children, atopic asthma, recombinant interleukin-2, catamnesis.

Катамнестичне оцінювання застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 у дітей з атопічною бронхіальною астмою Н.Г. Султанова

У статті наведені результати клініко-функціонального дослідження, проведеного з метою вивчення ефективності імунотерапії атопічної бронхіальної астми у дітей рекомбінантним інтерлейкіном-2 (ІЛ-2). У дослідженні брали участь 24 дитини віком 3–17 років з атопічною бронхіальною астмою різного ступеня тяжкості. Дітям зі зниженою функцією імунної системи призначали ІЛ-2. Показано, що застосування рекомбінантного ІЛ-2 у комплексному лікуванні атопічної бронхіальної астми сприяло більш швидкій позитивній динаміці клінічних симптомів захворювання і нормалізації основних флюометричних показників, що зберігаються протягом тривалого часу.

Ключові слова: діти, атопічна бронхіальна астма, рекомбінантний інтерлейкін-2, катамнез.

Сведения об авторе

Султанова Наиля Гасан кызы – Кафедра детских болезней II Азербайджанского Медицинского университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку Бакиханова, 23; тел.: (+99412) 597-38-98

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд., испр. и доп. – Москва: Оригинал-макет, 2012. – 182 с.
2. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А. и др. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей. Иммунология, аллергология, инфектология. – 2006; 1: 26–35.
3. Содержание регуляторных Т-клеток в периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой / Е.Э. Кремер, Н.А. Кирилова, Н.В. Теплова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 21–25.
4. Боровиков В.П. Популярное введение в программу STATISTICA, Компьютер Пресс, 1998.
5. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ларькова И.А., Седова М.С. Методы оптимизации иммунотерапии детей с аллергией // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 3. – С. 123–124.
6. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2006 г. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: «Атмосфера», 2007. – 104 с.
7. 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.
8. Курманова Г.М., Рамазанова Ш.Х., Мажитова З.Х. Опыт применения Ронколейкина у детей, больных брон-

- хальной астмой в приступный период. // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3–4. – С. 233.
9. 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.
10. Курбачева О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О.М. Курбачева, К.С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–24.
11. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Кладова О.В., Бевза С.Л. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто бо-
- леющих детей // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 27–33.
12. Cytokine pathways in allergic disease / С.М. Williams, S. Rahman, C. Hubeau [et al.] // Toxicol Pathol. – 2012. – Vol. 40. – P. 205–215.
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, 512.
14. Ganesh B.B. IL-1b promotes TGFb1 and IL-2 dependent Foxp3 expression in regulatory T cells / B.B. Ganesh, P. Bhattacharya, A. Gopisetty // PloS One. – 2011. – Vol. 6, № 7. – P. 219.

Статья поступила в редакцию 14.06.17