

УДК 616-248

Т.А. НИКОНОРОВА, Г.Г. МУСАЛИМОВА, В.Н. САПЁРОВ

ПРИМЕНЕНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СТЕРОИДОЗАВИСИМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ключевые слова: стероидозависимая бронхиальная астма, иммунные нарушения, рекомбинантный интерлейкин-2 человека (ронколейкин), иммунокоррекция.

В ходе исследования у больных стероидозависимой бронхиальной астмой выявлены угнетение Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета и компенсаторная активация гуморального иммунитета. Комплексная терапия с применением внутривенного и сочетания внутривенного и ингаляционного введения ронколейкина приводила к нормализации иммунных нарушений и сопровождалась выраженным клиническим эффектом.

**T.A. NIKONOROVA, G.G. MUSALIMOVA, V.N. SAPEROV
THE APPLICATION OF RONCOLEUKIN IN COMPLEX TREATMENT
OF STEROID-DEPENDENT BRONCHIAL ASTHMA**

Key words: steroid-dependent bronchial asthma, immune disorders, recombinant human interleukin-2 (Roncoleukin), immunotherapy (correction of immune disorders).

As a consequence of our investigation the patients with steroid-dependent bronchial asthma were revealed to have T-cell immunity and phagocytic depression and compensatory activation of humoral immunity. The complex treatment with the intravenous usage and combination of intravenous and inhalation usage of Roncoleukin led to the normalization of the immune disorders and was correlated with a distinct clinical effect.

Цель исследования – оценка клинико-иммунологической эффективности и безопасности различных способов применения ронколейкина (ООО «Биотех», Санкт-Петербург) в комплексном лечении стероидозависимой бронхиальной астмы.

Под наблюдением находилось 100 пациентов (30 мужчин и 70 женщин) в возрасте $54,6 \pm 9,3$ года (здесь и далее $M \pm SD$), страдающих астмой в течение $12,9 \pm 6,9$ года и принимающих преднизолон в течение $8,27 \pm 5,2$ года в поддерживающей дозе 15-25 мг в сутки и ингаляционные глюкокортикостероиды в дозе 1500-2000 мкг в сутки в пересчете на бекламетазона дипропионат. Пациенты были распределены 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 группа пациентов (30 человек) получала ронколейкин по 250 000 МЕ внутривенно капельно и 250 000 МЕ ингаляционно через небулайзер 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 6 раз через каждые 14 дней; IV группу составили 30 больных без применения ронколейкина (группа сравнения). Всем больным до начала терапии, после завершения лечебного курса (через 2 недели) и окончания профилактического курса лечения (спустя 3 месяца) проводились общеклинические анализы, исследование мокроты, спирография, оценка качества жизни с использованием специфического «Вопросника качества жизни у больных с бронхиальной астмой», оценка иммунного статуса с определением основных показателей клеточного и гуморального иммунитета, а

также натуральных киллеров (CD16⁺), рецепторов к интерлейкину-2 (CD25⁺) и рецепторов апоптоза (CD95⁺).

Результаты исследования. У всех пациентов бронхиальная астма (БА) характеризовалась неконтролируемым течением с высокой частотой дневных (6,2±2,1 раза в сутки) и ночных (2,5±1,3 раза в сутки) приступов удушья, обуславливающих высокую потребность в β₂-агонистах (8,2±2,4 раза), низкими показателями функции внешнего дыхания (VC = 61,9±18,2%, FEV₁ = 49,5±16,1%, PEF = 33,8±14,7%, MMEF₂₅₋₇₅ = 26,7±2,1%) и качества жизни (1,96±0,51 балла при максимально возможных 7 баллах) (*p* < 0,05). Изменения в иммунном статусе (табл. 1) характеризовались снижением количества CD3⁺-, CD4⁺-, относительного содержания CD8⁺-лимфоцитов, депрессией иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺), усилением экспрессии рецепторов к апоптозу (CD95⁺) и снижением уровня HLA-DR⁺-клеток (*p* < 0,001), повышением концентрации IgM, IgG, IgE, IgA и уровня ЦИК (*p* < 0,001), относительного числа CD20⁺-лимфоцитов, снижением фагоцитарного индекса (*p* < 0,001) и фагоцитарного числа (*p* < 0,01).

Таблица 1

Показатели иммунного статуса больных стероидозависимой бронхиальной астмой

Показатели		Среднепопуляционные значения <i>M ± SD (n = 40)</i>	Стероидозависимая бронхиальная астма, <i>M ± SD (n = 100)</i>	Достоверность различий <i>p</i> <
CD3 ⁺ -лимфоциты	%	62,6±5,2	50,96±13,17	0,001
	10 ⁹ /л	1,33±0,67	0,96±0,54	0,01
CD4 ⁺ -лимфоциты	%	40,5±7,7	26,78±10,31	0,001
	10 ⁹ /л	0,81±0,41	0,49±0,28	0,001
CD8 ⁺ -лимфоциты	%	24,5±5,6	22,0±8,48	0,05
	10 ⁹ /л	0,51±0,28	0,41±0,26	NS
CD4 ⁺ /CD8 ⁺		1,77±0,69	1,37±0,53	0,01
CD16 ⁺ -лимфоциты	%	17,7±8,2	15,71±7,6	NS
	10 ⁹ /л	0,35±0,23	0,29±0,18	NS
CD25 ⁺ -лимфоциты	%	5,0±1,6	4,7±3,2	NS
	10 ⁹ /л	0,096±0,06	0,098±0,09	NS
CD20 ⁺ -лимфоциты	%	12,6±5,8	16,17±5,8	0,01
	10 ⁹ /л	0,26±0,17	0,28±0,12	NS
HLA-DR ⁺	%	21,9±6,1	7,45±3,8	0,001
	10 ⁹ /л	0,43±0,16	0,14±0,08	0,001
IgM, г/л		1,11±0,43	2,18±1,04	0,001
IgG, г/л		13,5±4,1	17,88±7,85	0,001
IgA, г/л		2,7±1,0	3,8±2,4	0,001
IgE, 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, у.е.		14,1±8,9	62,24±37,1	0,001

Включение ронколейкина в комплексную терапию стероидозависимой БА пациентов I и II групп приводило к повышению количества CD3⁺-лимфоцитов и практически всех субпопуляций Т-клеток, кроме CD95⁺-лимфоцитов; снижению уровней IgA, IgE, ЦИК и относительного содержания CD20⁺-лимфоцитов, а также почти двукратному увеличению фагоцитарного индекса (табл. 2).

Таблица 2

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

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

Примечание. В числителе – исходные показатели, в знаменателе – через 4 месяца; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с исходными показателями.

Кроме того, на фоне терапии ронколейкином уменьшились частота дневных приступов до 2-3 раза в неделю, ночных приступов астмы – до 1-2 раз в неделю, суточная потребность в β_2 -агонистах быстрого действия сократилось до 2-3 ингаляций в сутки. Параллельно наблюдались прирост показателей функции внешне-

го дыхания: FEV₁ – на 32,3-36,8%, PEF – на 28,6-34,7%, MMEF₂₅₋₇₅ – на 22,7-28,1%, FVC – на 32,5-36,2%, а также повышение качества жизни на 1,7 и 1,6 балла в I и II группах, соответственно, против 0,1 балла в группе сравнения ($p < 0,05$). Отмеченная положительная клинико-функциональная динамика в состоянии больных I и II 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. В группе сравнения на фоне стандартной терапии вышеперечисленных позитивных тенденций не обнаружилось.

III группа (10 человек) в связи с кратковременным снижением ОФВ₁ на 15-18% после ингаляций ронколейкина и отсутствием эффекта и значимых отличий от группы сравнения через 1 месяц от начала лечения была исключена из исследования.

У пациентов I и II групп в ходе исследования регистрировались повышение температуры до субфебрильных цифр (5 пациентов), временное чувство заложенности в груди (11 пациентов) и сухой кашель (8 пациентов). Введение ронколейкина не сопровождалось аллергическими реакциями и отрицательными изменениями лабораторно-инструментальными показателей.

Таким образом, иммунокорригирующая терапия стероидозависимой бронхиальной астмы ронколейкином внутривенно/подкожно в дозе 500 000 МЕ и в дозе 250 000 МЕ ингаляционно через небулайзер в сочетании внутривенным/подкожным введением препарата в дозе 250 000 МЕ сопровождается положительным клиническим эффектом, нормализацией «скоростных» показателей функции внешнего дыхания, повышением качества жизни, что позволяет снизить дозу системных глюкокортикостероидов.

Литература

1. Карзакова Л.М., Ванькина Н.Н., Борисова Л.В., Мучукова О.М., Андреева И.И. Изучение иммунного статуса населения, проживающего в промышленно населенной зоне Чувашии // Иммунодефицитные состояния в клинике внутренних болезней: тез. докл. науч.-практ. конф. Чебоксары, 1999. С. 38.
2. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / под ред. А.В. Караулова. М.: Медицинское информационное агентство, 2002. 651 с.
3. Курманова Г.М., Рамазанова Ш.Х., Мажитова З.Х. Опыт применения Ронколейкина у детей, больных бронхиальной астмой в приступный период // Медицинская иммунология. 2003. № 3 (3-4). С. 223.
4. Juniper E.F., Guyatt G.H., Ferrie P.J. et al. Measuring quality of life of in asthma // Am. Rev. Respir. Dis. 1993. Т. 147. P 832-838.

НИКОНОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА – рентгенолог, Городская больница скорой медицинской помощи, Россия, Чебоксары (tatyana301179@yahoo.com).

NIKONOROVA TATYANA ALEXEEVNA – radiologist, City's Emergency Aid Hospital, Russia, Cheboksary.

МУСАЛИМОВА ГУЛЬСИНА ГАБДУЛЛОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (musalimova@inbox.ru).

MUSALIMOVA GULSINA GABDULLOVNA – candidate of medical sciences, assistant professor of Faculty Therapy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

САПЕРОВ ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары.

SAPEROV VLADIMIR NIKOLAEVICH – doctor of medical sciences, professor, head of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
