

ность клинических проявлений ВЖК, применение нейровизуализационных методов по клиническим показаниям ведут к поздней диагностике ВЖК у новорожденных, что сказывается на конечных результатах лечения.

#### Библиографический список

1. Барашнев Ю.В. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001. 638 с.
2. Марущенко Л.П. Алгоритм обследования детей с гидроцефалией обусловленной перинатальными повреждениями головного мозга // III съезд нейрохирургов России: Сб. науч. тр. СПб., 2002. С. 507-508.
3. Phase 1 trial of prevention of hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in newborn infants by Drainage, Irrigation and Fibrinolytic Therapy / A. Whitelaw, I. Pople, S. Cherian [et al.] // Pediatrics. 2003. № 111 (4). P. 759-765.
4. Intraventricular hemorrhage: past, present and future, focusing on classification, pathogenesis and prevention / G. Tortorolo, R. Luciano, P. Papacci [et al.] // Childs nerv. syst. 1999. № 15. P. 652-661.
5. Шабалов Н.П. Перинатальная невропатология. М.: Мед-пресс-инфо, 2006. 607 с.

6. Outcome, cost analysis, and long-term follow-up in preterm infants with massive grade IV germinal matrix hemorrhage and progressive hydrocephalus / H.J. Pikus, M.L. Levy, W. Gans [et al.] // Neurosurgery. 1997. Vol. 40 (5). P. 983-988.

7. Ventriculoperitoneal shunts in low birth weight infants with intracranial hemorrhage: neurodevelopmental outcome / B.R. Boynton, C.A. Boynton, T.A. Merritt [et al.] // Neurosurgery. 1986. Vol. 18, № 2. P. 141-145.

8. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. W.B. Saunders Company; Philadelphia; London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokyo, 2001. 912 p.

9. Ультрасонография в нейрорепедиатрии (новые возможности и перспективы) / А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, Н.В. Андрущенко [и др.]. СПб., 1997. 160 с.

10. Панкратова И.В. Внутривentricular кровоизлияния у новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. 23 с.

11. Щугарёва Л.М. Синдром угнетения сознания у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002. 23 с.

12. Зиненко Д.Ю., Мытников А.М., Ермолаев Т.П. Лечение недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2004. № 3. С. 39-45.

УДК616.228-053.2:615.37

Оригинальная статья

### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СИСТЕМНОГО И МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РОНКОЛЕЙКИНОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

*Н.Г. Султанова – Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, доцент кафедры детских болезней II, член Азербайджанского научного общества аллергологов, иммунологов и реабилитологов, кандидат медицинских наук.*

#### COMPARATIVE STUDY OF INFLUENCE OF SYSTEM AND LOCAL TREATMENT BY RONKOLEYKIN ON INDICATORS OF IMMUNE STATUS OF CHILDREN WITH ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

*N.G. Sultanova – Azerbaijan Medical University, Baku city, Department of Children Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления – 05.05.2010 г.

Дата принятия в печать – 16.09.2010 г.

**Султанова Н.Г.** Сравнительное изучение влияния системного и местного лечения Ронколейкином на показатели иммунного статуса детей с атопической бронхиальной астмой // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. Т. 6, № 3. С. 663–666.

В статье приведены результаты изучения сравнительного влияния системного и местного лечения Ронколейкином на показатели иммунного статуса у 33 детей со среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой.

В результате проведенных исследований установлено, что терапия Ронколейкином как в форме инъекций, так и в форме аэрозоля, вводимого на фоне проведения базисного противовоспалительного лечения атопической бронхиальной астмы, обеспечивает положительную динамику показателей как иммунного, так и цитокинового статуса. Полученные результаты указывают на необходимость использования Ронколейкина в комплексной терапии детей, больных атопической бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, нейропептиды, цитокины.

**Sultanova N.G.** Comparative study of influence of system and local treatment by Ronkoleykin on indicators of immune status of children with atopic bronchial asthma // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010. Vol. 6, № 3. P. 663–666.

In the article the results of study of comparative influence of system and local treatment by Ronkoleykin on indicators of immune status at 33 children with medium severe bronchial asthma are listed.

As a result of fulfilled research it was established that therapy by Ronkoleykin both in the form of injections, and in the form of an aerosol, introduced on a background of basic inflammatory treatment of atopic bronchial asthma, provided positive dynamics of immune and cytokine status. The received results specify the necessity of Ronkoleykin use for complex therapy of children with atopic bronchial asthma.

**Key words:** bronchial asthma, children, neuropeptides, cytokines.

**Введение.** Бронхиальная астма – тяжелое хроническое заболевание, лидер среди аллергических болезней в последние три десятилетия [1]. Согласно литературным данным, постоянно растет число лиц, страдающих от этой патологии, и повышается удель-

ный вес тяжелых и осложненных форм бронхиальной астмы [2, 3].

В патогенезе развития атопической бронхиальной астмы ведущее место отводится Th2 типу иммунного ответа. Th1 и Th2 представляют собой альтернативные состояния экспрессии генов и функции CD4 T-лимфоцитов. Th1 и Th2-зависимые иммунологические реакции взаимно подавляют друг друга на всех уровнях развития иммунного ответа [1, 4]. Исследования возможности фармакологического воз-

**Ответственный автор** – Султанова Наила Гасан кызы.  
Аз. 1078, Азербайджан, Баку, ул. Бакиханов, 23.  
Тел.: +994502223646.  
E-mail: naila\_sultanova@hotmail.com

действия на подавление *Th2* иммунологических реакций в лечении atopических заболеваний являются одним из перспективных современных направлений в иммунологии [4].

Ронколейкин – рекомбинантный ИЛ-2 – лекарственный препарат, получаемый из клеток-продуцентов рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей, в генетический аппарат которых встроены ген человеческого ИЛ-2 [5, 6]. Действие Ронколейкина позволяет восстанавливать баланс между *Th1* и *Th2* типами иммунного ответа. В условиях превалирования *Th2*-зависимого иммунного ответа введение экзогенного рекомбинантного ИЛ-2 способно выровнять баланс между типами иммунного ответа и способствовать уменьшению клинических проявлений atopических заболеваний [7].

Целью данного исследования явилось определение клинико-иммунологической эффективности лечения детей со среднетяжелым течением atopической бронхиальной астмы в условиях введения в современную комплексную терапию системного и местного (аэрозольная терапия) применения Ронколейкина.

**Методы.** В связи с поставленной целью исследования нами были обследованы 33 ребенка в возрасте от трех до 17 лет, страдающих среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой в стадии обострения. Обследование пациентов и клинико-лабораторное исследование проводились на базе иммунологического отделения детской клинической больницы № 6 г. Баку и кафедры детских болезней II Азербайджанского медицинского университета. Диагноз бронхиальной астмы ставили в соответствии с критериями GINA (2006).

Все больные были разделены на две группы согласно способу введения Ронколейкина, который применялся в схемах комплексного лечения на фоне традиционной базисной противовоспалительной и бронхолитической терапии. Больные первой группы (15 человек) на фоне базисной терапии дополнительно получали Ронколейкин ингаляционно через небулайзер: дети до 5 лет – по 250 000 ед. с интервалом 48 часов четырехкратно; старше 5 лет – по 500 000 ед. по той же схеме. Больные второй группы (18 человек), помимо базисной терапии, получали Ронколейкин в инъекциях по следующей схеме: дети до 5 лет – по 250 000 ед. подкожно с интервалом 48 часов трехкратно; старше 5 лет – по 500 000 ед. по той же схеме.

Параметры иммунного статуса включали определение показателей клеточного звена иммунитета ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD56^+$ ,  $CD19^+$ -лимфоциты) с использованием моноклональных антител («Becton Dickinson», США). Идентификацию мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток периферической крови проводили методом проточной цитометрии на проточном цитометре «Epics XL» («Beckman Coulter», Франция) с применением автоматического программного обеспечения. Для обработки результатов использовали программу CellQuest («Becton Dickinson», США), используя параметры прямого (FSC), бокового (SSC) светорассеяния.

Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12,  $TNF\alpha$ , IgA, IgM, IgG и IgE в сыворотке крови наблюдаемых больных с использованием коммерческих тест-систем, согласно прилагаемой к ним инструкции («Biosource», США). Учет результатов ИФА проводили на планшетном фотометре «Multiscan plus» (Labsystems, Финляндия).

Результаты, полученные в процессе исследования, обрабатывались методом математической статистики при помощи компьютерного пакета обработки данных «STATISTICA 6,0» для работы в среде Windows [8]. Результаты исследования представлены в виде средней арифметической, средней ошибки средней арифметической и пределов колебаний (максимальное и минимальное значение). Достоверность изменений показателей по сравнению с нормой определяли при помощи парного критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При иммунологическом исследовании у наблюдаемых детей отмечались выраженные дисфункциональные иммунологические нарушения, характеризующиеся снижением относительного содержания  $CD3^+$ -лимфоцитов по отношению к контролю ( $p < 0,01$ ) на 32,4%,  $CD4^+$ -лимфоцитов – на 36,1%,  $CD8^+$ -лимфоцитов – на 26,7%,  $CD16^+/56^+$ -лимфоцитов – на 25,2%. При этом соотношение  $CD4^+/CD8^+$  снизилось на 13,0%, в то же время отмечалось увеличение процентной концентрации  $CD19^+$ -клеток – на 60,3% по отношению к контролю ( $p < 0,01$ ). Уровень общего IgE в сыворотке крови при среднетяжелом течении заболевания составил 346,6 МЕ/л (пределы колебаний – 333,5-359,7 МЕ/л), что значительно превышало средние данные в контрольной группе (213,8 МЕ/л,  $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели иммунной системы при среднетяжелой персистирующей бронхиальной астме до начала лечения

Показатель	Среднетяжелое течение АБА (n=33)	Контрольная группа (n=15)
T-лимфоциты, % $CD3^+$	42,5 (40,9-44,1)*	62,9 (54,6-71,2)
T-хелперы, % $CD4^+$	23,8 (21,9-25,7)*	37,3 (29,6-45,0)
T-супрессоры, % $CD8^+$	18,7 (11,2-26,2)*	25,5 (18,2-32,8)
ИРИ, ед. $CD4^+/CD8^+$	1,27 (1,14-1,4)*	1,46 (1,34-1,58)
T-лимфоциты/киллеры, % $CD16^+/56^+$	8,6 (6,2-11,0) *	11,5 (9,9-13,1)
B-лимфоциты, % $CD19^+$ , %	21,0 (16,5-25,5)*	13,1 (10,5-15,7)
IgE, МЕ/л	346,6 (333,5-359,7)*	213,8 (202,6-225,0)

Примечание: \* – различия достоверны по отношению к контрольной группе ( $p < 0,01$ ).

При изучении цитокинового статуса нами было установлено повышение уровня  $TNF\alpha$  в 8,0 ра ( $206,3\pm 20,8$  pg/ml против  $25,5\pm 2,5$  pg/ml в контроле,  $p<0,001$ ); ИЛ-12 в 2,1 раза ( $157,0\pm 7,1$  pg/ml против  $74,9\pm 7,2$  pg/ml в контроле,  $p<0,001$ ); ИЛ-10 в 3,1 раза ( $7,45\pm 0,39$  pg/ml против  $2,37\pm 0,35$  pg/ml в контроле,  $p<0,001$ ); ИЛ-6 в 2,0 раза ( $17,1\pm 0,35$  pg/ml против  $9,17\pm 0,35$  pg/ml в контроле,  $p<0,001$ ), а также снижение содержания ИЛ-2 в 2,7 раза ( $2,0\pm 0,23$  pg/ml против  $5,4\pm 0,41$  pg/ml в контроле,  $p<0,001$ ).

В условиях стандартной терапии atopической бронхиальной астмы с включением ингаляций Ронколейкина была выявлена сильная, адекватная активация иммунной системы. При этом при среднетяжелой персистирующей бронхиальной астме по сравнению с показателями до лечения наблюдалось возрастание относительного содержания  $CD3^+$ -лимфоцитов на 27,7%,  $CD4^+$ -лимфоцитов – на 26,4%,  $CD8^+$ -лимфоцитов – на 29,4%,  $CD16^+/56^+$ -лимфоцитов – на 16,2% ( $p<0,05$ ) (табл. 2).

Наряду с этим при среднетяжелом течении заболевания отмечалось увеличение среднего значения иммунорегуляторного индекса в 1,01 раза, а также снижение процентного содержания  $CD19^+$ -лимфоцитов – на 19,5% после лечения по отношению к показателям до лечения ( $p<0,05$ ). Уровень общего IgE в сыворотке крови после проведения аэрозольтерапии Ронколейкином при среднетяжелом течении заболевания составил 283,6 МЕ/л (пределы колебаний 262,1-304,8 МЕ/л), что было в 1,2-1,5 раза ниже первоначальных значений ( $p<0,05$ ).

У обследуемых больных atopической бронхиальной астмой среднетяжелого течения в динамике лечения отмечались следующие изменения в цитокиновом статусе: снижение в сыворотке крови уровня  $TNF\alpha$  – в 1,7 раза; ИЛ-12 – в 1,3 раза; ИЛ-10 – в 1,6 раза; ИЛ-6 – в 1,1 раза, а также повышение уровня ИЛ-2 – в 2,0 раза ( $p<0,05$ ).

Во второй группе больных предлагаемая терапия с включением инъекций Ронколейкина (табл. 2) также вела к активации лимфоидного звена иммунной системы с увеличением относительной концентрации  $CD3^+$ -лимфоцитов на 44,4%,  $CD4^+$ -лимфоцитов – на 48,7%,  $CD8^+$ -лимфоцитов – на 39,0%,  $CD16^+/56^+$ -

лимфоцитов – на 24,4% ( $p<0,05$ ). Кроме того, в этой группе больных в динамике лечения отмечалось увеличение среднего значения иммунорегуляторного индекса в 1,04 раза и снижение относительного содержания  $CD19^+$ -лимфоцитов – на 40,9% по отношению к показателям до лечения ( $p<0,05$ ). Уровень общего IgE в сыворотке крови после инъекций Ронколейкина при среднетяжелом течении заболевания составил 253,9 МЕ/л (пределы колебаний – 223,1,8 МЕ/л), что было в 1,3 раза ниже первоначальных значений ( $p<0,05$ ).

В цитокиновом статусе больных среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой на фоне инъекций Ронколейкина отмечалось аналогичное первой группе снижение уровней  $TNF\alpha$  – в 2,4 раза; ИЛ-12 – в 1,4 раза; ИЛ-10 – 1,8 раза; ИЛ-6 – в 1,3 раза, а также повышение уровня ИЛ-2 – в 2,3 раза ( $p<0,05$ ).

**Обсуждение.** В соответствии с заявленной целью исследования в ходе работы определялись закономерности изменений иммунных параметров и системы цитокинов у больных atopической бронхиальной астмой на фоне включения в схему лечения препарата Ронколейкин. Основанием для проведения терапии Ронколейкином послужили факты высокой актуальности иммунодефицита при atopической бронхиальной астме в сочетании с практическим отсутствием компонента иммунотропной поддержки в имеющихся лечебных стандартах.

**Заключение.** Таким образом, в результате проведенных исследований нами было установлено, что ингаляционный и инъекционный способы введения Ронколейкина, проводимые на фоне базисной противовоспалительной терапии, обеспечивают нормализацию показателей иммунитета у больных среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой. В условиях дальнейшего мониторинга отмечалась нормализация иммунологических параметров в группе больных со среднетяжелым течением atopической бронхиальной астмы, у которых в комплексном лечении заболевания использовали системное и местное введение Ронколейкина. Полученные результаты указывают на необходимость использования Ронколейкина в комплексной терапии детей, больных atopической бронхиальной астмой.

Таблица 2

Сравнительные показатели иммунной системы больных со среднетяжелым течением atopической бронхиальной астмы в динамике лечения Ронколейкином

Показатель	Среднетяжелое течение АБА(n=33)		
	до лечения	Ронколейкин аэрозоль (n=15)	Ронколейкин инъекции (n=18)
Т-лимфоциты, % $CD3^+$	42,5 (40,9-44,1)	54,3 (50,6-58,0) *	61,4 (58,8-64,0)*
Т-хелперы, % $CD4^+$	23,8 (21,9-25,7)	30,1 (28,2-32,0)*	35,4 (33,9-36,9)*
Т-супрессоры, % $CD8^+$	18,7 (11,2-26,2)	24,2 (21,1-27,3)*	26,0 (24,0-28,0)*
ИРИ, ед. $CD4^+/CD8^+$	1,35 (1,24-1,46)	1,37 (1,22-1,52)	1,41 (1,29-1,53)
Т-лимфоциты/киллеры, % $CD16^+/56^+$	8,6 (6,2-11,0)	10,0 (9,1-10,9)	10,7 (9,9-11,5)
В-лимфоциты, % $CD19^+$ , %	21,0 (16,5-25,5)	16,9 (15,7-18,1)*	14,9 (13,7-16,1)*
IgE, МЕ/л	343,5 (333,5-359,7)	283,6 (262,1-304,8)*	253,9 (223,1-284,7)*

Примечание: \* – различия достоверны по сравнению с показателями до лечения ( $p<0,05$ ).

**Библиографический список**

1. Баранов А.А., Балаболкин И.И. Детская аллергология. М., 2006. 687 с.
2. Аллахвердиева Л.И. Эпидемиологические исследования респираторных проявлений аллергии у детей и подростков в современных условиях // Азербайжан Тибб Журналы. 2003. № 2/3. С. 86-88.
3. Эюбова А.А., Кабулов Г.Г. Клинико-эпидемиологические особенности бронхиальной астмы у детей в различных регионах Азербайджана // Аллергология и иммунология. 2007. Т. 8, № 2. С. 191-192.
4. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей / Под. ред. акад. Р.М. Хаитова. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 624 с.
5. Козлов В.К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение // Справочник по иммунотерапии для практикующего врача. СПб.: Диалог, 2002. С. 166-196.
6. Иммунологическое обоснование клинического применения Ронколейкина у больных atopической бронхиальной астмой / А.Т. Перадзе, Н.Л. Шапорова., К.А. Малышкин [и др.] // Медицинская иммунология. 2000. Т. II, № 3. С. 311-320.
7. Николаева З.К., Егорова В.Н., Козлов В.К. Ронколейкин – рекомбинантный интерлейкин-2 человека: фармакология и биологическая активность: Пособие для врачей // СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 2002. 40 с.
8. Боровиков В.П. Популярное введение в программу STATISTICA, Компьютер-Пресс, 1998.