

Н.К.Дюсембаева, Р.И.Семенова, К.М.Турланов

# Иммункоррекция в лечении бронхиальной астмы: глюкокортикостероиды, системная энзимотерапия, интерфероны и цитокины

Павлодарский филиал Семипалатинской государственной медицинской академии

N.K.Dyusembaeva, R.I.Semenova, K.M.Turlanov

## Immune correction in asthma treatment: steroids, systemic enzyme therapy, interferons and cytokines

### Summary

The purpose of the study was to determine the influence of therapy with steroids, systemic enzymes and interferon inducers on cytokine blood levels in asthma patients. The study involved 116 patients with moderate to severe asthma. Blood levels of IL-2, IL-6 and IL-10 were measured. The systemic enzyme drug Flogenzim and the low-molecular inductor of interferon production Cicloferon were used as immune modulators. Therapy with inhaled steroids, Flogenzim and Cicloferon improved the Interleukin blood levels.

### Резюме

Цель исследования: определение влияния глюкокортикостероидной терапии, препарата системной энзимотерапии и индуктора интерферона на содержание цитокинов у больных бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы: проведено обследование 116 больных БА средней степени тяжести и тяжелого течения. Осуществлено исследование содержания в крови интерлейкинов-2, -6 и -10. С целью иммунотерапии назначали: препарат из группы системных энзимов Флогэнзим; низкомолекулярный индуктор интерферона Циклоферон. Применение терапии ингаляционными глюкокортикостероидными (иГКС) препаратами, Флогэнзимом и Циклофероном оказывало позитивное влияние на содержание интерлейкинов в крови, что проявлялось достоверной динамикой к его нормализации.

До настоящего времени обсуждается вопрос целесообразности применения методов неспецифической иммунотропной терапии при бронхиальной астме (БА) [1]. Наличие у больных значительных изменений в различных звеньях иммунной системы свидетельствует, по крайней мере, о теоретической возможности влияния на течение заболевания с помощью использования тех или иных иммунотропных препаратов [2, 3]. В связи с этим исследование иммунологических и клинических эффектов этих препаратов у больных БА может представлять определенный интерес.

Вместе с тем, при наличии клинически апробированных методик иммунотерапии в лечении БА, сохраняется интерес к их влиянию на различные аспекты иммунной реактивности организма больных [4].

Цель исследования — определить влияние терапии глюкокортикостероидами (ГКС), препарата системной энзимотерапии (СЭТ) и индуктора интерферона на содержание цитокинов у больных БА.

### Материалы и методы

Были обследованы 116 больных БА средней степени тяжести и тяжелого течения, из них 76 женщин и 40 мужчин в возрасте от 25 до 49 лет (средний возраст —  $30,2 \pm 1,3$  года).

Проведено исследование содержания в крови интерлейкинов (IL) IL-2, IL-6 и IL-10 спектрофотометрическим методом с использованием

тест-систем ТОО "Протеиновый контур" (Россия, Санкт-Петербург).

С целью иммунотерапии назначали:

- препарат из группы системных энзимов Флогэнзим (*Mucos Pharma*, Германия) по 2 таблетки 3 раза в день в течение 30 сут;
- низкомолекулярный индуктор интерферонов Циклоферон (ООО "Полисан", Россия) 1 раз в сут. 12,5 % раствор внутримышечно по рекомендованной производителем схеме.

Повторные исследования содержания интерлейкинов осуществлялись через 30 сут. проводимой терапии.

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования содержания IL-2, IL-4, IL-6 и IL-10 в крови больных БА представлены в табл. 1.

Содержание провоспалительных цитокинов (IL-2 и IL-6) у обследованных больных достоверно превы-

Таблица 1  
Особенности содержания интерлейкинов в крови больных БА

Группа обследованных	IL-2, МЕ / мл	IL-6, пг / мл	IL-10, пг / мл
Контрольная, n = 30	$8,6 \pm 0,6$	$1,33 \pm 0,15$	$8,7 \pm 1,4$
Больные БА, n = 116	$19,1 \pm 1,5^{***}$	$7,46 \pm 0,82^{***}$	$4,6 \pm 0,3^*$

Примечание: \* — различия с контрольной группой достоверны, \* —  $p < 0,05$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

шало показатели контрольной группы. Так, содержание IL-2 в крови пациентов превышало результаты, полученные в контрольной группе, на 122,1 % ( $p < 0,001$ ), а IL-6 — на 460,9 % ( $p < 0,001$ ).

Из полученных данных следует, что интенсивность влияний регуляторных механизмов межклеточного взаимодействия у больных хроническими заболеваниями легких, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции, неоднородна. На фоне выраженного повышения содержания провоспалительных цитокинов, у больных БА было отмечено относительное превышение активности противовоспалительных регуляторных механизмов.

Результаты сравнительного анализа содержания интерлейкинов в крови больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания представлены в табл. 2.

Содержание IL в крови обследованных больных достоверно зависело от тяжести течения.

У больных персистирующей БА средней степени тяжести отмечено достоверное превышение содержания в крови провоспалительных цитокинов по сравнению с контрольной группой.

Как и следовало ожидать, наиболее значительные нарушения гуморальной регуляции системы иммунитета были выявлены у больных с БА тяжелого течения. Содержание всех исследованных интерлейкинов у них высокодостоверно отличалось от контрольного уровня. Превышение содержания IL-2 над контрольной группой составило 320,9 % ( $p < 0,001$ ), а IL-6 — 1509,0 % ( $p < 0,001$ ). В то же время, содержание IL-10 оказалось сниженным на 79,3 % ( $p < 0,01$ ).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у больных БА существуют четкая связь степени нарушений регуляторных процессов иммунной системы и тяжести клинического течения. Это четко подтверждает целесообразность оценки динамики гуморальных механизмов иммунорегуляции в ходе лечения для выявления наиболее адекватных методов терапии.

Данные, характеризующие динамику содержания интерлейкинов в крови больных БА средней степени тяжести в зависимости от клинической группы, представлены в табл. 3.

При анализе интерлейкинового метаболизма у больных БА средней степени тяжести, получавших

лечение без использования ГКС, через 2 мес. наблюдения были получены результаты, свидетельствующие об отсутствии достоверных влияний проводимой терапии, сохранении высокодостоверных различий с контрольной группой.

Во вторую сравниваемую группу были включены больные, обследованные на фоне впервые назначенных ингаляционных ГКС (иГКС). В группе наблюдались значительные и достоверные в отношении исходных показателей и группы сравнения тенденции к нормализации содержания в крови провоспалительных цитокинов. Однако существенного эффекта в отношении противовоспалительных механизмов у больных выявлено не было.

Наиболее выраженное улучшение исследованных показателей было выявлено в группе больных, получавших иГКС в сочетании с Флогэнзимом. Была достигнута практически полная нормализация содержания IL-2 и IL-10, достоверное превышение значений контрольной группы сохранялось только у IL-6 (на 53,4 %,  $p < 0,05$ ).

Значительный положительный эффект был достигнут также в группе пациентов, получавших иГКС в сочетании с Циклофероном. У них было выявлено высокодостоверное снижение содержания в крови IL-6 на фоне умеренного повышения IL-10.

У больных БА тяжелого течения сравнили изменения содержания IL на фоне базисной терапии системными и иГКС, сочетания базисной терапии с Флогэнзимом и базисной терапии с Флогэнзимом и Циклофероном.

При этом системные ГКС в группе сравнения применяли в течение длительного времени, а иГКС у 50 % больных были назначены для постоянного применения впервые.

**Таблица 3**  
*Показатели содержания интерлейкинов в крови больных БА средней тяжести в зависимости от проводимой терапии*

Группа и срок обследования	IL-2, МЕ / мл	IL-6, пг / мл	IL-10, пг / мл
Контрольная, n = 30	8,6 ± 0,6	1,33 ± 0,15	8,7 ± 1,4
<b>Больные БА средней тяжести</b>			
Исходный уровень, n = 72	17,5 ± 1,2***	6,98 ± 0,55***	4,5 ± 0,6*
Лечение без применения системных иГКС, n = 16	16,9 ± 1,4**	7,03 ± 0,49***	4,4 ± 0,3*
Лечение с применением иГКС, n = 22	11,7 ± 0,9**^	3,25 ± 0,37***^^^	4,9 ± 0,5*
Лечение с применением иГКС и Флогэнзима, n = 18	9,9 ± 0,7**^	2,04 ± 0,20***^^^	6,8 ± 0,5^
Лечение с применением иГКС и циклоферона, n = 16	10,4 ± 0,7**^	2,47 ± 0,21***^^^	5,3 ± 0,4*

Примечание: \* — различия с контрольной группой здоровых лиц достоверны, \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ ; # — различия с исходным уровнем достоверны  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$ , ### —  $p < 0,001$ ; ^ — различия с лечением без применения системных иГКС достоверны, ^ —  $p < 0,05$ , ^^ —  $p < 0,01$ , ^^ —  $p < 0,001$ .

**Таблица 2**  
*Содержание интерлейкинов в крови больных БА в зависимости от степени тяжести БА*

Группа обследованных	IL-2, МЕ / мл	IL-6, пг / мл	IL-10, пг / мл
Контрольная, n = 30	8,6 ± 0,6	1,33 ± 0,15	8,7 ± 1,4
Больные БА средней тяжести, n = 72	17,5 ± 1,2***	6,98 ± 0,55***	4,5 ± 0,6*
Больные БА тяжелого течения, n = 44	36,2 ± 2,7***	21,40 ± 1,72***	1,8 ± 0,2**

Примечание: \* — различия с контрольной группой здоровых лиц достоверны, \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Таблица 4**  
**Показатели содержания интерлейкинов в крови у больных БА тяжелого течения**  
**в зависимости от проводимой терапии**

Группа и срок обследования	IL-2, МЕ / мл	IL-6, пг / мл	IL-10, пг / мл
Контрольная, n = 30	8,6 ± 0,6	1,33 ± 0,15	8,7 ± 1,4
<b>Больные БА тяжелого течения</b>			
Исходный уровень, n = 44	36,2 ± 2,7***	21,40 ± 1,72***	1,8 ± 0,2**
Лечение с применением системных иГКС, n = 15	32,7 ± 2,5***	16,2 ± 1,31***#	2,0 ± 0,2**
Лечение с применением иГКС и Флогэнзима, n = 13	21,5 ± 1,6***#^	11,8 ± 0,85***#^	3,3 ± 0,2***#^
Лечение с применением иГКС, Флогэнзима и Циклоферона, n = 16	15,6 ± 1,1***** ^^	8,7 ± 0,42 ***** ^^	4,7 ± 0,3 ***** ^^

Примечание: \* — различия с контрольной группой здоровых лиц достоверны, \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ ; # — различия с исходным уровнем достоверны  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ ; ^ — различия с лечением без применения Флогэнзима и Циклоферона достоверны,  $p < 0,05$ , ^^ —  $p < 0,01$ , ^^ —  $p < 0,001$ .

Сама по себе оптимизация гормональной терапии, произведенная в результате назначения всем обследованным больным БА тяжелого течения иГКС для постоянного применения, обеспечила определенное улучшение показателей цитокинового метаболизма, т. е. к снижению содержания провоспалительных и повышению — противовоспалительных цитокинов. При этом достоверное улучшение было достигнуто в отношении IL-6 (на 24,3 %,  $p < 0,05$ ). Однако сохранялись высокодостоверные различия с контрольной группой по всем исследованным показателям.

При дополнительном применении препарата СЭТ Флогэнзим было достигнуто более значительное улучшение исследованных показателей. Степень снижения содержания IL-2 достигла 40,6 % относительно исходного уровня ( $p < 0,01$ ), IL-6 — 44,9 % ( $p < 0,01$ ), в то время как концентрация IL-10 возросла на 83,3 % относительно исходной ( $p < 0,01$ ), в результате чего степень достоверности различий последнего показателя с контрольной группой снизилась.

Наибольший эффект был достигнут при применении сочетания адекватной терапии системными и иГКС с Флогэнзимом и Циклофероном. Уменьшение концентрации IL-2 в крови достигло 56,9 % ( $p < 0,001$ ), причем наблюдались высокодостоверные ( $p < 0,001$ ) различия с группой сравнения.

Содержание IL-6 снизилось на 59,3 % от исходного ( $p < 0,001$ ). Различия исследованного показателя со значениями групп сравнения были достоверными ( $p < 0,01$ ).

Повышение, по сравнению с исходной, концентрации IL-10 составило 161,1 % ( $p < 0,001$ ). При этом было достигнуто более чем 2-кратное повышение уровня того же цитокина в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, терапия иГКС, Флогэнзимом и Циклофероном способствовала нормализации содержания интерлейкинов в крови.

В целом полученные результаты свидетельствуют о дополнительном преимуществе применения иГКС — более выраженном улучшении цитокинового метаболизма. Дополнительное применение Флогэнзима и Циклоферона увеличивало выраженность наблюдавшихся изменений.

Полученные данные могут быть основанием для использования предложенных методов иммунокоррекции для лечения больных БА средней тяжести и тяжелого течения.

## Литература

1. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармаруспринт; 1998.
2. Чернушенко Е.Ф. Актуальные вопросы иммунокорригирующей терапии при аллергических заболеваниях. Астма и аллергия 2002; 1: 37–41.
3. Чернушенко Е.Ф. Иммунокорригирующая терапия. Журн. практ. врача 2000; 1: 24–27.
4. Чучалин А.Г. Иммунокоррекция в пульмонологии. М.; 1989.

Поступила 19.12.05  
 © Коллектив авторов, 2006  
**УДК 616.248-085**