УДК 616-056.3:616.022.8:616-08

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 ПРИ ПОЛЛИНОЗЕ В ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Г.М. Курманова, А.Ю. Акпарова, Р.Е. Уразбаева

Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова, кафедра интернатуры по терапии, Восточно-Казахстанский филиал РГКП «Национальный центр гигиены туда и профзаболеваний»

Проводилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с определением клинического и иммунологического эффекта применения рекомбинантного интерлейкина 2 у больных поллинозом во время проведения специфической иммунотерапии (СИТ). Группа больных составила 51 человек. Комплексная терапия (СИТ+рекомбинантный ИЛ-2) приводила к снижению интенсивности и сокращению длительности периода обострения, повышению экспрессии CD25 на лимфоцитах. Клинический эффект по сравнению с плацебо подтвержден повышением оценки эффективности СИТ по общепринятой балльной шкале.

Ключевые слова: поллиноз, специфическая иммунотерапия, рекомбинантный интерлейкин-2.

Специфическая иммунотерапия (СИТ) - наиболее эффективный, патогенетически обоснованный метод лечения аллергических заболеваний [2]. Высокая клиническая эффективность СИТ подтвеждена многолетним практическим применением [3]. Ее эффективность повышается при проведении в наиболее ранние сроки формирования заболевания до развития повышенной чувствительности к широкому спектру аллергенов и возникновения необратимых осложнений.

Наиболее часто ухудшение состояния у больных с аллергическими заболеваниями развивается на фоне первичных и вторичных нарушний в иммунной системе. Под действием бактерий может произойти угнетение иммунной системы, обусловленное как продуктами секреции бактерий, так и эндотоксинами, освобождающимися в в процессе бактериолизиса. Для повышения результативности СИТ разрабатываются схемы совместного применения с различными иммунотропными средствами [4, 5].

Механизм действия рекомбинантного ИЛ-2 – ронколейкина на иммунном уровне аналогичен СИТ, что явилось основой в выборе препарата для усиления действия специфической иммунотерапии, особенно у больных поллинозом с наличием субкомпенсированного или декомпенсированного иммунодефицита.

Цель исследования – оценить эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 при поллинозе в период проведения специфической иммунотерапии.

Матернал и методы исследования. Было обследовано 51 больных поллинозом в период ремиссии. Все больные находились на стационарном лечении в аллергологическом отделении ВК филиала РГКП «НЦГТ и ПЗ» с января по март месяц 2005 года с целью проведе-

ния специфической иммунотерапии. Возраст больных в среднем составил 30±8,3 лет (от 18 до 47 лет). Из них 28 мужчин и 23 женщины.

По данным анамнеза, риноконъюнктивит встречался в период обострения у 51 больного, фарингит у 12-и, трахеит у 2-их, бронхит у 8-и, астма у 13-и, крапивница, контактный дерматит у 2-их, пыльцевая интоксикация у 39 больных. Давность заболевания в среднем была 8,2 лет ± 4,9 (от 2 до 22 лет). Из сопутствующих аллергических заболеваний встречались: лекарственная аллергия (1), пищевая аллергия (14), аллергический ринит (8), эпидермальная аллергия (1), астматический бронхит у (1), аллергический дерматит (2), инсектная аллергия (1). Хронический гастрит был у 6-и больных, частые простудные заболевания отмечали 14 человек, хронический холецистит 3, хронический гайморит - 2, хронический тонзиллит – 5, железодефицитная анемия -1.

Основными методами специфической диагностики были скарификационные пробы, эндоназальные и эндобронхиальные провокационные тесты. Больным проведена специммунодиагностика с пыльцевыми аллергенами четырех групп: деревья, луговые, злаковые, поздние сорные травы (водно-солевые экстракты пыльцевых аллергенов ФГУП «Микроген» МЗ РФ, Россия, Ставрополь; в 1мл 10000 PNU). При подозрении на бытовую, пищевую аллергию, сенсибилизацию к аллергенам животных, проводилось обследование с бытовыми, эпидермальными и пищевыми аллергенами. В среднем пороговая кожная чувствительность при аллергометрическом титровании была 16,8±3,2 (7-23) степени разведения аллергена, при внутриносовой титрации 13,3±1,8 (9-17), при эндобронхиальной 15±1 (14-16).

Специфическую иммунотерапию получали пыльцевыми аллергенами группы деревьев 3 человека, аллергенами луговых трав 11 больных, поздних сорных трав 23 человека, деревья+луговые+сорные травы 2, луговые+сорные травы 12. СИТ проводилась с введением аллергенов подкожно, эндоназально и эндобронхиально.

Изучение эффективности специфической иммунотерапии в сочетании с рекомбинантным ИЛ-2 (рИЛ-2) проводилось плацебо-контролируемым двойным слепым методом. Рекомбинантный ИЛ-2 (Ронколейкин) получили 33 больных, 18 больных получили плацебо. Рекомбинантный ИЛ-2 применяли на дозе 10^{-10} – 10^{-11} разведениях аллергена при подкожном, эндоназальном или эндобронхиальном лечении при начальном разведении 10^{-20}. Препарат вводился в виде подкожных инъекций в дозе 250 тыс. МЕ через 72 часа №4 или 5. 10 больных получили 4 инъекции рИЛ-2, 23 больных – 5 инъекций. При проведении СИТ у 2 больных развилась местная вакцинная реакция. При повторном введении предыдущей дозы аллергена реакция усиливалась. Лечение было прервано у 1-й больной на дозе 10^{-8}-0,6 степени разведения аллергена, у 2-й на 10^{-3}-0,2. Остальные больные курс лечения получили полностью.

Иммунологическое обследование проводилось перед проведением специфической аллергодиагностики и в конце СИТ. Для оценки иммунологических изменений забор крови производился в количестве 5 мл, антикоагулянт - гепарин. Лимфоциты выделяли на градиенте плотности фиколл - верографин р = 1,077 г/мл. Субпопуляционный анализ лимфоцитов проводили методом непрямой мембранной иммунофлюоресценции с применением панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD56+, а также CD25+ с учетом результатов на проточном цитофлюорометре «FacsCalibur» (Becton Dickenson/США). Контрольную группу составили 32 человека в возрасте от 18 до 45 лет.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с использованием критерия t Стьюдента и методов связных выборок. Различия между сравниваемыми группами и цифрами считали достоверными при $p < 0,05$- 0,01 - 0,02 - 0,001.

Эффективность СИТ определяли в сравнении с предыдущим сезоном цветения и оценивали по общепринятой схеме: 5 баллов (отличный результат) – полностью или почти полностью отсутствуют симптомы заболевания в сезон цветения растений, больной не нуждается в лечении; 4 балла (хороший результат) – значительно уменьшается степень выраженности симптомов, резко укорачивается (более 50%) период обострения; 3 балла (удовлетвори-

тельный результат) – количество жалоб, степень выраженности обострения и продолжительность заболевания снижаются незначительно; 2 балла (плохой результат) – облегчения нет или сомнительно, 1 балл (ухудшение) – появляются новые жалобы, симптомы заболевания усиливаются, увеличивается продолжительность обострения, выявляются осложнения со стороны других органов.

Результаты и обсуждение.

В целом больные поллинозом перенесли терапию с применением ронколейкина хорошо. У 6% больных была местная гиперемия на введение препарата, которая проходила через 3-7 часов. Общее самочувствие больных не нарушалось.

У больных поллинозом в период ремиссии показатели зрелых лимфоцитов были в пределах нормы. Достоверно были снижены абсолютные значения Т-хелперов, относительные же показатели не отличались от контрольной группы. Соотношение Тх/Тсуt соответствовало контрольной группе. Достоверно повышенным было содержание абсолютного количества Т-акт-лимфоцитов (CD25+), относительные показатели соответствовали контрольной группе. Индивидуальные показатели содержания В-лимфоцитов (CD19+) были повышены у 16,6% больных (19-27), понижены у 9,5% больных (5-8), средние значения были в норме. Достоверно низким было содержание CD16+-клеток (как относительных, так и абсолютных показателей), при определении которых осуществляется идентификация NK-клеток. Существенного изменения относительного и абсолютного содержания CD56+ клеток не отмечали. Анализ средних значений иммунологических показателей больных поллинозом при проведении СИТ в сочетании с рИЛ-2 выявил достоверные изменения в увеличении абсолютного и относительного количества Т-активированных лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности рецепторы к ИЛ-2 ($p<0,05$).

При анализе полученных результатов методом связных выборок выявлена определенная динамика исследованных показателей иммунного статуса, зависящая от наличия или отсутствия в лечении рИЛ-2: были получены достоверные изменения иммунологических показателей в процентном отношении от исходного уровня (рисунок 1).

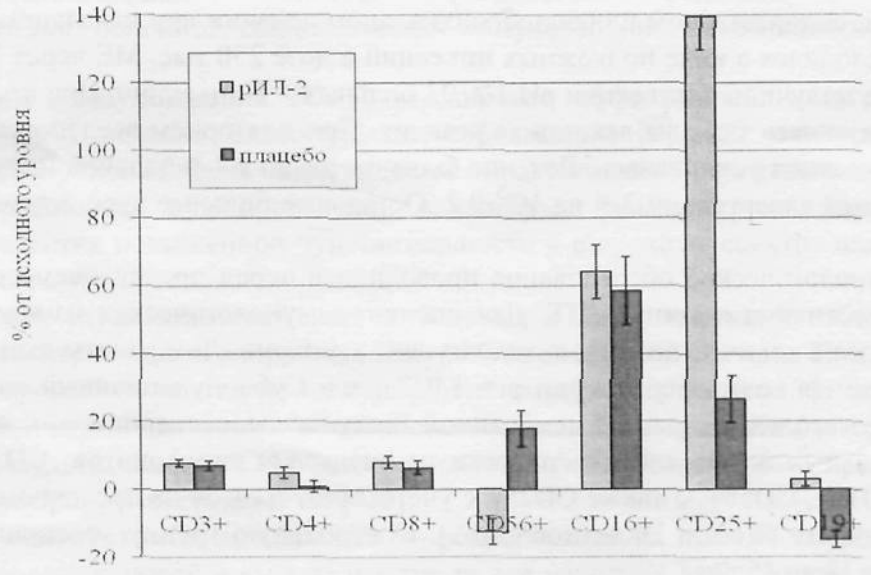


Рисунок 1 - Изменение относительного содержания лимфоцитов основных популяций при применении рИЛ-2+СИТ

Достоверно повысились относительные и абсолютные значения зрелых Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов, NK-клеток, экспрессирующих на своей поверхности маркер CD16 и на 139% Т-активированных лимфоцитов в обеих группах (получивших рИЛ-2 и пла

цебо) (p<0,001). Т-хелперы и В-лимфоциты достоверно повысились в группе, получившей рИЛ-2, в группе, получившей плацебо, отмечена отрицательная динамика этих показателей. CD56+ клетки достоверно повысились в плацебо-группе (p<0,001), в группе, получившей рИЛ-2 отмечено их снижение (p<0,001).

Хороший результат от СИТ (4 и 5 баллов) был получен у 66,6% больных, получивших рИЛ-2 и у 33,4%, получивших плацебо. Эффективность в 2 и 3 балла была оценена у 27,8% больных с применением рИЛ-2 и у 66,6% в плацебо-группе.

Исследование эффективности применения рИЛ-2 для форсификации СИТ показало, что в группе больных, получавших рИЛ-2 достоверно чаще, чем в группе плацебо у больных отмечались отличные и хорошие результаты и совсем не было сомнительных или отрицательных результатов (рисунок -2).

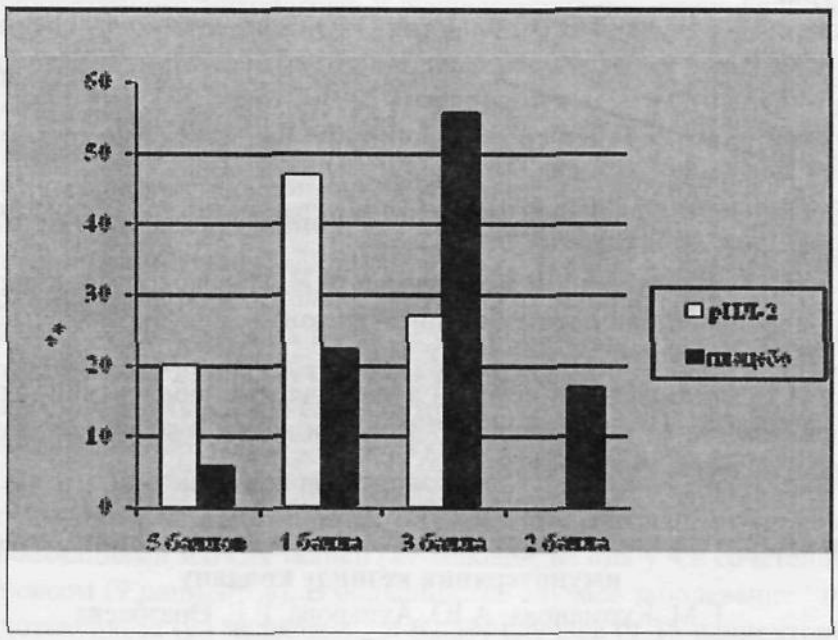


Рисунок 2 - Оценка эффективности СИТ

Низкая эффективность СИТ (2 и 3 балла) была в основном у больных с сопутствующими аллергическими и неаллергическими заболеваниями. В группе, получившей рИЛ-2, хороший результат СИТ был получен у больных с наличием сопутствующих заболеваний у 26,7%, в группе, получившей плацебо у 16,7%. Эффективность в 2-3 балла была у больных, получивших рИЛ-2 с сопутствующими заболеваниями у 20% больных, в плацебо-группе – 31,4%. Среди заболеваний чаще встречалась пищевая аллергия у 27,4%, частые простудные заболевания (более 4-х раз в год) у 27,4% больных, хронический аллергический ринит у 15,7%, хронический гастрит у 11,8%.

В течение 1 года после проведения специфической иммунотерапии больные отмечали уменьшение количества простудных заболеваний (ОРЗ и ОРВИ) в группе, получившей рИЛ-2 на 47,3%, в группе, получившей плацебо на 21,6%.

Таким образом, в результате проведенного исследования мы получили данные, свидетельствующие о положительном влиянии сочетания СИТ и иммунотерапии рИЛ-2 на иммунный статус больных поллинозом.

Достоверно повысились относительные значения зрелых Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов, NK-клеток, экспрессирующих на своей поверхности маркер CD16 и на 139% Т-активированных лимфоцитов (p<0,001). Т-хелперы и В-лимфоциты достоверно повысились в группе, получившей рИЛ-2, в группе, получившей плацебо, отмечена отрицательная динамика этих показателей (рисунок 1).

Длительный опыт применения СИТ предоставляет нам факторы, способствующие низкой клинической эффективности аллергенспецифической иммунотерапии. К ним относят на-

личие сопутствующих аллергических и неаллергических заболеваний, сопровождающихся изменениями клеточного, гуморального звеньев иммунитета, других неспецифических механизмов, не позволяющих обеспечить полный эффект СИТ [1]. На основании полученных в ходе исследования данных можно сделать заключение о том, что использование рИЛ-2 в сочетании с СИТ при поллинозе обеспечивает коррекцию показателей клеточного и гуморальных звеньев иммунитета, восстанавливает баланс между Тх1 и Тх2 иммунными ответами с угнетением IgE-зависимых реакций, повышает уровень клеток, несущий рецептор к ИЛ-2.

Клинический эффект СИТ с назначением рИЛ-2 характеризовался повышением удельного веса хорошего эффекта в 2 раза по сравнению с группой плацебо. Применение рИЛ-2 позволило улучшить ранние результаты СИТ, повысить устойчивость организма к инфекционным агентам с сокращением простудных заболеваний в течение года.

Литература:

1. Федосова Л.Б., Пыцкий В.И., Филатов О.Ю. Эффективность специфической аллерговакцинации у больных с различным сочетанием иммунных и неиммунных механизмов развития атопии. Аллергология и иммунология 2003г., том 4, №3, 104-115.

2. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // Allergy. – 1998.-V.53.- №2.-P.1-42.

3. Балаболкин И.И. Специфическая иммунотерапия детей с бронхиальной астмой // Педиатрия.- 1997. - №6.- С. 68-71.

4. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьякова Ф.Н. Профилактика и терапия ресираторных инфекций при проведении курса специфической иммунотерапии // Лечащий врач. – 2001. - №3.- С. 45.

5. Гущин И.С. Достижения в лечении аллергических заболеваний дыхательного тракта. Отчет о Международной конференции // Новости науки и медицины. Аллергия, астма и клиническая иммунология. -9: 5-9, 1998.

Поллинозбен ауыратын науқастарға рекомбинанты интерлейкин-2-ні спецификалық имунотерапия кезинде қолдану

Г.М. Құрманова, А.Ю. Акпарова, Р.Е. Өразбаева

Рекомбинанты интерлейкин-2-ні поллинозбен ауыратын науқастардың спецификалық имунотерапиялық ерекшеліктерін байқау жүргізу барысында клинико иммунологиялық эффектіні бақылау мақсатында рандомизирдық плацебобақылатын екі еселенген арнайы соқыр зерттеу жүргізілді. Науқастар тобы 51 адамды құрайды. Комплексті терапия аурудың асқынуының ұзақтығын қысқартуы және интенсивтіліктің азайуына экспрессияланауына жоғарылауына әкеп лимфоциттегі CD25 соқтырды. Клиникалық эффект пен плацебоны салыстырғанда АИТ эффектілігінің бағасының жоғарылауы жалпы қабылданған ұпайлық көрсеткіш бойынша дәлелденді.

Түйінді сөздер: поллиноз, арнайы иммунотерапия, рекомбинантты интерлейкин-2.

Experience of recombined interleukine-2 application at pollinosis during specific immunotherapy

G.M. Kurmanova, A.U. Akparova, R.E. Urasbaeva

Placebo-controlled double blind study on IL-2 inclusion effectiveness during specific immunotherapy was conducted among 51 patients with pollinosis. Complex therapy (SIT + recombinant interleukin-2) resulted in decrease of intensity and reduction of acute period and increase of expression CD25 of lymphocytes. Clinical effect compared with placebo is justified by the increase of evaluation of SIT according to the score scale.

Key words: pollinosis, specific immunotherapy, recombinant interleukin-2.