

О. Н. Гирина, Л. В. Кузнецова, А. М. Пилецкий, Л. И. Романюк, С. В. Плахотник, А. П. Гришило

Национальный медицинский университет им А. А. Богомольца

Киевская городская клиническая больница № 8, Киевский городской аллергоцентр

Влияние Инфламафертина на иммунный и цитокиновый статус больных бронхиальной астмой, хронической и острой крапивницей в процессе лечения

В последние годы особое внимание уделяется патогенетическому подходу к лечению больных аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма (БА), острая и хроническая крапивница [1, 3]. В настоящее время экспериментально и клинически доказано, что аллергическое состояние — иммунозависимое заболевание, в патогенезе которого особое значение имеют нарушения как клеточного, так и гуморального звена иммунной системы, а также изменения местного иммунитета [5].

В формировании воспаления принимает участие большое количество различных медиаторов воспаления, их функции во многом взаимосвязаны [11], но о влиянии воспалительного процесса с определенной долей вероятности можно судить по некоторым цитокинам, которые играют главную роль в развитии воспалительной реакции. К их числу относятся интерферон- γ (ИФН- γ), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкин-1 α (ИЛ-1 α), интерлейкин-4 (ИЛ-4) [4].

Установлено, что у больных БА недостаточность Т-хелперов-1 (Th-1) приводит к снижению синтеза ИФН- γ . Кроме того, активация макрофагов при выраженном воспалении может привести к усилению синтеза ими фактора гиперактивности, что в свою очередь ингибирует синтез иммунного интерферона [2]. В связи с этим преимущество субпопуляций Т-хелперов-2 (Th-2), которые отвечают за дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и снижение физиологического ингибирующего действия ИФН- γ и ИЛ-4 на синтез иммуноглобулина Е (IgE), приводит к гиперпродукции IgE. Цитокинопосредованная гиперпродукция IgE играет важную роль в патогенезе иммунной стадии аллергического воспаления [1, 2]. Именно IgE, по мнению большинства авторов [1, 4, 5, 10, 11], и является основным патогенетическим звеном в механизме развития каких-либо воспалительных реакций при всех формах БА [6].

При воспалении ФНО- α также контролирует степень инфильтрации нейтрофилами стенок бронхов, принимает активное участие в регуляции экспрессии молекул адгезии [7], ответственных за избирательную адгезию эозинофилов в центре воспаления, т. е. является медиатором, ответственным за развитие поздней фазы аллергической реакции. Существует предположение, что ФНО- α , который действует на ряд серьезных метаболических эффектов, является веществом, ответственным за синхронизацию воспаления [2].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что комплексное определение содержания в сыворотке крови ИЛ-1 α , ИЛ-4, ФНО- α и ФНО- γ у больных БА может служить маркером степени воспалительной реакции, который определяет глубину патологического процесса, а также является важным критерием, позволяющим индивидуально подойти к назначению Инфламафертина у больных данной группы. Поэтому и представляет интерес изучение иммунологической реактивности организма до и после применения Инфламафертина.

Результаты клинического исследования

Объектом исследования были 57 больных с диагнозом БА, 26 — хронической крапивницей (ХК), 25 — острой крапивницей (ОК). В зависимости от получаемой терапии больные были разделены на следующие группы: в 1-ю группу вошло 57 пациентов с БА, получавших лечение Инфламафертином на фоне традиционной терапии; 2-я группа — 26 больных ХК, получавших Инфламафертин на фоне традиционной терапии; 3-я группа — 25 больных ОК, которые лечились Инфламафертином на фоне базовой терапии, и 35 больных,



Учитывая, что при аллергических состояниях отмечается нарушение целого ряда показателей иммунитета, под воздействием персистирующего воспаления может произойти еще более глубокое угнетение иммунного ответа. Наряду с опасностью рецидива повышается опасность перехода заболевания в хроническую форму. В связи с этим целесообразно использовать плацентарный препарат Инфламафертин (р-р для в/м ин. 2,0 мл, производство НПП «НИР», г. Киев, Украина), так как эффективность его определяется содержащимся в нем сложным комплексом плацентарных регуляторных пептидов. С большой долей вероятности предполагается, что активирование происходит благодаря присоединению этого комплекса к белку фермента. Изменение активности ферментов в свою очередь приводит к перестройке эндокринных функций, в том числе и иммуномодулирующих производных вилочковой железы. В результате увеличивается интенсивность включения аминокислот, фосфора и железа в эритроциты, белки плазмы крови и ткани внутренних и кроветворных органов, ускоряется обновление серосодержащих мукополисахаридов, что в результате характеризуется как изменение напряженности обменных процессов.

Патогенетические механизмы воспаления требуют углубленного изучения с учетом кооперативного взаимодействия между клетками иммунной системы, которые обеспечивают секрецию и рецепцию цитокинов. Цитокины содержат в себе большое количество эндогенных биологически активных соединений (описано около двух десятков интерлейкинов, интерферонов, колониестимулирующих факторов, факторов некротизирующих опухоли, и ряд других соединений) [10].

получавших только базисную терапию. Контрольную группу составляли 20 практически здоровых лиц, доноров крови.

После проведения исследований по индивидуальной чувствительности Т-лимфоцитов к Инфламафертину оказалось, что 85,7% больных чувствительны к среднетерапевтической дозе, что и было использовано для лечения.

Результаты анализа изменений состояния клеточного иммунитета у больных свидетельствуют о достоверно более низком уровне относительного числа Т-лимфоцитов (CD3⁺) у пациентов изучаемых групп $34,8 \pm 1,1\%$ ($P < 0,05$) в сравнении с контролем $60,3 \pm 1,2\%$ ($P < 0,05$).

У всех обследованных пациентов был довольно низкий уровень CD4⁺ $23,7 \pm 0,8\%$ ($P < 0,05$) и особенно CD8⁺ $18,4 \pm 0,4\%$ ($P < 0,05$) до лечения. В результате проведенного лечения вышеуказанные показатели нормализовались под влиянием Инфламафертина, а в группе больных, получавших обычную терапию, отмечалась тенденция к улучшению показателей, однако уровня здоровых лиц они не достигали.

Клинически это проявлялось более быстрым улучшением общего состояния больных: более редким приемом симпатомиметиков, уменьшением дозы ингаляционных кортикостероидов, улучшением спирометрических показателей.

Изучение состояния гуморального иммунитета показало следующие результаты. Количества В-лимфоцитов у больных достоверно не отличалось от нормы. У всех больных содержание IgE до лечения $60,4 \pm 2,1$ кЕ/л ($P < 0,05$) было значительно повышенным и только после лечения Инфламафертином снизилось до нормы $28,1 \pm 1,8$ кЕ/л ($P < 0,05$).

Как говорилось выше, в данном исследовании основное место отводилось изучению некоторых иммунологических показателей до и после проведенного лечения Инфламафертином. При обследовании нами группы больных до лечения определены следующие изменения в группе цитокинов: концентрация ИЛ-1 α в сыворотке крови у больных БА, которые лечились Инфламафертином на фоне базовой терапии, была достоверно увеличена в сравнении со здоровыми людьми.

До лечения показатели ИЛ-1 α , ИЛ-4, ФНО- α , ИФН- γ во всех группах исследуемых больных достоверно не отличались. После проведенного лечения вместе с положительной динамикой клинической симптоматики был определен целый ряд изменений цитокинового профиля. Так, уровень ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов, которые получали лечение Инфламафертином, — $27,0 \pm 1,3$ пг/мл ($P < 0,05$), достоверно снизился в сравнении с таким до лечения $81,3 \pm 3,5$ пг/мл ($P < 0,05$) и не отличался от показателей у здоровых лиц $25,1 \pm 1,5$ пг/мл ($P < 0,05$). Сывороточный уровень ИФН- γ до лечения во всех группах больных был достоверно ниже $64,7 \pm 2,3$ пг/мл ($P < 0,05$), чем у здоровых лиц $127,8 \pm 14,5$ пг/мл ($P < 0,05$). После лечения в группах больных, получавших Инфламафертин, отмечалось значительное увеличение уровня ИФН- γ $100,4 \pm 8,9$ пг/мл ($P < 0,05$), причем наиболее значительно увеличивался уровень этого показателя под влиянием сочетанного применения Инфламафертина на фоне базисной терапии $129,1 \pm 11,4$ пг/мл ($P < 0,05$).

Таким образом, принимая во внимание полученные данные о снижении ИФН- γ в период обострения БА, с точки зрения его значения в патогенезе воспаления, можно считать, что в период обострения БА возможно нарушение интерлейкин-1-опосредованной продукции ИФН- γ Тh1-клетками, что в числе других факторов приводит к недостаточному синтезу данного цитокина клетками-продуцентами. Активация макрофагальной составляющей иммунитета, которая имеет место при обострении БА, может способствовать повышению продукции макрофагами веществ, ингибирующих синтез ИФН- γ . О наличии воспалительных явлений в остром периоде БА с некоторой долей вероятности свидетельствует повышение в сыворотке крови типичных воспалительных цитокинов ИЛ-1 α и ФНО- α , тогда как снижение содержания ИФН- γ может свидетельствовать

о недостаточности факторов, ограничивающих реализацию воспаления. С этих позиций эффект ИФН- γ при воспалении стоит расценивать как противовоспалительный.

Выводы

1. Применение Инфламафертина в комплексной терапии больных БА, хронической и острой крапивницей способствует нормализации иммунологической реактивности организма.
2. Применение Инфламафертина вызывает повышение количества Т-лимфоцитов, нормализацию соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов.
3. Комплексная терапия Инфламафертином у больных БА, хронической и острой крапивницей выявила не прямые признаки снижения активности Th-2 — составляющей иммунной системы, что свидетельствует о нормализации уровня ИЛ-4 в сыворотке крови.
4. Нормализация уровня сывороточного ФНО- α — одного из факторов, который дестабилизирует тучную клетку, может рассматриваться как положительный эффект лечения Инфламафертином, что способствует снижению клинических проявлений как у больных БА, так и у больных хронической и острой крапивницей.
5. При лечении больных БА Инфламафертином сохраняется высокий уровень спонтанной продукции ИЛ-1 α , возможно, в ответ на длительное поступление аллергенов.
6. Для острого периода БА и крапивницы характерно независимое от степени тяжести острого воспалительного процесса снижение концентрации в сыворотке крови ИФН- γ . Это может быть патогенетической предпосылкой для использования препаратов ИФН- γ и его модуляторов для терапии больных БА и крапивницей.
7. Включение Инфламафертина в комплексное лечение больных БА, хронической и острой крапивницей приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология.* (1996.)
2. Гуляр С. А., Лиманский Ю. Л., Тамарова З. А. *Анальгетические эффекты Биоптрон-пайле-света // Практ. лікаря.* — 1999. — № 4. — С. 21–23.
3. Гуцин И. С. *Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль // Фармарус принт.* — 1998. — 252 с.
4. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С., Воробьев А. А. *Эндогенные иммуномодуляторы.* — М.: Гиппократ, 1992. — 256 с.
5. Пыцкий В. И., Адрианова Н. В., Артомасова А. В. *Аллергические заболевания.* — М.: Триада-Х, 1999. — 470 с.
6. Толоян А. А. *Иммуноглобулин Е. Структура, продукция, биологические эффекты и диагностическое использование // Аллергология.* — 1998. — № 2. — С. 4–7.
7. Федосеев Г. Б. *Механизмы обструкции бронхов.* — М.: Медицинское информационное агентство, 1995. — 336 с.
8. Aggarwal B. B., Eessalu T. E. *Induction of receptors for tumor necrosis factor- α by interferons is not a major mechanism for their synergistic cytotoxic response // J. Biol. Chem.* — 1987. — Vol. 262. — P. 10000–10007.
9. Bocher B. S., Chaflesworth E. N., Lichtenstein L. M., Ders C. P., Gillis S., Dinarello C. A., Schleimer R. P. *Interleukin-1 is released at site of human cutaneous allergic reaction. // J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — Vol. 86. — P. 830–836.
10. *Growth Factors, Differentiation Factors and Cytokines (ed. A. Habenicht) // Dtulin-nev-yorc.* — 1990. — P. 234–567.
11. Hadden J. W. *T-cell adjuvancy response // Int. Immunofarmacol.* — 1964. — Vol. 16. — P. 703–710. ■■■

Материал предоставлен НПП «НИР»
Тел./факс: (044)558–94–76; 559–70–30
e-mail: nir-ua@mail.ru