

Изменение показателей клеточной и гуморальной регуляции системы иммунитета у пациентов с бронхиальной астмой при применении индуктора интерферонов тилорона

ГОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет Росздрава", Саратов

G.N.Shemetova, V.M.Koblov, N.B.Zakharova

Changes in cellular and humoral regulation of immunity in patients with bronchial asthma under treatment with interferon inducitor tiloron

Summary

Changes in serum concentrations of interferon- γ (INF- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4), immunoglobulin E (IgE), C-reactive protein and in clinical status of patients with virus-induced exacerbation of bronchial asthma were studied before and after treatment with basic medications and interferon inducitor tiloron. A positive influence of Tiloron on clinical signs and immunologic parameters, such as IL-4, TNF- α , INF- γ , IgE, and C-reactive protein, was found in 95 % of patients with moderate asthma. Thus, serum concentrations of these biomarkers in asthma patients could be used as an index of inflammatory response reflecting severity of the pathology and as an important criterion to choose the individual treatment.

Резюме

Проводилось изучение значимости изменений содержания в сыворотке крови интерферона- γ (INF- γ), фактора некроза опухолей- α (TNF- α), интерлейкина-4 (IL-4), иммуноглобулина E (IgE), C-реактивного белка (СРБ) и клинических показателей у больных бронхиальной астмой (БА) в активной фазе заболевания после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции – до и после лечения (базисной терапии и с использованием индуктора интерферонов тилорона). Установлено положительное влияние тилорона на клинические проявления и иммунологические показатели (цитокиновый профиль – IL-4, TNF- α , INF- γ , а также IgE и СРБ) у больных со среднетяжелым течением БА в 95 % случаев. Комплексное определение содержания в сыворотке крови IL-4, TNF- α , INF- γ , IgE и СРБ у пациентов с БА может служить маркером степени воспалительной реакции, который определяет глубину патологического процесса, а также является важным критерием индивидуального подбора терапии.

Широкая распространенность бронхиальной астмы (БА), неуклонно прогрессирующее течение с развитием тяжелых форм заболевания, высокие показатели смертности вызывают необходимость поиска новых подходов к профилактике, требуют дальнейшего совершенствования технологий активного выявления групп риска и предикторов обострения заболевания. Проблема разработки и внедрения в практику эффективных профилактических и лечебно-реабилитационных программ у пациентов с БА приобретает не только медицинское, но и социально-экономическое значение [1, 2].

Среди факторов, детерминирующих развитие и прогрессирование БА, важное место занимает респираторная вирусная инфекция. Респираторная вирусная инфекция может выступать в качестве триггера обострения БА, способствует утяжелению течения астмы, порой определяя неблагоприятный исход [3, 4]. Именно поэтому во время эпидемий гриппа и ОРВИ растет показатель смертности населения от астмы, хотя сама по себе респираторная инфекция редко бывает причиной летального исхода. Инфекционные агенты (вирусы, хламидии, микоплазмы) влияют на иммунный ответ, способствуя вторичному инфицированию дыхательных путей, а так-

же вызывают повышение бронхиальной гиперреактивности и развитие бронхоспазма [5, 6].

Как известно, клинические проявления БА связаны с развитием аллергической реакции 1-го типа, в ходе которой на фоне дефицита Т-лимфоцитов-супрессоров отмечается увеличение активности фракции Т-хелперов 2-го типа (Th2) и угнетение фракции Т-хелперов 1-го типа (Th1). Фракция Th2 в избытке продуцирует медиаторы воспаления – интерлейкины (IL) 4, 5 и 6, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, переключая синтез этими клетками иммуноглобулинов (Ig) на IgE и Ig G4. Превалирование у пациентов с БА фракции Th2-типа генетически детерминировано. Важным условием для формирования Th2-типа является присутствие IL-4. В процессе воспалительной реакции, индуцированной вирусным повреждением, гиперпродукция IgE закономерно приводит к снижению синтеза интерферона- γ (INF- γ), изменению чувствительности дыхательных путей и сенсибилизации организма к неинфекционным аллергенам.

Таким образом, наличие значительных изменений в основных звеньях регуляторных механизмов иммунной системы у больных БА, снижение проти-

вовирусной защиты может служить основанием для применения противовирусных препаратов в комплексе профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий. Одним из таких препаратов является низкомолекулярный синтетический индуктор эндогенного интерферона – тилорон. Тилорон обладает не только противовирусным действием, но и иммуномодулирующим эффектом. Удобная форма применения в виде таблеток, отсутствие токсичности, аллергизирующих свойств и хорошая переносимость делают возможным назначение этого препарата в амбулаторно-поликлинических условиях.

Целью исследования явилось изучение показателей клеточной и гуморальной регуляции системы иммунитета у пациентов с БА при применении индуктора интерферонов тилорона.

Материалы и методы

В исследование были включены 48 пациентов с БА средней тяжести, находящихся на амбулаторно-поликлиническом лечении в одной из поликлиник г. Саратова. Больные со среднетяжелой БА выбраны как наиболее показательные в плане оценки динамики клинических проявлений заболевания и изменений уровня содержания цитокинов в процессе лечения.

Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. 1-ю группу ($n = 21$) составили больные в активной фазе БА на фоне ОРВИ, получающие базисную терапию. Критериями обострения астмы служили следующие факторы: возрастание потребности в β_2 -агонистах короткого действия более чем на 4 ингаляции за предшествующие 24 ч (по сравнению с обычными дозами); увеличение частоты симптомов астмы более чем на 20 % от индивидуальной нормы на протяжении ≥ 3 суток. 2-ю группу ($n = 27$) составили пациенты с БА, получающие лечение тилоронем (по 0,125 г 1 раз в неделю в течение 5 недель). В 3-ю группу вошли здоровые добровольцы в возрасте от 30 до 45 лет ($n = 30$).

Проводилось изучение значимости изменений содержания в сыворотке крови INF- γ , фактора некроза опухоли- α (TNF- α), IL-4, IgE, С-реактивного белка (СРБ) и клинических показателей у больных БА в активной фазе заболевания после перенесенной ОРВИ, до и после завершения лечения (базисной терапии и с использованием тилорона), на 10-11-й день. Содержание цитокинов и уровень об-

щего IgE в сыворотке крови определяли с использованием твердофазного иммуноферментного анализа и наборов фирмы "Вектор Бест", Новосибирск. Выбор исследуемых цитокинов сделан с целью оценки влияния на состояние больных БА Th-фенотипа иммунного ответа. Определялось соотношение продукции Th1- и Th2-зависимых цитокинов, таких как INF- γ и IL-4, как наиболее значимых антагонистических регуляторов. При разнонаправленности эффектов INF- γ и IL-4 формирование фенотипа иммунного ответа зависит от сбалансированности их выработки. По соотношению INF- γ / IL-4 оценивали уязвимость организма больных БА перед сенсibilизацией и возможностью обострения заболевания.

Результаты

До начала медикаментозного лечения не было выявлено значимых различий между группами обследованных больных БА по содержанию цитокинов, IgE, СРБ, а также по клинической картине заболевания и параклиническим данным.

При анализе цитокинового профиля сыворотки крови установлено, что у больных БА средней тяжести вне обострения имеются высокое содержание в сыворотке крови IL-4, IgE, снижение соотношения INF- γ / IL-4 (табл. 1).

После перенесенной ОРВИ у пациентов с БА в сыворотке крови увеличено содержание INF- γ , TNF- α ; незначительно понижается уровень IL-4; возрастают уровни IgE и СРБ; сохраняется снижение соотношения INF- γ / IL-4.

При обострении синдрома бронхиальной обструкции на фоне ОРВИ в сыворотке крови выявлены наиболее высокие уровни INF- γ , TNF- α , IL-4, IgE и СРБ, низкий коэффициент INF- γ / IL-4, свидетельствующий о недостаточности продукции INF- γ .

Таким образом, у больных БА существует связь между степенью изменения содержания цитокинов, IgE, СРБ и клиническими проявлениями синдрома бронхиальной обструкции или тяжестью течения заболевания.

После курса проведенной терапии вместе с положительной динамикой клинической симптоматики развивались однонаправленные изменения содержания цитокинов, IgE, СРБ сыворотки крови (табл. 2).

На фоне незначительных изменений содержания IL-4 нарастают уровни INF- γ , TNF- α , снижалось количество СРБ и IgE. Однако после курса базисной

Таблица 1
Цитокины, IgE, СРБ сыворотки крови у больных БА до и на фоне ОРВИ

Группа обследованных	INF- γ , пг/мл	TNF- α , пг/мл	IL-4, пг/мл	IgE, МЕ/мл	СРБ, мг/л
Доноры	13,2 ± 0,7	1,3 ± 0,5	3,7 ± 0,9	46,1 ± 2,0	1,5 ± 0,3
Больные БА вне обострения	5,1 ± 1,1*	3,5 ± 0,3*	31,1 ± 1,8*	63,9 ± 3,2*	1,9 ± 0,1*
Больные БА на фоне ОРВИ	35,4 ± 2,2*	11,5 ± 1,0*	21,6 ± 1,8*	256,2 ± 5,9*	4,8 ± 0,4*
Больные БА средней тяжести с наличием осложнений на фоне ОРВИ	31,2 ± 2,2*	20,7 ± 1,7*	38,5 ± 2,0*	219,7 ± 9,8*	4,9 ± 0,2*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Таблица 2

Цитокины, содержание IgE, СРБ сыворотки крови у больных БА до и после базисной терапии и с использованием индуктора интерферонов (тилорона)

Группа обследованных	INF- γ , пг/мл	TNF- α , пг/мл	IL-4, пг/мл	IgE, МЕ/мл	СРБ, мг/л
Доноры	13,2 \pm 0,7*	1,3 \pm 0,5*	3,7 \pm 0,9*	46,1 \pm 2,0*	1,5 \pm 0,3*
Больные БА средней тяжести до лечения	31,2 \pm 2,2*	20,7 \pm 1,7*	38,5 \pm 2,0*	219,7 \pm 9,8*	4,9 \pm 0,2*
Больные БА после базисной терапии	42,9 \pm 2,0*	36,0 \pm 2,2*	25,0 \pm 1,5*	121,7 \pm 11,5*	2,5 \pm 0,2*
Больные БА средней тяжести до лечения тилороном	35,4 \pm 2,2*	11,5 \pm 1,0*	21,6 \pm 1,8*	256,2 \pm 5,9*	4,8 \pm 0,4*
Больные БА после терапии тилороном	56,6 \pm 2,4*	25,0 \pm 1,3*	20,7 \pm 0,9*	116,2 \pm 5,3*	4,5 \pm 0,5*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с группой доноров ($p < 0,001$).

терапии содержание INF- γ увеличивалось на треть по сравнению с нормой и в 1,9 раза по сравнению с уровнем до начала лечения. После курса терапии с включением индуктора интерферонов (тилорона) уровень INF- γ увеличивался в 2 раза от величины нормы и в 4,3 раза – по сравнению с его содержанием до начала лечения (рисунок).

Следовательно, на фоне проводимой базисной терапии и терапии с применением тилорона у больных БА происходят достоверное усиление выхода INF- γ и восстановление соотношения INF- γ / IL-4. Данные процессы позволяют восстанавливаться механизмам контрвоспаления и приводят к снижению уровней СРБ и IgE. При лечении больных БА с использованием индуктора интерферонов отмечена примерно в 2 раза более высокая активность восстановления соотношения INF- γ / IL-4 по сравнению с базисной терапией.

В клиническом отношении в течение 2 нед. после курса тилорона наблюдалось уменьшение субъективных и объективных признаков воспалительного компонента заболевания: снижение частоты приступов удушья, свистящего дыхания, уменьшение кашля в следствие снижения гиперреактивности бронхов. Наиболее значимым проявлением изменения состояния у больных БА основной группы явилось уменьшение тяжести приступов, о чем свидетельствует более низкий балл оценки приступа, в то время как в группе сравнения отмечено нарастание тяжести приступов ($p < 0,05$). За год наблюдения в группе пациентов, получавших тилорон, тяжесть приступов снизилась с $5,3 \pm 1,0$ (до лечения) до $3,2 \pm$

1,67 (после лечения); $p < 0,05$; в то время как в группе пациентов, получавших базисную терапию, отмечено нарастание тяжести приступов с $6,3 \pm 0,8$ (до лечения) до $9,17 \pm 1,5$ (после лечения); $p < 0,05$. В целом положительное влияние тилорона на клинико-иммунологические показатели выявлено у больных БА в 95 % случаев.

Продолжающееся наблюдение за больными БА в течение весенне-осеннего сезонов позволило обратить внимание на профилактическое влияние проведенного курса тилорона в отношении заболеваемости ОРВИ. В группе сравнения (базисная терапия без индуктора интерферонов тилорона) 4 пациента из 10 перенесли ОРВИ с высоким подъемом температуры и бронхолегочными осложнениями.

Обсуждение

Выявленные в ходе исследования наименьшие значения соотношения INF- γ / IL-4 у больных БА вне обострения, т. е. недостаточность Th1, по-видимому, становится причиной снижения синтеза INF- γ . В связи с этим подъем содержания IL-4 характеризует преимущество субпопуляций Th2, которые отвечают за дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и снижение физиологического ингибирующего действия INF- γ на синтез IgE. Это приводит к увеличению содержания в сыворотке IgE. Следовательно, у больных БА даже вне обострения сохраняется цитокинопосредованная гиперпродукция IgE, которую можно определить как основное патогенетическое звено в механизме развития воспалительных реакций. Таким образом, риск развития обострения при БА, по-видимому, регулируется соотношением Th-зависимых цитокинов, соотношением INF- γ / IL-4. Отсутствие воспалительных процессов, сопровождающих БА, по-видимому, связано с низким содержанием TNF- α , который влияет на степень инфильтрации нейтрофилами стенок бронхов, активно участвуя в регуляции экспрессии молекул адгезии, ответственных за избирательную адгезию эозинофилов в центре воспаления. Его можно считать медиатором поздней фазы аллергической реакции. Кроме того, предполагают, что TNF- α является веществом, отвечающим за синхронизацию воспаления.

При обострении БА на фоне ОРВИ сохраняющееся сниженным соотношение INF- γ / IL-4 дает

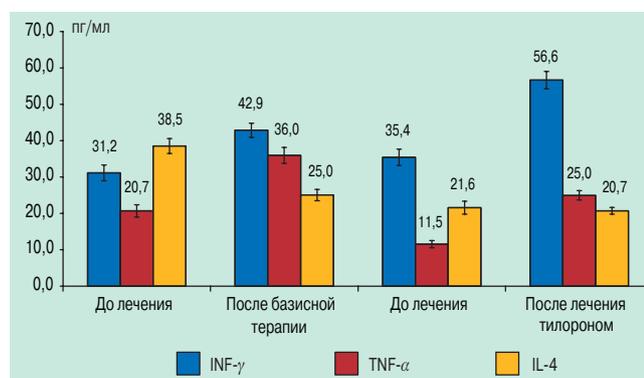


Рисунок. Цитокиновый профиль сыворотки крови у больных бронхиальной астмой на фоне базисной терапии и с использованием индуктора интерферонов (тилорона)

основание считать, что в период обострения БА имеет место явно недостаточный синтез INF- γ клетками-продуцентами. Кроме того, усиление макрофагальной составляющей иммунитета, которая отмечается при обострении БА, может способствовать подъему продукции макрофагами веществ, ингибирующих синтез INF- γ .

При включении тилорона в комплексную терапию больных БА на фоне ОРВИ развивается достоверное усиление выхода INF- γ — противовоспалительного иммунного цитокина, оказывающего стимулирующее влияние на клетки-продуценты TNF- α . В результате этого нарастает концентрация TNF- α в сыворотке крови больных БА после лечения, восстанавливается соотношение INF- γ / IL-4. Снижение воспалительной активности крови позволяет нормализоваться механизмам контрвоспаления, в частности, определяет понижение IgE и СРБ.

Нормальное состояние системы INF- γ / IL-4 позволяет предотвратить угрозу возникновения или обострения вирусных и бактериальных заболеваний у больных БА (ОРЗ, грипп, хронический тонзиллит и пр.) и предупредить сезонные обострения основного заболевания.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать следующие выводы:

1. Комплексное определение содержания в сыворотке крови IL-4, TNF- α , INF- γ , IgE и СРБ у

больных БА может служить маркером степени воспалительной реакции, который определяет глубину патологического процесса, а также является важным критерием подбора индивидуальной терапии.

2. Применение тилорона в комплексе профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий у больных со среднетяжелой БА на фоне ОРВИ позволяет снижать патологические реакции иммунной системы, являющиеся ключевыми в развитии данного заболевания.

Литература

1. Ребров А.П., Кароли Н.А. Обострение бронхиальной астмы. Саратов: Изд-во СГМУ; 2002.
2. National Heart, Lung and Blood Institute. Data fact Sheet / Asthma statistics. Bethesda; 1999.
3. Message S.D., Johnston S.L. Viruses in asthma. Br. Med. Bull. 2002; 61: 29–43.
4. Sterne J., Penny M. et al. Respiratory illness in infancy as a risk factors for asthma and atopy: cohort study. Eur. Respir. J. 2000; 16: 555.
5. Brooks G.D. et al. Rhinovirus-induced interferon-gamma and airway responsiveness in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168: 1091–1094.
6. Papadopoulos N.G., Johnston S.L. et al. A defective type 1 response to rhinovirus in atopic asthma. Thorax 2002; 57: 328–332.

Поступила 20.02.2008
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-085.275-092