

**Iwona Stelmach¹, Joanna Jerzyńska¹, Monika Bobrowska¹,
Agnieszka Brzozowska¹, Paweł Majak¹, Piotr Kuna²**

¹Samodzielny Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii I.P. AM w Łodzi, p.o.
kierownik Dr med.I Stelmach.

²Klinika Pneumonologii i Alergologii I.M.W. AM w Łodzi, kierownik Prof.dr hab.med.P.Górski.

STĘŻENIE IL-10 W SUROWICY DZIECI CHORYCH NA ASTMĘ OSKRZELOWĄ

IL-10 SERUM LEVELS IN CHILDREN WITH MODERATE ASTHMA

Summary: Levels of an interleukin 10 (IL-10) are reduced in asthmatic patients in comparison to healthy subjects. Fact, that IL-10 is produced by Th1 and that inhibits cytokine production by Th2 lymphocytes has led to the concept that IL-10 might be beneficial in mitigating allergic inflammation. The purpose of this study was to define the effect of 4 week monotherapy with triamcinolone acetone or nedocromil sodium on the serum level of IL-10, bronchial hyperresponsiveness and clinical parameters in atopic asthma children.

It was an 8 week, randomised, double-blind trial of 37 children with moderate asthma allergic to house dust mite. Patients were randomly allocated to receive 200 mcg triamcinolone twice daily (n=18), or 0.004 g nedocromil four times daily (n=19).

Thirty children completed the study. After treatment with triamcinolone the level of IL-10 in blood serum significantly increased, bronchial hyperreactivity significantly decreased, and all clinical parameters improved. Mean IL-10 levels in serum before and after treatment with triamcinolone were 7.5 pg/ml with 95%CI 6.79%-8.22% and 14.21 pg/ml with 95%CI 11.33%-17.09% respectively (p<0.001). After treatment with nedocromil, clinical symptoms improved significantly, IL-10 serum levels and bronchial hyperreactivity did not change significantly (p=0.094 and p=0.09 respectively).

This study demonstrates that one possible way by which triamcinolone contribute to inhibition of inflammation is by effect on IL-10.

Key words: asthma, inflammation, IL-10

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2002, 70, 1-2, 25-33

Wstęp

Poziom interleukiny 10 (IL-10) w drogach oddechowych chorych na astmę jest niższy w porównaniu z osobami zdrowymi (4).

Źródłem IL-10 są aktywowane limfocyty Th1 i Th2, monocyty, limfocyty B, keratynocyty, eozynofile (3,24). IL-10 hamuje syntezę prozapalnych cytokin: interleukiny (IL) 1 beta, IL-6, IL-8, IL-12, TNF (czynnik martwicy guza) alfa przez makrofagi i monocyty, czynników wzrostu, ICAM-1 (cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1) i chemokiny MIP (białko zapalne makrofagów) alfa przez makrofagi i komórki NK (naturalne komórki cytotoksyczne) (3,15,23,25).

IL-10 obecna w drogach oddechowych odgrywa znaczącą rolę w zmniejszeniu patologicznej odpowiedzi prozapalnej indukowanej przez limfocyty Th2 (22). Hamuje ona proliferację komórek T aktywowanych przez przeciwciała anty-CD3 przy braku komórek prezentujących antygen (3). To działanie wywiera poprzez zahamowanie produkcji IL-2 przez limfocyty T na poziomie transkrypcji.

W przeciwieństwie do hamującego wpływu IL-10 na limfocyty T stymuluje ona również proliferację komórek B, wydzielanie immunoglobulin G i zmianę klas przeciwciał w kierunku izotypu α (4).

IL-10 jest czynnikiem różnicowania oraz czynnikiem chemotaktycznym dla cytotoksycznych limfocytów CD8 (3,24). Inna prozapalna rola IL-10 to nasilanie zależnej od IL-2 i IL-3 proliferacji limfocytów T (3,4,24).

Obserwacje, że IL-10 produkowana jest przez limfocyty Th1 oraz że hamuje ona produkcję cytokin przez limfocyty Th2 pozwalają przypuszczać, że IL-10 wywiera hamujący wpływ na zapalenie alergiczne.

Niewiele jest badań dotyczących stężenia IL-10 w surowicy chorych na astmę oskrzelową. Obecność zarówno pro- i przeciwzapalnych właściwości IL-10 stwarza potrzebę dalszych badań nad jej rolą w zapaleniu alergicznym.

Stan zapalny dróg oddechowych jest nieodłącznym elementem wszystkich klinicznych objawów astmy, dlatego też w leczeniu choroby stosuje się leki przeciwzapalne. Leki przeciwzapalne zdefiniowane przez Międzynarodowy Program Prewencji i Leczenia Astmy (10) powodują redukcję zapalenia w drogach oddechowych i zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli. Do leków kontrolujących chorobę zaliczamy: kortykosteroidy, nedokromil sodu, kromoglikany, preparaty teofiliny, beta2-mimetyki długodziałające, leki przeciwleukotrienowe. Wśród nich sterydy mają najlepiej udowodnione działanie przeciwzapalne. Wpływ pozostałych leków na mediatory zapalenia nie jest do końca wyjaśniony.

Doniesienia o plejotroficznej roli IL-10 w zapaleniu alergicznym skłoniły nas do oceny wpływu czterotygodniowego leczenia acetonidem triamcinolonu i nedokromilem sodu w monoterapii na surowiczy poziom IL-10 w surowicy, nadreaktywność oskrzeli i przebieg umiarkowanej astmy u dzieci z nadwrażliwością na alergeny roztoczy kurzu domowego.

Materiał i metoda

37 dzieci w wieku od 9 do 17 r. ż. chorych na przewlekłą umiarkowaną astmę oskrzelową, uczulonych na roztocza kurzu domowego, wzięło udział w ośmiotygodniowym badaniu.

Badanie trwało od maja do września, kiedy ekspozycja na kurz jest na stałym poziomie. Astmę oskrzelową rozpoznano u nich na podstawie objawów klinicznych oraz dodatniej próby rozkurczowej (test odwracalności oskrzeli po wziewie 200 mcg salbutamolu – wzrost wskaźnika FEV1 o co najmniej 15% w stosunku do wartości wyjściowej). Astmę umiarkowaną zdefiniowano wg. obowiązujących zaleceń (10). W okresie 6 miesięcy poprzedzających badanie pacjenci byli leczeni sterydem wziewnym w stałej dawce 400 mcg na dobę, astma była stabilna, chorzy nie mieli zaostrzeń choroby ani potrzeby stosowania innego leczenia.

Punktowe testy skórne wykonano z powszechnie występującymi alergenami środowiska (Alergopharma, Niemcy), za wynik dodatni uznawano bąbel ≥ 3 mm (po 15 min.).

Było to 8-tygodniowe badanie randomizowane prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, niekontrolowane placebo, porównujące wpływ triamcinolonu acetonidu (Azmacort, Aventis, USA) w dawce 200 mcg 2 razy dziennie oraz nedokromilu sodu (Tilade, Aventis USA) w dawce 2 wziewy (0,002 g / wziew)

4 razy dziennie na stężenie IL-10 w surowicy, nadreaktywność oskrzeli oraz przebieg kliniczny (objawy kliniczne, FEV1) astmy.

Ze względu na odmienny wygląd inhalatorów, dla uzyskania podwójnie ślepej próby w obu grupach zastosowano placebo.

Badanie składało się z trzech wizyt. Podczas pierwszej wizyty pacjenci zostali włączeni do badania, poinformowani o jego celu, o sposobie samooceny objawów wg dzienniczka opartego na Pediatrycznym Kwestionariuszu Jakości Życia z Astmą (18). Odstawiono dotychczasowe leczenie astmy, pacjenci otrzymali lek z grupy beta2-agonistów (Ventolin, Glaxo Wellcome, Wielka Brytania) „na żądanie” na cztery tygodnie.

Podczas drugiej wizyty – po czterech tygodniach – po randomizacji, pacjentów przydzielono do jednej z grup:

I grupa 19 pacjentów – otrzymujących: nedokromil, triamcinolon placebo (grupa nedokromilu)

II grupa 18 pacjentów – otrzymujących: triamcinolon, nedokromil placebo (grupa triamcinolonu)

Beta 2-agonista krótkodziałający (Ventolin) był stosowany na żądanie.

Trzecia wizyta odbyła się po 4 tygodniach terapii. Podczas drugiej i trzeciej wizyty analizowano kartę oceny objawów pacjenta, pobrano próbki krwi do badań, wykonano spirometrię, próbę nieswoistej nadreaktywności oskrzeli z histaminą; przed wykonaniem badań czynnościowych oskrzeli Ventolin odstawiono na co najmniej 6 godzin.

Karta oceny objawów klinicznych

Karta samooceny objawów klinicznych została opracowana w oparciu o Pediatryczny Kwestionariusz Jakości Życia (18). Objawy dzienne i nocne astmy były punktowane rano i wieczorem: 0 (punktów) = brak objawów w czasie dnia / nocy; 1= objawy wystąpiły, ale nie wpływały na aktywność w ciągu dnia / sen w nocy; 2= objawy, które zakłócały aktywność życiową 1x dziennie / przerwały sen nocny; 3= objawy, które zakłócały aktywność życiową 2 lub więcej razy dziennie / zaburzały sen przez większą część nocy lub całą noc.

Punktacja zużycia beta2-agonistów : 0= nie stosowano, 1= stosowano 1x na dobę, 2= stosowano 2 do 3 x na dobę, 3= stosowano powyżej 3x na dobę.

Minimalna dobowa liczba punktów była 0 (brak objawów dziennych i nocnych, nie stosowano beta2-agonistów), maksymalna dobowa liczba punktów – 9 (częste objawy dzienne i nocne, zużycie beta2-agonistów powyżej 3x na dobę). Porównywano średnie wartości z jednego tygodnia przed wizytą.

Badanie czynności płuc

Badanie spirometryczne wykonywano przy użyciu spirometru Lungtest 1000 firmy MES. Pomiarów natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) dokonywano trzykrotnie, przyjmowano największą z trzech wartości. Test prowokacyjny z histaminą i z oznaczeniem wartości PC20 wykonano w oparciu o metodę opisaną przez Cooockrofta (5), stosowano nebulizator De Vilbiss 646 o rzucie minutowym 0.33 ml przy przepływie powietrza 6 l/min.

Badania laboratoryjne

Na wizycie drugiej i trzeciej od każdego pacjenta pobrano 1 ml krwi w celu oznaczenia poziomu IL-10. Krew została pobrana do oddzielnych próbek

surowiczych (S-Monovette, Sarstedt, Niemcy), które pozostawały w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę, a następnie zostały odwirowane w 3000g w temperaturze 4°C przez 10 minut. Przed analizą wszystkie próbki były przechowywane w temperaturze -70°C. Pomiary surowiczych stężeń IL-10 w surowicy były wykonywane metodą ELISA kit R&D Systems, Minneapolis, USA z czułością <3,9 pg/ml.

Metody statystyczne

Analizę wyników wykonano przy użyciu programu StatSoft Statistica, wersja 5,0 dla programu Windows (StatSoft, Inc., Tulsa, USA). Dane zostały przedstawione jako wartości średnie z 95% przedziałami ufności CI. Istotne statystycznie różnice między grupami i wewnątrz grup obliczono testem t-Studenta oraz potwierdzono nieparametrycznym testem Wilcozona, wartości $p < 0,05$ zostały uznane za istotne statystycznie.

Badanie zostało przeprowadzone za zgodą Komisji Etycznej Akademii Medycznej w Łodzi, uzyskano również pisemną zgodę rodziców lub prawnych opiekunów pacjentów na ich udział w badaniu.

Wyniki Badanie ukończyło 30 chorych: 15 w grupie nedokromilu, 15 w grupie triamcinolonu. Siedmiu pacjentów było wykluczonych z badania z powodu: zaostrzenia astmy (3 pacjentów podczas pierwszych 4 tygodni, leczonych Ventolinem „na żądanie”), rezygnacji z udziału w badaniu (4 pacjentów). Charakterystyka pacjentów, którzy ukończyli badanie znajduje się w tabeli I.

Tabela I. Wstępna charakterystyka chorych którzy ukończyli badanie. Wszystkie wartości przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych i odchyłeń standardowych.

Table I. Baseline characteristic of patients who completed the study. All values are expressed as means \pm SD.

| | Grupy badane / Treated groups | | p |
|--|-------------------------------|----------------|----|
| | Triamcinolon | Nedokromil | |
| Liczba chorych / No. patients | 15 | 15 | |
| Liczba chłopców / No. male | 8 | 7 | |
| Wiek / Age | 12 \pm 1,6 | 12 \pm 1,4 | NS |
| Czas trwania astmy (lata) / Duration of asthma (years) | 3,8 \pm 0,6 | 3,9 \pm 0,5 | NS |
| Objawy astmy (punkty)* / Asthma symptoms (score)* | 7,2 \pm 0,8 | 6,5 \pm 1,3 | NS |
| FEV1 (% normy) / FEV1 (% of predicted value) | 74,3 \pm 4,1 | 75,8 \pm 6,9 | NS |

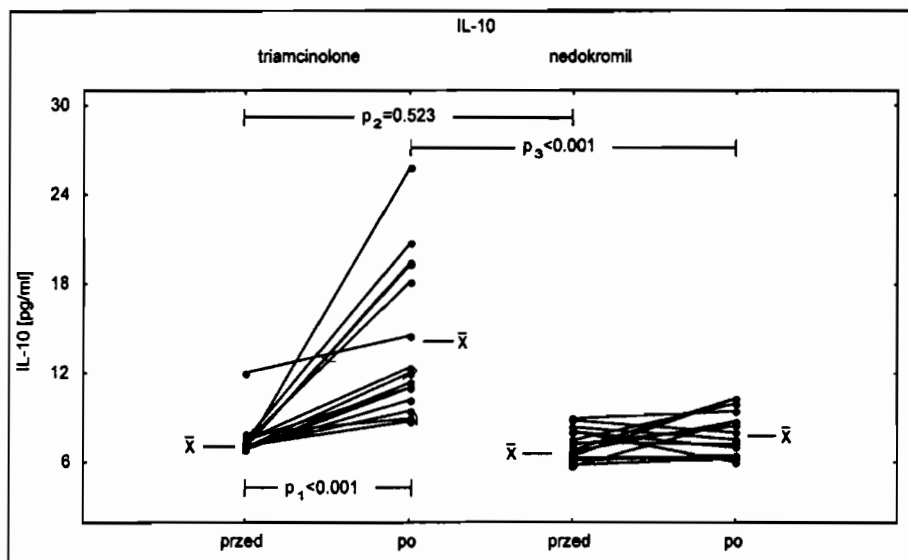
*Dzienne i nocne objawy astmy oraz zużycie β_2 -agonistów punktowano od 0 (najlepiej) do 3 (najgorzej)

*Daytime, nocturnal asthma symptoms and use of β_2 -agonists were scored as 0 (best) to 3 (worst) each.

Przed rozpoczęciem badania nie było statystycznie istotnych różnic w surowiczych poziomach IL-10, wartościach PC20 H, FEV1 oraz w punktacji wg opracowanej skali klinicznej.

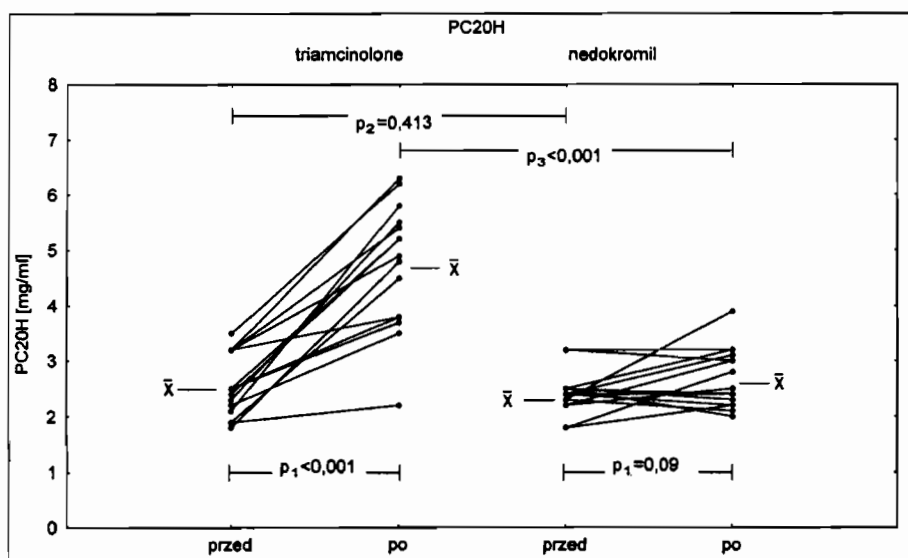
Po czterech tygodniach leczenia triamcinolonem stwierdzono statystycznie istotny wzrost stężenia IL-10 ($p < 0,001$) w surowicy, po leczeniu nedokromilem wzrost poziomu IL-10 nie był statystycznie istotny ($p = 0,094$) (Ryc.1).

IL-10 w surowicy dzieci chorych na astmę



Ryc.1 Stężenie IL-10 [pg/ml] w surowicy przed i po leczeniu triamcinolonem i nedokromilem.
Fig.1 Serum levels of IL-10 [pg/ml] before and after treatment with triamcinolone (left panel) and nedocromil (right panel).

Statystycznie istotny wzrost PC20 H obserwowano po leczeniu triamcinolonem ($p < 0,001$); w grupie leczonej nedokromilem wartości PC20 H nie zmieniły się istotnie ($p = 0,09$) (Ryc.2). Parametry klinicznej manifestacji choroby (FEV1, skala kliniczna) poprawiły się w obu grupach. Stwierdzono statystycznie istotne różnice w wartościach IL-10 i PC20 H pomiędzy grupami po leczeniu.



Ryc.2 PC20H [mg/ml] przed i po leczeniu triamcinolonem i nedokromilem.
Fig.2 PC20H [mg/ml] before and after treatment with triamcinolone (left panel) and nedocromil (right panel).

Tabela II. Różnice pomiędzy grupami przed i po leczeniu triamcinolonem i nedokromilem
 Table II. Differences between groups before and after treatment with triamcinolone and nedocromil

| | Średnia w grupie triamcinolonu mean values in triamcinolon group | Średnia w grupie nedokromilu mean values in nedocromil group | Różnica między wartościami średnimi difference between mean values | p |
|---|---|---|---|--------|
| Przed terapią / Before treatment | | | | |
| Skala kliniczna /Score | 7,2 | 6,47 | 0,733 | 0,07 |
| CI | 6,8-7,7 | 5,75-7,2 | - | |
| r | 6-8 | 4,8 | | |
| FEV1 [%pred] | 74,3 | 75,8 | 1,53 | NS |
| CI | 72-76,5 | 72-80 | | |
| r | 70-82 | 70-93 | | |
| PC20H [mg/ml] | 2,56 | 4,72 | 2,16 | NS |
| CI | 2,2-2,9 | 4,1-5,3 | | |
| r | 1,8-3,5 | 2,2-6,3 | | |
| IL-10 [pg/ml] | 7,5 | 7,22 | 0,28 | NS |
| CI | 6,8-8,2 | 6,6-7,8 | | |
| r | 6,8-12 | 5,7-8,97 | | |
| Po terapii/after treatment | | | | |
| Skala kliniczna /Score | 3,3* | 3,47* | 0,2 | NS |
| CI | 2,7-3,8 | 2,3-4,6 | | |
| r | 2-5 | | | |
| FEV1 [%pred] | 90,9* | 90,1* | 0,87 | NS |
| CI | 85,5-96,3 | 83,5-96,6 | | |
| r | 80-112 | 75-117 | | |
| PC20H [mg/ml] | 4,7* | 2,69 | 2,0 | <0,001 |
| CI | 4,1-5,3 | 2,4-2,98 | | |
| r | 2,2-6,3 | 2-4 | | |
| IL-10 [pg/ml] | 14,2* | 8,1 | 6,15 | <0,001 |
| CI | 11,3-17,1 | 7,2-8,9 | | |
| r | 8,8-25,8 | 6-10 | | |

CI – 95% przedziały ufności / 95% confidence intervals

r – wartości minimalne i maksymalne / range

* różnice istotnie statystyczne wewnątrz grup / differences statistically significant within groups

Nie znaleziono statystycznie istotnych korelacji pomiędzy badanymi parametrami.

Omówienie

Przeprowadzone badanie wykazało, że czterotygodniowe przeciwzapalne leczenie triamcinolonem w dawce 400 mcg na dobę dzieci chorych na umiarkowaną astmę oskrzelową wpłynęło na wzrost stężenia IL-10 w surowicy, wraz ze zmniejszeniem nadreaktywności oskrzeli i poprawą klinicznego przebiegu astmy. Leczenie nedokromilem poprawiło czynność płuc i przebieg kliniczny choroby.

Według Borisha i wsp. kortykosteroidy (KS), w badaniu in vitro, hamują (niezależnie od dawki) produkcję IL-10 stymulowaną lipopolisacharydem (LPS) przez komórki jednojądrowe krwi obwodowej (4), co może sugerować bezpośredni wpływ sterydów na IL-10. Chociaż obniżenie produkcji IL-10

może paradoksalnie nasilać reakcję immunologiczną, to jednak jej wpływ na odpowiedź humoralną i cytotoksyczną sugeruje jej właściwości przeciwzapalne. Inne badania wykazały zdolność KS do całkowitego zahamowania produkcji IL-10 przez ludzkie komórki monoblastyczne (8). Hodge i wsp. badali wpływ sterydów na wytwarzanie IL-10 w monocytach, limfocytach T i komórkach NK izolowanych z krwi obwodowej: niskie dawki leku spowodowały wzrost IL-10 w monocytach. Autorzy sugerują, że przeciwzapalny mechanizm działania KS może opierać się na ich wpływie na IL-10 (11). W badaniu John i wsp. wykazano, że inhalowany budesonid (800 mcg 2 x na dobę) zwiększa ekspresję mRNA dla IL-10 w aktywowanych płucnych makrofagach u chorych na astmę łagodną (12). Budesonid zmniejszył nadreaktywność oskrzeli i poprawił wyjściowe wartości FEV₁, natomiast nie stwierdzono zmian poziomu IL-10 w monocytach krwi obwodowej. W naszym badaniu wykazaliśmy wzrost stężenia IL-10 w surowicy chorych; u wszystkich pacjentów, co było zawsze związane z poprawą przebiegu astmy – nadreaktywności oskrzeli, FEV₁ oraz z poprawą kliniczną.

Właściwości przeciwzapalne nedokromilu sodu są dyskutowane. Liczne badania opisują poprawę kliniczną, poprawę czynności płuc, zmniejszenie zużycia bronchodilatatorów, jak również korzystny wpływ na późną i wczesną fazę reakcji alergicznej (1,7,16,20).

Znane są nieliczne doniesienia o wpływie nedokromilu na komórki i markery zapalenia w materiale z popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych i w surowicy (2,13,14,17).

Badanie przeprowadzone w naszej klinice u 39 chorych na umiarkowaną astmę atopową wykazało wpływ 4 tygodniowego leczenia nedokromilem sodu na markery krwi obwodowej (eozynofilię, ECP, sIL-2R, IL-4, sICAM-1) (21).

Dotychczas nie badano wpływu nedokromilu sodu na stężenie IL-10 w surowicy.

Corbel i wsp. porównując skuteczność betametazonu i nedokromilu sodu w procesie zapalnym w płucach myszy wykazali, że kortykosterydy zwiększały stężenie IL-10 w BAL, natomiast nie zaobserwowali wpływu nedokromilu na poziom IL-10 (6).

Mimo ogromnego postępu wiedzy o znaczeniu zapalenia w patogenezie astmy, nadal nie znamy zjawisk, które doprowadzają do trwałej obecności komórek zapalnych w drogach oddechowych oraz powstania zmian strukturalnych w oskrzelach i ich nadreaktywności. Szereg badań poświęcono poszukiwaniu u chorych na astmę korelacji pomiędzy liczbą komórek zapalnych w popłuczynach BAL a nasileniem nadreaktywności dróg oddechowych na metacholinę czy histaminę (9,19). Chociaż związek pomiędzy stopniem nadreaktywności oskrzeli a nasileniem zapalenia w drogach oddechowych jest ciągle dyskutowany, to testy prowokacji nieswoistej są używane do monitorowania zapalenia w astmie.

W naszym badaniu pomiar nadreaktywności oskrzeli przyjęliśmy jako wykładnik nasilenia procesu zapalnego w drogach oddechowych; wykazaliśmy, że acetonid triamcinolonu wpłynął zarówno na wzrost poziomu IL-10 w surowicy jak i na statystycznie istotny wzrost PC₂₀ H, co może sugerować że jednym z mechanizmów działania przeciwzapalnego sterydów może być wpływ

na IL-10. Leczenie nedokromilem sodu nie wpłynęło istotnie na zmiany powyższych parametrów.

W obecnym rozumieniu roli IL-10 w zapaleniu, wydaje się konieczne przeprowadzenie dalszych badań klinicznych, które pomogłyby odpowiedzieć na pytanie czy IL-10 może być dobrym markerem nasilenia procesu zapalnego w astmie.

Piśmiennictwo

1. Aalbers R. et al. The effect of nedocromil sodium on the early and late reaction and allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991,87(5), 993-1001.
2. Altraja A. Effect of regular nedocromil sodium or albuterol on bronchial inflammation in chronic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996,98,S58-66.
3. Borish L.: IL-10 : Evolving concepts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998, 101, 293-297.
4. Borish L. et al. : Interleukin -10 regulation in normal and asthmatics subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, 97, 1288-1296.
5. Cockcroft D.W., Murdock K.Y., Mink J.T.. Determination of Histamine PC20. *Chest* 1983, 54, 505-506.
6. Corbal M. et al. : Comparative effects of betamethasone, cyclosporin and nedocromil sodium on acute pulmonary inflammation and metalloproteinase activities in bronchoalveolar lavage fluid from mice exposed to lipopolysaccharide. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1999, 12 (3), 165-171.
7. Devalia J.L. et al. : Nedocromil sodium and airway inflammation in vivo and in vitro. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, 98, 51.
8. Garrelds I.M. et al.: Time dependent production of cytokines and eicosanoids human monocytic leukaemia U937 cells; effects of glucocorticosteroids. *Mediators Inflamm.* 1999, 8(4-5), 229-235.
9. Gruber W. et al. : Serum eosinophil cationic protein and bronchial responsiveness in pediatrics and adolescent asthma patients. *Chest*, 1999, 116, 301.
10. Highlights of the Expert Panel Report 2: „Guidelines for the diagnosis and management of asthma” (NIH Publication No. 97-4051A, May 1997).
11. Hodge S. et al.: Methyl-prednisolone up-regulates monocyte interleukin-10 production in stimulated whole blood. *Scand. J. Immunol.* 1999, 49(5), 548-553.
12. John M. et al.: Inhaled corticosteroids increase interleukin 10 but reduce macrophage inflammatory protein 1 alpha, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and interferon - gamma release from alveolar macrophages in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157(1), 256-262.
13. Leung K.B.P.: A comparison of nedocromil sodium and sodium cromoglycate on human lung mast cells obtained by bronchoalveolar lavage and by dispersion of lung fragments. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986,69(suppl 147),223-226.
14. Manolitsas N.D.:Regular albuterol, nedocromil sodium, and bronchial inflammation in asthma. *Am. J Respir .Crit. Care Med.* 1995,151,1925-1930.
15. Moore K.W.: Interleukin-10 and the Interleukin-10 receptor. *Annu. Rev. Immunol.* 2001,19,683-765.
16. North American Tilade Study Group. A double - blind multicenter group comparative study of the efficacy and safety of nedocromil sodium in the management of asthma. *Chest.* 1990, 97, 1299.
17. Okada T. et al.: A mechanism for the anti-inflammatory effects of nedocromil ; inhibition of both adhesion molecule expression on eosinophils and endothelial cells, and eosinophil chemotactic activities. *Arrerugi*, 1999, 48, 1322.
18. Santanello N.C. et al.: Measurement characteristics of two asthma symptom diary scales for use in clinical trials. *Eur. Respir. J.*1997, 10, 646-651.
19. Scheinmann P.et al.:Methods for assessment at airways inflammation. *Pediatrics Eur. Respir. J.* 1998, 11, suppl. 26, 53-58.
20. Schwartz H.J. et al. A comparative study of the clinical efficacy of nedocromil sodium and placebo: How does cromolyn sodium compare as an active control treatment? *Chest* .1996,109, 945-952.
21. Stelmach I. et al.: Double-blind, randomised, placebo-controlled trial of effect of nedocromil sodium on clinical and inflammatory parameters of asthma in children allergic to dust mite. *Allergy* 2001, 56, 518-524.

22. Van Scott M.R. et al.: IL-10 reduces Th2 cytokine production and eosinophilia but augments airway reactivity in allergic mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000, 278(4), L667-674.
23. Wanidworanun C., Strober W.: Predominant role of tumor necrosis factor- α in human monocyte IL-10 synthesis. *J. Immunol.* 1993, 151, 6853-6861.
24. Yssel H. et al.: IL-10 is produced by subsets of human CD4⁺T cell clones and peripheral blood T cells. *J. Immunol.* 1992, 149, 2378-2384.
25. Zuany-Amorim C. et al.: Interleukin-10 inhibits antigen-induced cellular recruitment into the airways of sensitized mice. *J. Clin. Invest.* 1995, 95, 2644-2651.

Wpłynęła: 03.07.2001

Adres: Wojewódzki Szpital Specjalistyczny 95-100 Zgierz ul.Parzęczewska 35