

УДК 616.211-002:616-056.3-085.37

*Н.М. Каспрук, Г.Д. Коваль*

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ПРИ АЛЕРГІЧНОМУ РИНИТІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Обстежено 60 хворих на сезонний алергічний риніт із сенсibiliзацією до пилоквих алергенів. Встановлено динаміку рівнів цитокінів – маркерів активності Th2/Th1-відповіді в сироватці крові хворих при

застосуванні різної кількості курсів специфічної імунотерапії, що дає змогу визначити їх потрібну кількість.

**Ключові слова:** алергічний риніт, специфічна імунотерапія.

**Вступ.** Алергічний риніт (АР) – поширене захворювання, частота якого в загальній популяції становить 10-40 % [1, 8, 9, 12]. В Україні, за даними експертів Всесвітньої організації з алергії (WAO, 2008), поширеність АР досягає 40 % [1]. Упродовж останніх 10 років науковці відзначають стійку тенденцію до зростання кількості пацієнтів, які страждають від даної патології [1-5, 7].

Алергічний риніт має хронічний перебіг і належить до захворювань, що суттєво погіршують якість життя пацієнтів. Несвоєчасна діагностика і лікування цього патологічного стану призводить до серйозних ускладнень із боку ЛОР-органів і сприяє розвитку бронхіальної астми.

Накопичення значної доказової бази щодо прогресування хронічного алергічного запалення дихальних шляхів зумовило розробку регламентуючих підходів до ведення пацієнтів з алергією, що є основою цілої низки рекомендацій. Стратегія і тактика лікування хворих на алергічний риніт викладені в міжнародному погоджувальному документі ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2007, 2008, 2009) [9-11, 13].

Поліноз є типовим прикладом atopічного захворювання, перебіг якого належить до IgE-залежних алергічних реакцій 1-го типу. Основну роль у розвитку таких реакцій відводять дисбалансу в системі субпопуляцій Т-лімфоцитів-хелперів 1-го і 2-го типу (Th1, Th2), опосередкованому змінами цитокінового профілю. Відомо, що клітини субпопуляції Th1 продукують прозапальні цитокіни – інтерлейкіни (IL)-2, -12, інтерферон-гамма (INF- $\gamma$ ), які посилюють клітинний і пригнічують гуморальний імунітет, а клітини субпопуляції Th2 продукують IL-4, -5, -10 та інші, сприяють активації В-лімфоцитів і продукції антитіл, зменшують утворення прозапальних цитокінів.

IgE-відповідь на алерген індукована взаємодією Т-клітин і антигенпрезентуючих клітин, яка призводить до переважної стимуляції вивільнення IL-4, одночасного пригнічення секреції INF- $\gamma$  і перемикає активовані В-лімфоцити на синтез IgE. Цей процес відбувається в ранній період імунної відповіді і залежить від послідовності секреції різних лімфокінів. Зокрема IL-4 посилює експресію CD23 (низькоафінний рецептор IgE), що супроводжується накопиченням IgE-зв'язувальних факторів, які підтримують синтез IgE, можливо

за участі інших лімфокінів (IL-5, -6). IL-10 запобігає розвитку імунної відповіді нормергічним шляхом, посилюючи її гуморальну складову і зумовлюючи алергічну реактивність організму. Інтерферони, особливо INF- $\gamma$  і меншою мірою – INF- $\alpha$ , зазвичай гальмують функцію IgE-утворювальних клітин як на етапі перемикавання на синтез IgE, так і на більш пізніх етапах. IL-5 виконує особливо важливу роль у пізній фазі алергічного запалення, оскільки є вибірковою стимулятором як диференціювання еозинофілів, так і їх адгезії та активації. Стимуляція функції Th2-клітин характеризується зміною цитокінового профілю у бік збільшення утворення IL-4, -5, -10 і пригнічення продукції INF- $\gamma$ .

Патогенетичним методом лікування полінозу, що діє на всі ланки патогенезу, тобто алергічного запалення, є алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) пилковими алергенами.

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність різної кількості АСІТ за допомогою вивчення динаміки рівнів цитокінів у хворих на поліноз.

**Матеріал і методи.** За період із 2007 по 2011 роки під нашим спостереженням перебували 60 хворих на поліноз у формі алергічного риніту (АР) і ринокон'юнктивіту віком від 15 до 36 років. Середній вік (M $\pm$ s) – 25,6 $\pm$ 10,9 року; серед них жінок – 49,9 %, чоловіків – 51,1 %.

У всіх хворих виявлено сенсibiliзацію до алергенів полину, лободи, грястиці, пажитниці багаторічної, тимофіївки, стоколосу прямого, китника лугового (лисохвосту), костриці лугової (вівсяниці), жита, кукурудзи, кульбаби, соняшника, кропиви, подорожника, за допомогою прикестів з відповідними алергенами виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна) та виявлення специфічних Ig E (Компанія «Сінево»). Рівні загального Ig E склали від 210 до 570 МО.

Проведено передсезонну АСІТ причинно-значущими алергенами за стандартною схемою [6]. Для цього використовували водно-сольові розчини алергенів (в 1 мл розчину – 10 000 PNU алергену) виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). Сорок три (47,8 %) пацієнти одержали один курс, 16 (17,8 %) – два курси, 12 (13,3 %) – три курси, 19 (21,1 %) пацієнтів – п'ять курсів АСІТ. Виділені підгрупи за кількістю курсів АСІТ порівняні за віком ( $p > 0,10$  при всіх порівняннях) і статтю ( $p > 0,20$ ) пацієнтів.

У всіх осіб визначали рівень IL-4, -5, -10, -12, IFN- $\gamma$  у сироватці крові до і після відповідного курсу АСІТ. Імунологічне дослідження проводили методом твердофазного імуносорбентного ензимопов'язаного аналізу (ELISA) за допомогою діагностичних реагентів фірми «Протеїновий контур» (Росія). Обробку отриманих даних здійснювали з використанням пакета програм Statistica v6.1<sup>®</sup> (Statsoft Inc., США). У таблицях і тексті наведено статистичні показники: кількість спостережень (n), середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (s), медіана (Me), коефіцієнт варіації (C, %). Згідно з перевіркою відповідності розподілу показників, що вивчали, нормальному закону за критеріями Колмогорова – Смирнова з поправкою Лілієфорса і Шапіро – Уїлка встановлено наявність відмінностей в окремих групах і на певних етапах дослідження, причому в більшості випадків (80 %) гіпотеза про нормальний закон розподілу відповідно до критерію Колмогорова – Смирнова не відхилялася ( $p > 0,05$ ). З урахуванням цього під час порівняння використовували параметричні (критерій Стьюдента) і непараметричні методи (критерій Вілкоксона) оцінки вірогідності відмінностей, а рівень значущості відмінностей ( $p$ ) зазначено з урахуванням результатів, отриманими за всіма методами. Вірогідність відмінностей відносних показників оцінювали за критерієм Пірсона ( $\chi^2$ ).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що у хворих на поліноз після передсезонної АСІТ відбувалося вірогідне зниження вмісту в сироватці крові прозапальних IL-4 і IL-5 ( $p < 0,001$ ), підвищення продукції протизапальних IL-12 і INF- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ), а також намітилася тенденція до зниження вмісту IL-10 ( $p > 0,30$ ). Ці результати свідчать про позитивний вплив АСІТ на цитокиновий профіль хворих на поліноз і перемикання відповіді з Th2 на Th1-клітини.

Аналіз впливу різної кількості курсів АСІТ на динаміку вмісту вищезазначених цитокинів у хворих на поліноз дав змогу встановити певні закономірності.

Після першого курсу АСІТ спостерігали основні тенденції, характерні для всієї групи хворих на поліноз, описані вище: вірогідне зниження рівнів IL-4 ( $p < 0,05$ ) і IL-5 ( $p < 0,001$ ) та збільшення вмісту IL-12 ( $p < 0,05$ ) і INF- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ), що також свідчить про перемикання на Th1-відповідь (табл.). Активність IL-12 збільшилася не так виражено, як загалом по групі: на 18,2 проти 42,1 % відповідно. Рівень протиалергічного IL-10 залишився незмінним ( $p > 0,90$ ).

Після двох курсів АСІТ, як бачимо, статистично значущі зміни середніх рівнів відбулися лише за показниками IL-4 ( $p < 0,05$ ) і INF- $\gamma$  ( $p < 0,01$ ). Збільшення продукції IL-12 з одночасним зменшенням утворення IL-5 і IL-10 було слабо виражене ( $p > 0,30$ ). Відсутність вірогідних зсувів середніх значень показників частково можна пояснити їх високою варіабельністю, особливо вмісту IL-12, який у середньому збільшився на 16,1 % (медіана – на 23,7 %), а коефіцієнт варіації становив  $C = 88,5$  % до початку другого курсу АСІТ і  $C = 52,5$  % – після нього.

Найкращу динаміку показників цитокинового профілю відзначено після трьох курсів АСІТ. Під впливом імунотерапії відбулося вірогідне зниження вмісту проалергічних цитокинів IL-4 ( $p < 0,05$ ) і IL-5 ( $p < 0,001$ ) зі значним підвищенням продукції INF- $\gamma$  ( $p < 0,003$ ) і IL-12 ( $p < 0,05$ ), а також намітилася тенденція до зниження вмісту IL-10 ( $p > 0,30$ ). Варто зазначити динаміку вмісту IL-12 і INF- $\gamma$ , середній рівень яких збільшився після АСІТ відповідно у 2,5 і 2,2 рази. Ці дані підтверджують перемикання імунної відповіді з Th2- на Th1-шлях реагування.

Вірогідних розбіжностей між вихідними рівнями IL-4, -5, -10, -12 і INF- $\gamma$  та їх вмістом після проведення АСІТ залежно від кількості курсів не спостерігали ( $p > 0,10$ ).

Після курсів АСІТ, незалежно від їх кількості, у хворих на поліноз відбувається вірогідне ( $p < 0,01-0,001$ ) підвищення середніх значень маркеру активності Th1-клітин INF- $\gamma$ . Вірогідне підвищення іншого маркеру Th1 – IL-12 – спостерігають після всіх курсів АСІТ, окрім другого. Динаміка маркерів активності Th2 залежала від кількості курсів АСІТ. Зокрема вірогідне ( $p < 0,05-0,001$ ) зниження рівня IL-4 (рання фаза запалення) спостерігали після всіх курсів, крім п'ятого; зменшення продукції IL-5 (відповідає за пізню фазу запалення) – після всіх курсів, крім другого. Динаміка рівня IL-10 була слабо вираженою, особливо після першого курсу АСІТ ( $p > 0,90$ ), що свідчить про зниження активності Th2-клітин. Позитивну динаміку продукції всіх цитокинів відзначено після третього курсу АСІТ, що свідчить про стійку тенденцію до перемикання відповіді з Th2 на Th1.

При оцінці динаміки клінічних симптомів у хворих на поліноз, що отримували АСІТ вже після першого курсу лікування, встановлено, що застосування АСІТ мікст-алергенами пилковими вітчизняного виробництва ТОВ «Імунолог» ви-

#### Таблиця

Рівень цитокинів у хворих на поліноз до та після проведення АСІТ

Курс СІТ	IL-4		IL-5		IL-10		INF- $\gamma$	
	До	Після	До	Після	До	Після	До	Після
1	0,71	0,52	5,01	3,74	6,00	5,93	3,45	9,87
2	0,64	0,48	3,62	3,33	6,20	6,01	3,34	8,89
3	0,64	0,51	2,91	6,65	6,24	5,78	3,32	7,45

кликало виразний позитивний клінічний ефект порівнянно з групою хворих, у яких для лікування застосовувалася лише базисна медикаментозна терапія:

- достовірно зменшилися нічні симптоми з  $(0,4 \pm 0,1)$  до  $(0,2 \pm 0,1)$  балів,  $p < 0,01$ ; денні симптоми зменшилися з  $(0,7 \pm 0,2)$  до  $(0,4 \pm 0,1)$  балів,  $p < 0,01$ ;

- визначалася виражена тенденція до зменшення потреби в антигістамінних препаратах для зняття гострих симптомів – з  $(0,5 \pm 0,2)$  до  $(0,1 \pm 0,0)$  разів на день;

- визначався позитивний вплив на алергологічний статус хворих, що виявилось у позитивній динаміці шкірних проб та запобіганні розширеному спектру алергенів, до яких формується підвищена чутливість.

### Висновки

1. Застосування алерген-специфічної імунотерапії мікст-алергенами пілковими вітчизняного виробництва ТОВ “Імунолог” викликало виразний позитивний клінічний ефект у хворих на сезонний алергічний риніт.

2. Для визначення потрібної кількості курсів алерген-специфічної імунотерапії необхідно визначити в сироватці крові вміст IL-4, -5, -10, -12 і INF- $\gamma$ , які є маркерами активності Th2/Th1-відповіді.

3. Вірогідне перемикаання відповіді з Th2 на Th1-клітини починається лише після третього курсу передсезонної алерген-специфічної імунотерапії причинно-значущими пілковими алергенами.

**Перспективи подальших досліджень.** На підставі даних та висновків, отриманих при проведенні дослідження, у подальшому доцільно провести дослідження рівня інших цитокінів та алергенспецифічного імуноглобуліну Е у хворих на алергічний риніт та аналіз ефективності алерген-специфічної імунотерапії.

### Література

1. Алергологія и иммунология / Под. ред. А.А. Баранова и Р.М. Хаитова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Союз педиатров России, 2010. – 248 с.

2. Алешина Р.М. Комбинированная алерген-специфическая иммунотерапия у больных поллинозом и объективные критерии ее эффективности / Р.М. Алешина, В.В. Лейкина // Астма та алергія. – 2003. – № 4. – С. 14-17.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Дранник Г.Н. – К., 2006. – 482 с.
4. Заболотний Д.І. Алергічний риніт / Д.І. Заболотний, Б.М. Пухлик // Лікування та діагностика. – 2002. – № 3. – С. 20-25.
5. Кривоустов С.П. Алергический ринит в практике педиатра / Кривоустов С.П. // Дит. лікар. – 2010. – № 2 (4). – С. 18-23.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению алергического ринита / А.С. Лопатин, И.С. Гушин, А.В. Емельянов [и др.] // Consilium medicum. – 2001. – Приложение. – С. 33-44.
7. Ласиця О.Л. Алергологія дитячого віку / Ласиця О.Л., Ласиця Т.С., Недельська С.М. – К.: Книга плюс, 2004. – 367 с.
8. Пухлик Б.М. Элементарная алергология / Б.М. Пухлик. – Винница, 2002. – 148 с.
9. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) At-A-Glance Pocket Reference. – 2007. – P. 6.
10. Allergic Rhinitis and its impacts on asthma (ARIA) 2008 / J. Bousquet, N. Khaltaev, A. Cruz [et al.] // Allergy. – 2008. – Vol. 63, № 86. – P. 7-160.
11. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis / G.K. Scadding, S.R. Durham [et al.] // Clinical & Experimental Allergy. – 2008. – Vol. 38, № 1. – P. 19-42.
12. Holloway J.W. Interpatient variability in rates of asthma progression: Can genetics provide an answer / J.W. Holloway, I.A. Yang, S.T. Holgate // J. Allergy Clin. Immunol. – March 2008. – Vol. 121, № 3. – P. 573-579.
13. Literature Review Robert A. Nathan Management of Patients with Allergic Rhinitis and Asthma // South Med. J. – 2009. – Vol. 102, № 9. – P. 935-941.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

*Н.М. Каспрук, Г.Д. Коваль*

**Резюме.** Обследовано 60 больных сезонным алергическим ринитом с выявленной сенсibilизацией к пыльцевым алергенам. Установлена динамика уровней цитокинин-маркеров активности Th2/Th1-ответа в сыворотке крови больных при проведении разного количества курсов специфической иммунотерапии, что даёт возможность обосновать назначение нужного их количества.

**Ключевые слова:** алергический ринит, специфическая иммунотерапия.

AN EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY  
IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS*N.M. Kaspruk, G.D. Koval*

**Abstract.** The authors have examined 60 patients with seasonal allergic rhinitis with detected sensitization to pollen allergens. The dynamics of the levels of cytokine markers of the activity of Th2/Th1 – response in the patients blood serum, has been established when using a diverse number of courses of specific immunotherapy, enabling to determine their required amount.

**Key words:** allergic rhinitis, specific immunotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. С.А. Левицька

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 75-78

Надійшла до редакції 06.03.2012 року

© Н.М. Каспрук, Г.Д. Коваль, 2012

УДК 616.1-009.86:577.1

*І.І. Кричун, В.М. Пашковський*ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЇ В ПЛАЗМІ КРОВІ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ  
ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ВЕГЕТО-СУДИННУ ДИСТОНІЮ  
ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Встановлено, що у хворих на вегето-судинну дистонію (ВСД) за гіпертонічним типом у плазмі крові статистично вірогідно, порівняно з контрольною групою, зменшується концентрація молекул sCD95 та підвищується рівень молекул sCD117, що супроводжується вірогідним підвищенням активності каспази-1, однак активність каспаз-3 та -8, а також вміст у крові sFas-L не змінюються. Лікування з використанням глутаргіну зменшує плазмову концентрацію sCD95 на 28 %, нормалізує рівень у крові sCD117 і не впливає на концентрацію sFas-L та активність каспаз-1, -3, -8 у плазмі крові. При ВСД за гіпотонічним типом концентрації в плазмі крові sCD95, sFas-L та активність каспаз-1, -3, -8 відповідають контрольним значенням на тлі підвищення плазмового рівня sCD117 на 91 %. Використання ербісолу в лікуванні не змінює плазмових

концентрацій sCD95, sFas-L та активності каспаз-1, -3, -8, проте знижує вміст у крові sCD117 до контрольних величин. У хворих на ВСД за змішаним типом статистично вірогідно порівняно з контрольною групою та з іншими групами обстежених, підвищується концентрація в плазмі крові молекул sCD95, sFas-L та розчинної форми фактора стовбурових клітин – молекули sCD117, що супроводжується вірогідним підвищенням активності каспаз-1, -3, -8. Поєднані ефекти глутаргіну і ербісолу в пацієнтів даної групи характеризуються пониженням (але не нормалізацією) вмісту в крові sCD95 на 45 %, sFas-L – на 46 %, sCD117 – на 47 % та зменшенням активності каспаз -1, -3, -8.

**Ключові слова:** вегето-судинна дистонія, апоптоз, глутаргін, ербісол.

**Вступ.** За сучасними уявленнями, апоптоз є не тільки фізіологічним процесом, який регулює об'єм клітинної маси та її форму в організмі, що розвивається, але за певних умов включається в механізми патогенезу багатьох захворювань, пов'язаних із порушенням клітинного поділу [3]. Не виключено, що в патогенезі вегето-судинної дистонії (ВСД) певну роль також відіграють порушення апоптозу, зокрема на рівні ендотеліальних клітин, що внаслідок гіпер- або гіпофункції ендотеліоцитів може призвести до розвитку відповідно гіпо- або гіпертонічного типу вегето-судинної дистонії. Проте даний аспект імовірних механізмів розвитку ВСД та особливо вплив на чинники апоптозу лікарських препаратів, що використовуються для її лікування, залишаються не з'ясованими.

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив комплексного лікування з використанням глутаргіну й ербісолу на вміст у плазмі крові sCD95, sFasL, sCD117 і активність каспаз-1, -3, -8 при різних типах ВСД.

**Матеріал і методи.** Проведено обстеження 248 хворих на ВСД та 27 практично здорових осіб, які не відрізнялися за віком від груп обстежених осіб. Дослідження здійснювалися відповідно до основних положень GCP (1996 р.), Конвенції ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997 р. та Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 р.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. При відборі хворих ми керувалися класифікацією вегетативних