

Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии и аутосерогистаминотерапии при поллинозах и пыльцевой бронхиальной астме

И.В. Семенова, Л.Р. Выхристенко, Д.К. Новиков, В.В. Янченко, О.В. Смирнова

Витебский государственный медицинский университет

Clinical and immunological efficacy of allergen-specific immunotherapy and auto-serogistaminotherapy at pollinoses and pollen asthma

I.V. Siamionava, L.R. Vykhrystenka, D.K. Novikau, U.V. Yanchanka, A.U. Smirnova

Vitebsk State Medical University

Аннотация

Изучена клиничко-иммунологическая эффективность подкожной аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и аутосерогистаминотерапии (АСГТ) у 85 пациентов с поллинозом. Установлено снижение риноконъюнктивальных проявлений ($p < 0,001$) и симптомов астмы ($p < 0,001$) при использовании обоих методов лечения. Иммунологические эффекты АСИТ и АСГТ были сопоставимы: установлено увеличение уровней $INF-\gamma$ ($p < 0,001$), $IL-10$ ($p < 0,01$) и $TGF-\beta 1$ ($p < 0,01$), снижение уровня $IL-4$ ($p < 0,05$). После использования АСГТ зарегистрировано снижение уровня сывороточного IgE ($p < 0,01$), что может свидетельствовать о десенсибилизирующем эффекте данного метода лечения. После проведения АСИТ выявлена умеренная корреляционная зависимость между повышением уровня $IL-10$ и снижением общего суммарного балла симптомов риноконъюнктивита по шкале T5SS ($r = 0,57$) ($p < 0,05$). У пациентов, сенсibilизированных только к пыльцевым аллергенам, после АСИТ, также, как и после АСГТ повысились уровни $INF-\gamma$ ($p < 0,05$), $IL-10$ ($p < 0,05$), $TGF-\beta 1$ ($p < 0,05$), снизился уровень $IL-4$ ($p < 0,05$). У пациентов с поливалентной сенсibilизацией к пыльцевым и бытовым аллергенам более высокая иммунологическая эффективность получена при проведении АСГТ: после терапии увеличились уровни $INF-\gamma$ ($p < 0,05$), $TGF-\beta 1$ ($p < 0,01$). Установлено, что у пациентов с сенсibilизацией только к пыльцевым аллергенам наиболее эффективно проведение курсов АСИТ в сочетании с фармакотерапией. При лечении пациентов с поливалентной сенсibilизацией к пыльцевым и бытовым аллергенам предпочтение следует отдавать АСГТ, комбинируя ее с фармакотерапией.

Ключевые слова

Пыльцевая аллергия, аутосерогистаминотерапия, аллергенспецифическая иммунотерапия, цитокины, сенсibilизация.

Summary

Studied the clinical and immunological efficacy of subcutaneous allergen-specific immunotherapy (ASIT) and auto-serogistaminotherapy (ASGT) in 85 patients with pollen allergy. A reduction manifestations of rhinoconjunctivitis ($p < 0,001$) and asthma symptoms ($p < 0,001$) for both methods of treatment. ASIT and immunological effects were comparable ASGT: the increase in the levels of $INF-\gamma$ ($p < 0,001$), $IL-10$ ($p < 0,01$) and $TGF-\beta 1$ ($p < 0,01$), decreased levels of $IL-4$ ($p < 0,05$). After using ASGT recorded a decline in serum IgE ($p < 0,01$), which may indicate a desensitizing effect of this treatment. After ASIT revealed a moderate correlation between increased levels of $IL-10$ and decrease of rhinoconjunctivitis symptoms the overall total score on a scale T5SS ($r = 0,57$) ($p < 0,05$). In patients sensitized to pollen allergens only after ASIT, as well as increased levels of ASGT after $INF-\gamma$ ($p < 0,05$), $IL-10$ ($p < 0,05$), $TGF-\beta 1$ ($p < 0,05$), decreased levels of $IL-4$ ($p < 0,05$). Patients with polyvalent sensitization to pollen and household allergens higher immunological efficacy obtained during ASGT: after therapy increased levels of $INF-\gamma$ ($p < 0,05$), $TGF-\beta 1$ ($p < 0,01$). It was established that in patients with sensitization to pollen allergens only the most efficient implementation of the courses ASIT combined with pharmacotherapy. When treating patients with polyvalent sensitization to pollen and household allergens should be preferred ASGT, combining it with pharmacotherapy.

Keywords

Hay fever, auto-serogistaminotherapy, allergen-specific immunotherapy, cytokines, sensitization.

Поллиноз – это классическое атопическое заболевание, в основе которого лежит аллергическая реакция немедленного типа. Заболевание характеризуется острым аллергическим воспалением слизистых оболочек дыхательных путей, глаз. Реже в процесс вовлекаются кожа, пищеварительная, сердечно-сосудистая, мочеполовая, нервная системы.

Ведущим иммунопатологическим механизмом развития атопических заболеваний является преобладание Th-2-зависимого иммунного ответа, приводящего к изменению цитокинового профиля и высокой продукции специфических IgE-антител. Роль отдельных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с аллергическими заболеваниями изучена в ряде исследований и характеризуется снижением синтеза интерферона- γ (γ -ИФН) и активацией секреции ряда интерлейкинов (IL): IL-13, IL-4, IL-6 [1]. Т-хелперы 1 типа и Th-2 опосредуют иммунологические реакции, взаимно подавляющие друг друга [2]. Повышенная активность Th-2-лимфоцитов вызывает подавление активности Th-1. Этот процесс может стать причиной снижения продукции (INF- γ), так как Th-1 отвечают за его продукцию. ИНФ- γ является антагонистом IL-4, который в свою очередь выступает в роли основного индуктора синтеза IgE. Дефицит ИНФ- γ при избытке провоспалительных цитокинов обуславливает развитие выраженного атопического воспаления [3]. Исследование возможности воздействия различных методов лечения на подавление Th-2 иммунологических реакций при атопических заболеваниях является одним из перспективных современных направлений в клинической иммунологии [4]. С этой точки зрения основным этиопатогенетическим методом лечения аллергических заболеваний, в основе которых лежит аллергическая реакция I типа, в т. ч. поллинозов, является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) [5, 6, 7, 8, 9]. Однако наряду с ней широко используются и неспецифические методы лечения: курсы гистамина, гистаглобулина, алергоглобулина, гепарина, аутосеротерапия [10]. Анализ литературных данных указывает на возможность эффективного использования гистамина в лечении пациентов с инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы (БА), хронической крапивницей [11, 12]. Доказано, что достаточно выраженной иммунологической активностью обладает аутосеротерапия (АСТ). Благодаря содержанию в аутосыворотке иммуноглобулинов, специфических антител и большого количества биологических метаболитов (цито-

кины, простагландины, серотонин, гистамин и др.), ее внутривенное введение пациентам с аллергическими заболеваниями предупреждает развитие клинических проявлений, снижает потребность в использовании лекарственных средств, улучшает качество жизни [13, 14]. Нами разработан метод, сочетающий положительные эффекты гистаминотерапии и АСТ, который носит название аутосерогистаминотерапия (АСГТ). Добавление к аутологичной сыворотке 0,1% раствора гистамина дигидрохлорида приводит к образованию биопрепарата, обладающего более сильным толерогенным эффектом.

Цель исследования. Оценка клинико-иммунологической эффективности аллергенспецифической иммунотерапии и аутосерогистаминотерапии у пациентов с поллинозом.

Материалы и методы

Проведено сравнительное открытое ретроспективно-проспективное клиническое исследование в параллельных группах, в которое включены пациенты с поллинозом. Время наблюдения составило 2,5 года и включало 2 сезона пыления.

Критерии включения в исследование: пыльцевая аллергия, возраст от 18 до 55 лет, длительность заболевания не менее 3 лет, получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: обострение хронических заболеваний, тяжелая сопутствующая соматическая патология, психические заболевания, беременность и лактация, проведение АСИТ или аутосеротерапии в 1-й сезон наблюдения.

Характеристика пациентов. В исследование было включено 85 пациентов с поллинозом (34 мужчины и 51 женщина). Средний возраст обследованных составил $34,8 \pm 10,2$ года. Средняя длительность заболевания - $10,3 \pm 10,1$ года. 24 пациента (24/85, 28,2%) отмечали наличие симптомов пыльцевой аллергии с детства. Среди обследованных, 22 пациента (22/85, 25,9%), имели сенсibilизацию только к пыльцевым аллергенам и 63 пациента (63/85, 74,1%) имели сенсibilизацию к пыльцевым и бытовым аллергенам (поливалентную сенсibilизацию).

Все пациенты, включенные в исследование, с помощью генератора случайных цифр были разделены на 2 группы в зависимости от планируемого вида терапии: 1-я группа - АСИТ (n=51), 2-я группа - АСГТ (n=34). У всех пациентов клиника поллиноза проявлялась риноконъюнктивальными симптомами, дополнительно у 29 человек (29/85, 34,1%) была диагностирована пыльцевая

бронхиальная астма (БА) (у 14 человек (14/29, 48,3%) в группе АСИТ и 15 человек (15/29, 51,7%) в группе АСГТ). В первый сезон палинации пациенты обеих групп получали только фармакотерапию (ФТ). Во 2-й год наблюдения пациентам 1-й группы проводили подкожную аллергенспецифическую иммунотерапию, пациентам 2-й группы - предсезонно курс аутосерогистаминотерапии. Группы пациентов были однородные по полу и возрасту, длительности заболевания, клиническим проявлениям пыльцевой аллергии.

Курс подкожной АСИТ пыльцевыми аллергенами 1-й группе пациентов проводили стандартизированными водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов производства ФГУП «НПО «Микроген» г. Ставрополь. Спектр аллергенов для лечения подбирали индивидуально, на основании клинико-anamnestических данных и результатов аллергологического обследования. Лечение начинали осенью, заканчивали весной, длительность лечения составила $6,1 \pm 0,9$ месяца.

Курс АСГТ пациентам второй группы начинали предсезонно, за 2 недели до предполагаемого обострения. После получения аутологичной сыворотки, для усиления десенсибилизирующего эффекта, к ней добавляли 0,1% раствор гистамина дигидрохлорида. Полученную смесь вводили внутривенно, ежедневно, в течение 14 дней, по схеме аутосеротерапии, разработанной нами [15]. По окончании основного 14-дневного курса, вводили поддерживающую дозу аутосыворотки с гистамином 0,3 мл внутривенно 1 раз в 3 недели вплоть до начала сезона палинации.

Во 2-й сезон палинации совместно с АСИТ или АСГТ допускалось, по потребности, использование антигистаминных лекарственных средств, интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС), деконгестантов, кромонов, β_2 -агонистов, ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) согласно рекомендациям ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) и GINA (Global Initiative for Asthma), клиническим протоколам лечения поллинозов и БА в Республике Беларусь [16, 17]. Иммунологическое обследование проведено до начала лечения и после окончания терапии: через 6 месяцев в группе АСИТ и спустя 2-4 недели в группе АСГТ.

Функциональную активность В-лимфоцитов оценивали по содержанию в сыворотке крови IgA, IgM, IgG (г/л), определяемых методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по Манчини. Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом осаждения 4,16% раствора полиэтиленглико-

ля 6000 с последующим измерением оптической плотности на фотометре «Solar PV 1251 с» (Беларусь). У всех обследованных в сыворотке крови были изучены концентрации общего IgE (МЕ/мл), а также уровни INF- γ , IL-4, IL-10 (пг/мл), которые определяли иммуноферментным методом с использованием фотометра универсального «Витязь Ф300» (Беларусь) и наборов производства «Вектор-Бест» (Россия). Уровень сывороточного TGF- β 1 определяли, используя тест-системы DRG TGF- β 1 ELISA (США). Показатели оптической плотности образцов выражали в пг/мл. Определение уровня Ig и медиаторов межклеточного взаимодействия в сыворотке крови проводили соответствии с рекомендациями фирм-изготовителей реагентов.

Оценку эффективности лечения проводили на основании следующих параметров: симптомы риноконъюнктивита (ринорея, чихание, заложенность носа, зуд в области носа и глаз) оценивали по шкале T5SS (Total 5 Symptom Score) [18]. Выраженность каждого из симптомов оценивали в баллах - от 0 до 15 и вычисляли среднее значение. При анализе шкалы T5SS принималось, что 0 баллов - симптомы не беспокоят, 1 балл - незначительно беспокоят, 2 балла - умеренно беспокоят, 3 балла - значительно беспокоят. Максимальная суммарная оценка в баллах составила 15 баллов. При оценке эффективности терапии учитывалась динамика суммарного индекса и динамика каждого из симптомов.

Уровень контроля над симптомами астмы оценивали по валидизированному опроснику АСТ-тест (Asthma Control Test) [19]. При анализе результатов теста учитывалось, что 25 баллов соответствует полному контролю над симптомами астмы, 20-24 балла - хорошо контролируемая астма, менее 20 баллов - неконтролируемая астма. Параллельно осуществлялась клиническая оценка состояния пациентов.

Клиническую оценку эффективности АСИТ и АСГТ проводили в сравнении с ФТ, полученной в первый сезон палинации.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Исследованные параметры имели несимметричное распределение относительно среднего значения, поэтому представлены в виде медианы (Me), с интерквартильным размахом (25%; 75%). Достоверность различий в группах оценивали непараметрическими методами. Для сравнения показателей между группами применяли U критерий Манна-Уитни, при сравнении показателей внутри групп - кри-

терий Вилкоксона. Различия сравниваемых показателей принимали за достоверные при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r). Полученные данные обрабатывали с применением статистических формул программы Microsoft Excel версия 10.0. «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Динамика симптомов риноконъюнктивита

После АСИТ и АСГТ в 1-й и 2-й группах пациентов снизились симптомы риноконъюнктивита ($p < 0,001$), что свидетельствует об эффективности проведенного лечения. Анализ балльной оценки выраженности этих симптомов представлен в таблице 1.

Эффекты проводимой терапии при оценке риноконъюнктивальных симптомов были сопоставимы в сравниваемых группах и не имели статистически значимых различий показателей шкалы T5SS ($p > 0,05$) (критерий Манна-Уитни), были подтверждены при клиническом обследовании, что может свидетельствовать о сопоставимой эффективности обоих методов лечения.

Достоверность различий, полученных при сравнении эффективности терапии в 1-й и 2-й сезон наблюдения, позволяет заключить, что и АСИТ и АСГТ более эффективно снижают симптомы риноконъюнктивита по сравнению с монофармакотерапией, полученной пациентами в 1-й сезон палинации.

Динамика симптомов пыльцевой бронхиальной астмы

С учетом того, что у 29 обследованных пациентов течение поллиноза осложнялось симптомами пыльцевой астмы, отдельно проведена оценка динамики клинических проявлений пыльцевой астмы.

Исходно, в 1-й сезон палинации, средний балл АСТ-теста в группе АСИТ составил 19,0 (16,0; 20,0) баллов, после лечения (2-й сезон палинации) он увеличился до 22,0 (21,0; 24,0) баллов ($p < 0,001$). В группе АСГТ получены аналогичные результаты: исходно средний балл АСТ-теста составил 17,0 (14,0; 19,0) баллов, во 2-й сезон палинации он увеличился до 21,0 (20,0; 22,0) баллов ($p < 0,001$) (таб.2).

После проведения терапии поллиноза при обоих способах лечения у пациентов снизилась частота дневных и ночных приступов удушья, повысилась толерантность к физической нагрузке, снизилась потребность в использовании β_2 -агонистов.

Следует отметить, что в первый сезон наблюдения 10 (10/14, 71,4%) пациентов группы АСИТ и 12 (12/15, 80%) человек в группе АСГТ имели неконтролируемое течение БА. Возможно, это связано с тем, что у большинства (18/29, 62%) диагноз астмы был выставлен впервые, и пациенты с опозданием получали адекватную симптоматическую и базисную терапию (β_2 -агонисты, ИГКС и др.). Во второй сезон наблюдения у 12 (12/14, 85,7%) пациентов в группе АСИТ и 13 (13/15,

Таблица 1. Динамика симптомов риноконъюнктивита после терапии поллиноза различными способами (шкала T5SS), (баллы, Ме (25%; 75%))

| Симптомы | Группа 1 (n=51) | | Группа 2 (n=34) | | p-значение между 1-й и 2-й группами во 2-й сезон наблюдения (критерий Манна-Уитни) |
|-------------------|--------------------|------------------------|--------------------|------------------------|--|
| | ФТ (1-й сезон) | После АСИТ (2-й сезон) | ФТ (1-й сезон) | После АСГТ (2-й сезон) | |
| Ринорея | 3,0 (2,0; 3,0) | 1,0 (1,0; 2,0)* | 3,0 (2,0; 3,0) | 2,0 (1,0; 2,0)* | 0,187 |
| Чихание | 3,0 (2,0; 3,0) | 2,0 (1,0; 2,0)* | 3,0 (2,0; 3,0) | 2,0 (1,0; 2,0)* | 0,283 |
| Заложенность носа | 3,0 (2,0; 3,0) | 2,0 (1,0; 2,0)* | 3,0 (2,0; 3,0) | 2,0 (1,0; 2,0)* | 0,379 |
| Зуд в носу | 2,0 (2,0; 3,0) | 1,0 (1,0; 2,0)* | 2,0 (2,0; 3,0) | 1,0 (1,0; 2,0)* | 0,432 |
| Зуд глаз | 3,0 (2,0; 3,0) | 1,0 (1,0; 2,0)* | 2,0 (1,0; 3,0) | 1,0 (1,0; 2,0)* | 0,822 |
| Общий балл | 13 (10,0; 15,0) | 7 (5,0; 8,0)* | 13 (10,0; 14,0) | 7,5 (5,0; 10,0)* | 0,205 |

Примечание: * - $p < 0,001$ в сравнении с исходными данными (критерий Вилкоксона)

Таблица 2. Динамика уровня контроля над симптомами пыльцевой бронхиальной астмы после АСИТ и АСГТ ((баллы, Me (25%; 75%))

| Уровень контроля астмы | Группы, этапы наблюдения, число пациентов | | | |
|-------------------------------|---|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| | 1-я (АСИТ), n=14 | | 2-я (АСГТ), n=15 | |
| | 1-й сезон наблюдения | 2-й сезон наблюдения | 1-й сезон наблюдения | 2-й сезон наблюдения |
| Общий балл АСТ-теста | 19,0 (16,0; 20,0) | 22,0 (21,0; 24,0)* | 17,0 (14,0; 19,0) | 21,0 (20,0; 22,0)* |
| Неконтролируемая астма | 10 | 1 | 12 | 1 |
| Частично контролируемая астма | 4 | 12 | 3 | 13 |
| Полный контроль | - | 1 | - | 1 |

Примечание: * - $p < 0,001$ в сравнении с исходными данными (критерий Вилкоксона).

86,7%) человек в группе АСГТ был достигнут частичный уровень контроля над симптомами астмы, у 1 (1/14, 7,1%) пациента группы АСИТ и 1 (1/15, 6,6%) пациента группы АСГТ достигнут полный контроль. Статистически значимых различий показателей АСТ-теста между 1-й и 2-й группами не получено ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о достаточно выраженном эффекте как АСИТ, так и АСГТ при лечении пыльцевой астмы, превосходящем эффективность монофармакотерапии.

Динамика иммунологических показателей у пролеченных пациентов

С целью уточнения иммунологических особенностей и контроля эффективности лечения поллиноза различными способами, было проведено исследование иммунологического статуса находящихся под нашим наблюдением пациентов. Исследование иммунологических показателей позволило выявить определенные закономерности. Во время ремиссии (в осеннее-зимний период) показатели сывороточных иммуноглобулинов у обследованных не отклонялись от возрастной нормы, после проведенной терапии показатели IgA, IgM, IgG в обеих группах изменились не существенно ($p > 0,05$) (таб.3).

Обращает на себя внимание, что после проведения АСГТ в сыворотке обследованных выявлено снижение уровня общего IgE ($p < 0,01$). Можно предположить, что соединение в ауто-сыворотке собственных медиаторов аллергии и иммуноглобулинов с экзогенным гистамином способно усиливать общий антиаллергический десенсибилизирующий ответ, сопровождаемый

появлением антиаллергических, антимадиаторных, антиидиотипических, антицитокиновых антител. После 1-го курса АСИТ уровень IgE значимо не увеличился, что согласуется с данными других исследований, демонстрирующих, что более выраженные изменения иммунологических показателей происходят после 2-5 курсов лечения [1, 20, 21]. Несмотря на то, что наибольшее значение имеет определение уровня не общего, а специфических IgE [22], имеется ряд литературных данных, указывающих на наличие значимой взаимосвязи между уровнем общего IgE и тяжестью астмы [23].

Уровень ЦИК в сыворотке пациентов, получавших АСИТ не изменился: до лечения он составил 68,0 (49,0; 86,0), после - 71,0 (50,0; 88,0) единиц ($p > 0,05$). Возможно, это связано с тем, что введение в организм возрастающих доз аллергенов, приводит к образованию дополнительных комплексов антиген-антител. Кроме того, переключение Th-2 ответа на Th-1 ответ, происходящее при АСИТ, приводит к запуску и поддержанию продукции IgG-антител (блокирующих), что, в свою очередь, приводит к увеличению уровня ЦИК. В группе АСГТ количество ЦИК снизилось с 76,5 (57,0; 97,0) до 65,5 (50,0; 88,0) единиц ($p < 0,05$), что возможно связано с угнетающим действием гистамина на образование антител (в том числе IgE-антител) [24, 25].

Исследование цитокинового статуса у пациентов с поллинозом после лечения АСИТ и АСГТ

Динамика уровня INF- γ . В результате проведенного исследования было установлено, что уровень INF- γ в группе АСИТ увеличился у 80% (16/20) обследованных. Число таких пациентов в

Таблица 3. Динамика уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов на фоне терапии поллиноза различными способами

| Показатели | Группы, методы лечения | | | |
|-------------------|--|-------------------------|--|--------------------------|
| | 1-я группа (АСИТ) АСИТ+ФТ (Ме, 25%; 75%) n=51 | | 2-я группа (АСГТ) АСГТ+ФТ (Ме, 25%; 75%) n=34 | |
| Иммуноглобулины | 1-й сезон | 2-й сезон | 1-й сезон | 2-й сезон |
| | наблюдения | наблюдения | наблюдения | наблюдения |
| IgG (г/л) | 12,9 (9,1;15,4) | 13,3 (11,0;16,6) | 17,5 (12,0; 20,0) | 14,2 (10,0; 19,0) |
| IgA (г/л) | 3 (2,4; 4) | 3 (1,9; 3,9) | 2,3 (1,9; 4,0) | 2,6 (1,6; 3,8) |
| IgM (г/л) | 1,4 (1,1; 1,8) | 1,5 (1,1; 2,2) | 1,6 (1,2; 2,1) | 1,1(0,9; 2,2) |
| Общий IgE (МЕ/мл) | 633,2 (571,1; 586,1) | 613,3 (573,5; 646,9) | 620,0 (484,5; 657,6) | 546,3 (403,1; 651,5)* |

Примечание: *- $p < 0,01$ в сравнении с исходными данными

группе АСГТ составило 72,7% (16/22). Полученные данные представлены в таблице 4.

Таким образом, увеличение уровня INF- γ после курсов АСИТ и АСГТ может свидетельствовать об угнетении активности Th-2клеток, необходимых для осуществления IgE ответа.

Динамика уровня IL-10. Уровень IL-10 в группе АСИТ повысился у 66,6% (12/18) обследованных. Число таких пациентов в группе АСГТ составило 68,7% (11/16) (таб. 5).

У одного пациента в группе АСИТ уровень IL-10 после лечения не изменился.

В группе АСИТ после лечения выявлена умеренная корреляционная зависимость между повышением уровня IL-10 и снижением общего суммарного балла симптомов риноконъюнктивита по шкале T5SS ($r=0,57$) ($p < 0,05$).

IL-10 является мощным супрессором продукции аллерген-специфических IgE, продуцирующийся Т-регуляторными клетками. Он не только генерирует толерантность в Т-клетках, но и способствует переключению синтеза IgE на IgG4, ингибирует активность эозинофилов, что наблюдается при проведении АСИТ.

Динамика уровня IL-4. Уровень IL-4 в группе АСИТ после лечения снизился у 50% (6/12) обследованных, у одного пациента он не изменился. В группе АСГТ уровень IL-4 снизился у 69,2% (9/13) обследованных. Полученные данные представлены в таблице 6.

Поскольку IL -4, способствует дифференцировке Th-0 в Th-2, переключает В-лимфоциты на синтез IgE-антител, снижение его уровня на фоне проводимой терапии может свидетельствовать о снижении активности Th-2-лимфоцитов.

Динамика уровня TGF- β 1. Уровень TGF- β 1 в группе АСИТ увеличился у 81,8% (18/22) обследованных. Число таких пациентов в группе АСГТ

составило 81% (17/21). Полученные данные представлены в таблице 7.

Обращает на себя внимание, что у пациентов как в группе АСИТ, так и в группе АСГТ уровни цитокинов имели разнонаправленную динамику. Предположительно, на это оказывают влияние несколько факторов - их исходный уровень, индивидуальная иммунологическая реактивность пациента, вид аллергена, продолжительность курса лечения, наличие сопутствующей вирусной инфекции [26, 27]. Данные литературы демонстрируют также противоречивую динамику IL-10 и TGF- β в процессе проведения сублингвальной АСИТ аллергенами клещей домашней пыли [28, 29], показано их возрастание после 7 дней высокодозовой подкожной АСИТ [30] или через 2–4 недель после подкожного введения низких доз аллергена [31, 32] при отсутствии клинического улучшения [31].

Таким образом, лечение поллинозов обоими способами оказывает иммуномодулирующее воздействие на клетки системы иммунитета и приводит показатели цитокинов к среднепопуляционным значениям здорового человека: исходно сниженные показатели увеличивались, исходно повышенные – снижались.

Динамика уровней цитокинов у пациентов с различным спектром сенсibilизации аллергенами

В связи с тем, что среди обследованных, 22 пациента (22/85, 25,9%), имели изолированную сенсibilизацию только к пыльцевым аллергенам и 63 пациента (63/85, 74,1%) имели сенсibilизацию к пыльцевым и бытовым аллергенам (поливалентную сенсibilизацию), нами был проведен анализ изменений уровней INF- γ , IL-10, IL-4 и TGF- β 1 в 1-й и 2-й группах до и после лечения различными способами.

Таблица 4. Динамика уровня INF- γ после лечения различными способами

| Цитокин | Группа | Динамика | Уровень до лечения (Me, 25%; 75%) | Уровень после лечения (Me, 25%; 75%) | Достоверность различий (критерий Вилкоксона) |
|----------------------|----------------|-----------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
| INF- γ , n=42 | 1-я АСИТ, n=20 | ↑INF- γ , n=16 | 20,0 (4,8; 21,1) | 33,6 (23,3; 46,8) | p<0,001 |
| | | ↓INF- γ , n=4 | 30,8 (22,4; 41,1) | 22,2 (12,3; 26,6) | p<0,05 |
| | 2-я АСГТ, n=22 | ↑INF- γ , n=16 | 9,9 (4,2; 25,9) | 22,7 (10,8; 33,9) | p<0,001 |
| | | ↓INF- γ , n=6 | 30,5 (24,8; 32,6) | 24,3 (22,2; 18,4) | p<0,05 |

Таблица 5. Динамика уровня IL-10 после лечения различными способами

| Цитокин | Группа | Динамика | Уровень до лечения (Me, 25%; 75%) | Уровень после лечения (Me, 25%; 75%) | Достоверность различий (критерий Вилкоксона) |
|-------------|----------------|--------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
| IL-10, n=34 | 1-я АСИТ, n=18 | ↑IL-10, n=12 | 4,3 (1,3; 26,0) | 18,8 (8,9; 54,4) | p<0,01 |
| | | ↓IL-10, n=5 | 12,8 (4,8; 19,9) | 2,1 (0,5; 8,4) | p<0,05 |
| | 2-я АСГТ, n=16 | ↑IL-10, n=11 | 2,6 (0; 4,8) | 7,0 (4,8; 12,8) | p<0,01 |
| | | ↓IL-10, n=5 | 6,5 (2,9; 10,7) | 2,9 (0,8; 6,1) | p<0,05 |

Таблица 6. Динамика уровня IL-4 после лечения различными способами

| Цитокин | Группа | Динамика | Уровень до лечения (Me, 25%; 75%) | Уровень после лечения (Me, 25%; 75%) | Достоверность различий (критерий Вилкоксона) |
|------------|----------------|------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
| IL-4, n=25 | 1-я АСИТ, n=12 | ↑IL-4, n=5 | 2,3 (2,1; 2,4) | 2,9 (2,4; 3,2) | p<0,05 |
| | | ↓IL-4, n=6 | 2,8 (2,6; 3,4) | 2,2 (2,2; 6,7) | p<0,05 |
| | 2-я АСГТ, n=13 | ↑IL-4, n=4 | 3,1 (2,4; 3,7) | 3,4 (3,1; 4,1) | p=0,06 |
| | | ↓IL-4, n=9 | 3,6 (3,1; 4,1) | 2,7 (2,7; 3,0) | p<0,01 |

Таблица 7. Динамика уровня TGF- β 1 после лечения различными способами

| Цитокин | Группа | Динамика | Уровень до лечения (Me, 25%; 75%) | Уровень после лечения (Me, 25%; 75%) | Достоверность различий (критерий Вилкоксона) |
|---------------------|----------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
| TGF- β 1 n=43 | 1-я АСИТ, n=22 | ↑TGF- β 1 n=18 | 144,3 (119,6; 323,2) | 186,0 (154,6; 496,6) | p<0,001 |
| | | ↓TGF- β 1 n=4 | 399,6 (146,7; 708,6) | 280,3 (134,0; 523,1) | p<0,05 |
| | 2-я АСГТ, n=21 | ↑TGF- β 1 n=17 | 149,8 (126,8; 323,2) | 222,2 (142,5; 276,8) | p<0,001 |
| | | ↓TGF- β 1 n=4 | 407,5 (154,6; 708,6) | 283,9 (132,8; 523,0) | p<0,05 |

Обращает на себя внимание, что в 1-й группе (АСИТ) значимое повышение уровня INF- γ выявлено у пациентов, сенсibilизированных только к пыльцевым аллергенам. В данной группе уровень INF- γ до лечения составлял 18,4 (4,5; 24,8) пг/мл, после лечения – 42,5 (22,8; 40,9) пг/мл (p<0,05) (таб. 8).

Во 2-й группе (АСГТ) выявлено значимое увеличение уровня INF- γ как у пациентов с моновалентной сенсibilизацией, так и у пациентов с поливалентной сенсibilизацией. Уровень INF- γ до лечения у пациентов с сенсibilизацией только к пыльцевым аллергенам составлял 13,8 (3,9; 9,9) пг/мл, после лечения увеличился до 21,4 (11,3;

28,9) пг/мл (p<0,05), у пациентов с поливалентной сенсibilизацией до лечения он был 18,9 (7,9; 27,9) пг/мл, после лечения увеличился до 25,1 (10,3; 34,6) пг/мл (p<0,05).

Уровень IL-10 в 1-й группе АСИТ статистически значимо повысился у пациентов с моновалентной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам с 4,2 (0,7; 12,9) пг/мл, до 13,9 (6,5; 22,8) пг/мл (p<0,05). В группе АСГТ уровень IL-10 у пациентов с моновалентной сенсibilизацией повысился с 2,6 (1,1; 3,8) пг/мл, до 7,0 (5,4; 20,8) пг/мл (p<0,05). В группе АСИТ, так же, как и в группе АСГТ, у пациентов с поливалентной сенсibilизацией значимых различий уровня IL-10 не выявлено.

Таблица 8. Динамика уровней цитокинов в крови пациентов в зависимости от спектра сенсibilизации к аллергенам

| Пациенты, спектр сенсibilизации | Цитокины (пг/мл) | Группы, методы лечения | | | |
|------------------------------------|------------------|---|---------------------------|---|---------------------------|
| | | 1-я группа (АСИТ), АСИТ+ФТ (Ме, 25%; 75%) | | 2-я группа (АСГТ), АСГТ+ФТ (Ме, 25%; 75%) | |
| | | 1-й сезон наблюдения | 2-й сезон наблюдения | 1-й сезон наблюдения | 2-й сезон наблюдения |
| - только к пыльцевым аллергенам | INF- γ | n=14 18,4 (4,5; 24,8) | 42,5 (22,8; 40,9)* | n=7 13,8 (3,9; 9,9) | 21,4 (11,3; 28,9)* |
| | IL-10 | n=10 4,2 (0,7; 12,9) | 13,9 (6,5; 22,8)* | n=4 2,6 (1,1; 3,8) | 7,0 (5,4; 20,8)* |
| | IL-4 | n=5 3,1 (2,6; 3,4) | 2,3 (2,2; 2,7)* | n=5 3,4 (2,9; 3,6) | 2,7 (2,5; 2,7)* |
| | TGF- β 1 | n=10 128,6 (110,1; 234,7) | 150,9 (133,4; 194,9)** | n=7 132,8 (126,8; 374,6) | 184,8 (141,3; 555,3)** |
| - к пыльцевым и бытовым аллергенам | INF- γ | n=6 18,6 (9,6; 22,3) | 24,7 (7,9; 41,4) | n=15 18,9 (7,9; 27,9) | 25,1 (10,3; 34,6)* |
| | IL-10 | n=7 3,5 (2,9; 5,4) | 4,8 (3,2; 5,4) | n=12 3,5 (1,9; 9,4) | 5,3 (2,9; 10,7) |
| | IL-4 | n=6 2,4 (2,1; 2,6) | 2,4 (2,4; 3,2) | n=8 3,6 (2,8; 4,0) | 3,1 (2,8; 3,5) |
| | TGF- β 1 | n=12 146,7 (134,1; 171,8) | 185,9 (154,9; 443,8)** | n=14 150,7 (131,6; 323,2) | 203,5 (132,8; 469,5)* |

Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными, **- $p < 0,01$ в сравнении с исходными данными

Уровень IL-4 у пациентов с моновалентной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам в 1-й группе АСИТ статистически значимо снизился с 3,1 (2,6; 3,4) до 2,3 (2,2; 2,7) пг/мл ($p < 0,05$). В группе АСГТ данный показатель снизился с 3,4 (2,9; 3,6) до 2,7 (2,5; 2,7) пг/мл ($p < 0,05$). У пациентов с поливалентной сенсibilизацией в группе АСИТ, также, как и в группе АСГТ значимого изменения уровня IL-4 не выявлено.

В группе АСИТ у пациентов с моновалентной сенсibilизацией уровень TGF- β 1 до лечения составлял 128,6 (110,1; 234,7) пг/мл, после лечения он увеличился до 150,9 (133,4; 194,9) пг/мл ($p < 0,01$). У пациентов с поливалентной сенсibilизацией уровень TGF- β 1 до лечения составлял 146,1 (125,6; 251,5) пг/мл, после лечения он увеличился до 185,9 (154,9; 443,8) пг/мл ($p < 0,01$). В группе пациентов с моновалентной сенсibilизацией после АСГТ уровень TGF- β 1 до лечения составлял 132,8 (126,8; 374,6), после лечения он увеличился до 184,8 (141,3; 555,3) пг/мл ($p < 0,05$).

В группе пациентов с поливалентной сенсibilизацией после АСГТ уровень TGF- β 1 до лечения составлял 150,7 (131,6; 323,2), после лечения он увеличился до 203,5 (132,8; 469,5) пг/мл ($p < 0,05$).

Таким образом, исходя из выше изложенного, следует отметить, что при проведении АСИТ у пациентов с моновалентной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам отмечается повышение уровней INF- γ ($p < 0,05$), IL-10 ($p < 0,05$), TGF- β 1 ($p < 0,01$), снижение уровня IL-4 ($p < 0,05$). У пациентов с поливалентной сенсibilизацией к пыльцевым и бытовым аллергенам после проведения АСИТ обнаружено повышение только TGF- β 1 ($p < 0,01$), что может свидетельствовать о приоритетности данной терапии при лечении пациентов с сенсibilизацией только к пыльцевым аллергенам. При проведении АСГТ у пациентов с моновалентной сенсibilизацией выявлено повышение уровней INF- γ ($p < 0,05$), IL-10 ($p < 0,05$), TGF- β 1 ($p < 0,01$), снижение уровня IL-4 ($p < 0,05$), в то время как у пациентов с поливалентной

сенсibilизацией увеличились показатели INF- γ ($p < 0,05$), TGF- $\beta 1$ ($p < 0,01$). Данный факт позволяет предположить, что у пациентов с поливалентной сенсibilизацией при подборе терапии предпочтение следует отдавать АСГТ.

Изученные иммунологические показатели дополняют полученные клинические результаты лечения и раскрывают некоторые механизмы формирования толерантности после иммунотерапии. Динамика уровней цитокинов в процессе лечения обоими способами отражает десенсibilизирующий эффект терапии, которая способствует уменьшению клинических проявлений поллиноза и пыльцевой бронхиальной астмы.

Выводы

1. Установлено, что комбинация фармакотерапии с аллергенспецифической иммунотерапией или аутосерогистаминотерапией снижает симптомы риноконъюнктивита ($p < 0,001$) и пыльцевой бронхиальной астмы ($p < 0,001$) в большей степени, чем монофармакотерапия.
2. Аллергенспецифическая иммунотерапия и аутосерогистаминотерапия пациентов с поллинозом приводят к увеличению уровней INF- γ ($p < 0,001$), IL-10 ($p < 0,01$) и TGF- $\beta 1$ ($p < 0,01$), снижению уровня IL-4 ($p < 0,05$). Использо-

вание аутосерогистаминотерапии приводит к снижению уровня сывороточного IgE ($p < 0,01$), что может быть подтверждением ее десенсibilизирующего эффекта.

3. После проведения аллергенспецифической иммунотерапии выявлена умеренная корреляционная зависимость между повышением уровня IL-10 и снижением общего суммарного балла симптомов риноконъюнктивита по шкале T5SS ($r = 0,57$) ($p < 0,05$).
4. Установлено, что лечение поллинозов обоими способами оказывает иммуномодулирующее воздействие на клетки системы иммунитета и приводит показатели цитокинов к среднепопуляционным значениям здорового человека: исходно сниженные показатели увеличивались, исходно повышенные – снижались.
5. С учетом выявленных иммунологических изменений, установлено, что у пациентов с моновалентной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам наиболее эффективно проведение курсов аллергенспецифической иммунотерапии в сочетании с фармакотерапией. При лечении пациентов с поливалентной сенсibilизацией к пыльцевым и бытовым аллергенам предпочтение следует отдавать аутосерогистаминотерапии, комбинируя ее при необходимости с фармакотерапией.

Литература

1. Манина И.В., Рыжих А.М., Стась Л.И. и др. Опыт аллерген-специфической иммунотерапии больных поллинозами и бронхиальной астмой в поликлинической практике. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012; 1; 85-92.
2. Беклемишев Н.Д., Сатыбалдиева Ж.А. Кортикостероиды, иммунитет и аллергия. - Алматы: Баспа, 1999. - 160 с.
3. Yousef Taher A, Henricks P.A., van Oosterhout A.J. Allergen specific subcutaneous immunotherapy in allergic asthma: immunologic mechanisms and improvement. Libyan J Med. 2010; Jun 21; 5: 5303.
4. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Руководство. - М.: Мед. лит., 2009. - 464 с.
5. Ring J., Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen specific immunotherapy (ASIT). Allergy. 2011 Jun; 66(6):713-724.
6. Hong J, Bielory L. Oralair®: sublingual immunotherapy for the treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis. Expert Rev Clin Immunol. 2011 Jul; 7(4): 437-444.
7. Burks A.W., Calderon M.A., Casale T., [et al.]: Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol 2013; 131:1288-1296.
8. Calderon M.A., Demoly P., Gerth Van Wijk R., [et al.] EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. Clin Transl Allergy 2012; 2: 20.
9. Matricardi P.M., Kuna P., Panetta V., [et al.] Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 791-799.
10. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. - Минск: Выш. школа, 1991. - 177 с.
11. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Физиологические механизмы гипосенсибилизации гистамином при инфекционно-аллергической бронхиальной астме. Физиология человека. 2004; 30; 4: 80-87.
12. Величинская О.Г. Аутосерогистаминотерапия холодовой крапивницы. Аспирантские чтения 2013: материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые - медицине». Самара 2013: 148-151.
13. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В. Аутосеротерапия аллергических заболеваний. Аллергология и иммунология. 2008; 9; 4: 478-480.
14. Титова Н.Д., Асирян Е.Г. Снижение уровня IgE-антител к аллергенам после аутосеротерапии у детей с аллергией. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2011; 1: 78-86.

15. Семенова И.В., Выхристенко Л.Р. Клиническая эффективность внутрикожной аутосеротерапии у пациентов с пыльцевой аллергией. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014; 1; 33-41.
16. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines 2010 Revision. J. Allergy Clin Immunol. 2010; 126; 3: 466-476.
17. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: www.ginaasthma.org.
18. Simons F.E.R. Learning impairment and allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 1996; 17: 185-189.
19. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J. Allergy Clin Immunol. 2004; 113; 1: 59-65.
20. Манжос М.В., Феденко Е.С., Мягкова М.А. Влияние сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на динамику иммунологических показателей у больных поллинозом. Рос. аллергологический журнал. 2009; 1; 39-44.
21. Marappan M., Changes in clinical status and serum IgE levels followings sublingual immunotherapy for 2 years in patients with allergic rhinitis and/or asthma due to house dust mite. Chest. 2008; 134 (4_ Meeting Abstracts): s 43001.
22. Cox L.S., Casale T.B., Nayak A.S., [et al.]. Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE. J Allergy Clin Immunol. 2012 Dec; 130 (6):1327-1334.
23. Hamdy M., Mohammad Elqady. Relationship Between Skin Prick Test, Peripheral Eosinophilic Count, Serum Total and Specific IgE, and Severity of Asthma in Atopic Asthma Chest. 2013; 144; 4_Meeting Abstracts: 78A.
24. Трофимов В.А. Препарат гистаглобулин и его клиническое применение. Медицина. – 2008; 11: 74-76.
25. Bachert C. The role of histamine in allergic disease: re-appraisal of its inflammatory potential. Allergy. 2002; 57: 287-296.
26. Blaser K. Adv Exp Med Biol. Allergen dose dependent cytokine production regulates specific IgE and IgG antibody production. 1996; 409: 295-303.
27. Sakurai.K., Takenaka N., Yomeda Y. [et al.]. IgE production after four routes of injections of Japanese cedar pollen allergen without adjuvant: crucial role of resident cells at intraperitoneal or intranasal injection site in the production of specific IgE toward the allergen. Microbiol Immunol. 2005; 49 (5):433-441.
28. Savolainen J., Laaksonen K., Rantio-Lehtimäki A. [et al.]. Increased expression of allergen-induced in vitro interleukin-10 and interleukin-18 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of allergic rhinitis patients after specific immunotherapy. Clin Exp Allergy. 2004; 34: 413-419.
29. Fenoglio D., Puppo F., Cirillo I. [et al.]. Sublingual specific immunotherapy reduces PBMC proliferations. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2005; 37: 147-151.
30. Meiler F., Zumkehr J., Klunker S. [et al.]. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. J Exp Med. 2008; 205: 2887-2898.
31. Francis J. N., Till S. J., Durham S. R. Induction of IL-10 CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2003; 111: 1255-1261.
32. Jutel M., Akdis M., Budak F., [et al.]. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. Eur J Immunol. 2003; 33: 1205-1214.

Сведения об авторах:

Семёнова Ирина Валентиновна

210602 Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27

Витебский государственный медицинский университет

Тел.: (80212) 575-380; факс (80212) 372107. E-mail: all-vgmu@mail.ru.

Поступила 08.08.2014 г.