

*Є.М. ДИТЯТКОВСЬКА*

## **ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЇ І ПЕРОРАЛЬНОЇ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ**

*Міськ. алерголог. центр (міськ. клін. лікарня № 7), м. Дніпропетровськ*

Патофізіологічні ефекти специфічної імунотерапії (СІТ) при atopічних захворюваннях, яскравим прикладом яких є поліноз, полягають у зниженні специфічної і неспецифічної гіперреактивності тканин, а також у зменшенні вираженості алергічного запалення.

Механізми перебудови Т-клітинної відповіді вивчені недостатньо. Існують три гіпотези, що пояснюють її розвиток. Згідно з першою, відбувається перемикавання диференціювання Т-клітин під дією алергену з Т-хелперів II типу (Тх2) на Т-хелпери I типу (Тх1). Ця гіпотеза підтверджується збільшенням продукції гамма-інтерферону (IFN- $\gamma$ ) і зниженням рівня інтерлейкінів (IL) 4 і 5 в процесі СІТ пилковими алергенами, тобто алерген-специфічної імунотерапії. (АСІТ).

Інша гіпотеза припускає формування Т-клітинної анергії, тобто зниження активності як Тх2, так і Тх1-клітин. Можливість такого припущення заснована на виявленні зменшення продукції антиген-стимульованого IFN- $\gamma$  і IL-4 Т-клітинами хворих, що отримали СІТ.

Згідно з третьою гіпотезою, тривале лікування високими дозами алергенів призводить до посилення продукції IL-10. Наслідком цього є формування Е-клітинної анергії, пригнічення активності ефекторних клітин, посилення активності блокуючих антитіл (IgG) і зменшення продукції IgE. Надалі можлива реактивація Т-клітин. У випадку ефективної СІТ під дією IL-2 і 15 відновлюється функціонування Тх1 і продукування ними IFN- $\gamma$ , який пригнічує Тх2. Активність останніх може підвищуватися під впливом IL-4, підсилюючого продукцію IgE. Цим пояснюється відсутність ефекту

СІТ. Таким чином, дана гіпотеза припускає, що при СІТ спостерігається формування Т-клітин хелперів I-II типу.

Багато авторів вважають, що значення обговорюваних змін Т-клітинної відповіді в реалізації клінічних ефектів АСІТ потребує подальшого вивчення. При цьому чітко наголошується на тому, що маркерами тих або інших змін при АСІТ є такі цитокіни, як IL-4, 5, 10, 12, IFN- $\gamma$ .

Існують різні методи проведення АСІТ. Найчастіше використовується класичний парентеральний метод, який передбачає поступове нарощування кількості алергену, що вводиться. Запропоновано прискорений метод, який застосовується тільки в алергологічних відділеннях. Саме цей метод найчастіше ми використовуємо для лікування наших пацієнтів у міському алергологічному Центрі (м. Дніпропетровськ).

Проте сьогодні існують і альтернативні шляхи введення алергенів. Одним з таких методів є сублінгвальний, який передбачає утримання хворим алергену під язиком протягом 1-2 хв з подальшим проковтуванням. Перевагами цього методу є безпека, безболісність, краще сприйняття пацієнтами. У нашій країні ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця) створило драже алергенів для сублінгвальної СІТ. Підставою для ефективності такого методу терапії є вплив алергенів на дендритні клітини слизової оболонки порожнини рота, що модулюють дію Т-хелперних і Т-регуляторних клітин, зміну продукції цитокінів і синтез блокуючих антитіл.

Метою нашого дослідження було порівняння ефективності парентеральної і сублінгвальної АСІТ у хворих на поліноз на тлі імуномодуляторів і без них.

### Матеріали і методи дослідження

Під нашим спостереженням перебували 75 хворих на поліноз у формі алергічного риніту і ринокон'юнктивіту, віком від 18 до 55 років. Середній вік ( $M \pm s$ ) –  $35,4 \pm 11,2$  років; жінок було 45 (60,0%), чоловіків – 30 (40,0%).

У всіх пацієнтів була виявлена сенсibilізація до алергенів полину, амброзії, лободи, кукурудзи, циклохени, соняшника за допомогою прік-тестів з відповідними алергенами виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна).

Всі обстежувані були розділені на три групи:

1-а група – 36 (53,8%) осіб, які одержували АСИТ причинно-значущими алергенами методом підшкірних ін'єкцій за експрес-схемою;

2-а група – 24 (32,0%) пацієнти, котрі отримували АСИТ методом підшкірних ін'єкцій за експрес-схемою з додаванням імуномодулятора «Галавіт»;

3-я група – 15 (20,0%) хворих, у яких застосовувалась сублінгвальна АСИТ у вигляді драже.

Всі групи обстежуваних були аналогічного віку ( $p > 0,50$  при всіх порівняннях) та статі ( $p > 0,30$ ).

У всіх пацієнтів визначався вміст ІЛ-4, 5, 10, 12, ІFN- $\gamma$  у сироватці крові до і після проведення АСИТ. Імунологічне дослідження проводилось методом твердофазного імуносорбентного ензимозв'язаного аналізу за допомогою діагностичних реагентів компанії «Diaclone» (Франція).

Обробка отриманих даних виконувалась з використанням пакету програм Statistica v6.1® (Statsoft Inc., США). В таб-

лицях і тексті наведено статистичні характеристики: кількість спостережень ( $n$ ), середнє арифметичне ( $M$ ), стандартне відхилення ( $s$ ), медіана ( $Me$ ). Перевірка відповідності розподілу показників, що вивчалися, нормальному закону за критеріями Колмогорова-Смирнова з поправкою Лілієфорса і Шапіро-Уїлка показала існування відмінностей в окремих групах і на окремих етапах дослідження, причому в більшості випадків (70%) гіпотеза про нормальний закон розподілу відповідно до критерію Колмогорова-Смирнова не відхилялася ( $p > 0,05$ ). З урахуванням цього, при порівняннях використовувались параметричні (критерій Стьюдента) і непараметричні методи (критерій Вілкоксона) оцінки достовірності відмінностей, а показник відмінностей ( $p$ ) вказується з урахуванням результатів, отриманими за всіма методами. Достовірність відмінностей відносних показників оцінювалась за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ).

### Результати та їх обговорення

Результати дослідження показали, що у хворих на поліноз після парентеральної АСИТ за експрес-схемою (табл. 1) визначається достовірне зниження вмісту у сироватці крові ІЛ-4 ( $p < 0,05$  за критерієм Вілкоксона) і ІЛ-5 ( $p < 0,001$ ), що відповідає пізній фазі алергічного запалення і еозинофільній інфільтрації тканини. Одержані дані підтверджують інгібіцію активності Тх2-клітин. У динаміці показників ІЛ-10 достовірних змін не виявлено ( $p > 0,70$ ). Одночасно відмічено суттєве підвищення продукції ІFN- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ) і тенденція до зростання ІЛ-12 ( $p > 0,10$ ), що вказує на активність Тх1-клітин.

Таблиця 1

Динаміка цитокінів у хворих на поліноз під впливом підшкірної АСИТ ( $n=36$ )

Показник	$M \pm s$ ( $Me$ ), пг/мл		Достовірність різниці ( $p$ ) за критеріями	
	до АСИТ	після АСИТ	стьюдента	вілкоксона
ІЛ-4	$0,65 \pm 0,27$ (0,57)	$0,56 \pm 0,35$ (0,46)	$p=0,122$	$p=0,047$
ІЛ-5	$4,66 \pm 2,10$ (4,24)	$3,35 \pm 1,26$ (3,10)	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ІЛ-10	$5,79 \pm 1,47$ (5,60)	$5,91 \pm 1,51$ (5,55)	$p=0,727$	$p=0,770$
ІЛ-12	$86,2 \pm 69,4$ (63,8)	$98,9 \pm 46,2$ (90,3)	$p=0,198$	$p=0,113$
ІFN- $\gamma$	$3,25 \pm 2,09$ (2,65)	$11,38 \pm 9,78$ (9,50)	$p < 0,001$	$p < 0,001$

У табл. 2 представлена динаміка цитокінів у 24 хворих на поліноз, які одержували підшкірну АСІТ на тлі імуномодулятора «Галавіт». Видно, що під впливом АСІТ відбувається достовірне зниження ІЛ-4 ( $p<0,05$ ) і ІЛ-5 ( $p<0,01$ ) з тенденцією до зменшення вмісту ІЛ-10 ( $p>0,10$ ). Всі вищезгадані зміни свідчать про інгібіцію Тх2-відповіді на ранній і пізній фазах алергічного запалення. Активність Тх1- відповіді підтверджується достовірним збільшенням середнього рівня ІЛ-12 в 1,7 рази ( $p<0,003$ ) і ІFN- $\gamma$  в 2,7 рази ( $p<0,002$ ).

Як показано в табл. 3, у пацієнтів з полінозом, які одержували АСІТ пилюками алергенами за сублінгвальним методом у вигляді драже, також спостерігається достовірне зменшення вмісту ІЛ-4 ( $p<0,05$ ) та підвищення активності ІЛ-12 ( $p<0,05$ ) і ІFN- $\gamma$  ( $p<0,003$ ). Зменшення утворення ІЛ-5 мало характер тенденції ( $p<0,15$ ), а вміст ІЛ-10 майже не змінився ( $p>0,70$ ). Тобто отримані дані свідчать про тенденцію до зниження маркерів активності Тх2- відповіді і достовірну активацію маркерів Тх1- відповіді.

Таблиця 2

Динаміка цитокінів у хворих на поліноз під впливом підшкірної АСІТ на тлі імуномодулятора «Галавіт» (n=24)

Показник	M $\pm$ s (Me), пг/мл		Рівень значимості різниці (p) за критерієм	
	до АСІТ	після АСІТ	ст'юдента	вілкоксона
ІЛ-4	0,70 $\pm$ 0,39 (0,60)	0,53 $\pm$ 0,20 (0,50)	p=0,050	p=0,028
ІЛ-5	5,19 $\pm$ 2,64 (4,50)	3,69 $\pm$ 1,74 (3,22)	p=0,010	p=0,009
ІЛ-10	6,45 $\pm$ 1,53 (6,10)	5,42 $\pm$ 2,78 (5,25)	p=0,132	p=0,179
ІЛ-12	69,3 $\pm$ 42,0 (59,3)	119,2 $\pm$ 65,0 (121,9)	p=0,003	p=0,002
ІFN- $\gamma$	3,36 $\pm$ 1,72 (3,15)	9,00 $\pm$ 8,79 (6,95)	p=0,002	p<0,001

Таблиця 3

Динаміка цитокінів у хворих на поліноз під впливом пероральної АСІТ у вигляді драже (n=15)

Показник	M $\pm$ s (Me), пг/мл		Рівень значимості різниці (p) за критерієм	
	до АСІТ	після АСІТ	ст'юдента	вілкоксона
ІЛ-4	0,66 $\pm$ 0,38 (0,55)	0,52 $\pm$ 0,22 (0,49)	p=0,018	p=0,015
ІЛ-5	4,26 $\pm$ 1,84 (3,83)	3,88 $\pm$ 1,48 (3,63)	p=0,128	p=0,112
ІЛ-10	5,85 $\pm$ 1,59 (5,40)	5,59 $\pm$ 2,14 (5,30)	p=0,756	p=0,955
ІЛ-12	69,5 $\pm$ 47,9 (50,2)	141,6 $\pm$ 101,6 (125,9)	p=0,026	p=0,012
ІFN- $\gamma$	3,82 $\pm$ 2,58 (2,60)	8,34 $\pm$ 4,43 (8,80)	p=0,003	p=0,005

Таким чином, результати дослідження показали, що під впливом АСІТ, незалежно від способу її проведення, у хворих на поліноз відбувається інгібіція Тх2- відповіді на ранній і пізній фазах алергічного запалення, про що свідчить достовірне зниження ІЛ-4 і ІЛ-5 (при використанні драже – тенденція до зниження з  $p<0,15$ ). Активація Тх1- клі-

тин підтверджена суттєвим збільшенням продукції ІFN- $\gamma$  ( $p<0,01-001$ ) при всіх способах АСІТ і достовірним підвищенням рівня ІЛ-12 в більшості випадків. Ці дані свідчать про перемикавання відповіді з Тх2 на Тх1 під дією АСІТ. Слід зазначити, що вплив пероральної АСІТ на синтез цитокінів ІЛ-4, ІЛ-12, ІFN- $\gamma$  і перемикавання алергі-

чної відповіді з Тх2 на Тх1- клітини порівнювався з результатами традиційних парентеральних методів проведення АСИТ, але, як було зазначено раніше, виявився більш безпечним.

**Узагальнюючи викладений матеріал, можна зробити висновки:**

1. Підшкірна АСИТ у дорослих хворих на поліноз залишається ефективним методом патогенетичного лікування, що підтверджується достовірними змінами ІЛ-4, 5 і ІFN- $\gamma$ .

2. Застосування АСИТ за допомогою сублінгвального методу у вигляді драже ефективно впливає на цитокіновий профіль у хворих на поліноз і перемикає відповіді з Тх2 на Тх1- клітини, достовірно зменшуючи синтез ІЛ-4 та підвищуючи продукцію ІЛ-12 і ІFN- $\gamma$ .

3. Комплекс лікувальних заходів, що включає передсезонну підшкірну АСИТ пилюковими алергенами на тлі імуномодулятора «Галавіт», є найефективнішою схемою профілактики загострення полінозу.

1. Альошина Р.М. Алерген-специфічна імунотерапія: механізми і ретроспективний аналіз ефективності / Р.М. Альошина, В.Т. Германов // Астма та алергія. – 2005. – №1. – С. 33-35.
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 / Г.Н. Дранник // К., 2006. – С.
4. Клемент Р.Ф. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии: Метод. рекомендации / Р.Ф. Клемент, Н.А. Зильбер // Санкт-Петербургский мед. ин-т им. акад. И.П. Павлова, Медико-технический центр «Аэромед»: СПб, 1993. – 47с.
5. Оценка сравнительной эффективности иммунотерапии при аллергиях дыхательных путей / Г.В. Гургенидзе, Х. Надарая, М. Гзиришвили [и др.] // «Иммунореабилитация и реабилитация в мед.». – Int. J. Immunorehabil. – 1998. – №8. – С.15.
6. Оценка эффективности ускоренных методов специфической алерговакцинации больных бронхиальной астмой / Л.Р. Выхристенко, Н.К. Новиков, Т.С. Колосова, В.В. Янченко [и др.] // Тезисы докладов 55-й научной сессии ВГМУ. – 2000. – С. 5.
7. Паттерсон Р. Алергические болезни (диагностика и лечение) / Р. Паттерсон, Л. Гример, П. Гринберг. – М., 2000. – 734 с.
8. Пухлик Б.М. Элементарная алергология / Б.М. Пухлик. – Винница, 2002. – 148 с.
9. Пухлик Б.М. Алергология / Б.М. Пухлик. – Винница, 2004. – 240 с.
10. Хутуева С.Х. Астма и алергический ринит / С.Х. Хутуева // Алергенспецифическая терапия атопической бронхиальной астмы. – В кн.: Европейский конгресс по астме. Научные труды. – М., 2002 – Т.2. – С.142-143.
11. A double-blind placebo-controlled evaluation of SLIT with a standardized ragweed extract in patients with seasonal rhinitis / C. Andre, M. Perrin-Fayolle, M. Grosclaude, P. Couturier [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2003. – N 131. – P. 111-118.
12. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper // Int. J. Immunorehabil. – 2000. – 2.– N 3.– P.52-57.
13. Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) allergy – 2008 Update / J. Bousquet, N. Khaltaev, A.Cruz [et al] // Allergy. – 2008. – Vol. 63. (Suppl.86). – P.1-160.
14. Bousquet J. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: Therapeutical vaccines for allergic diseases/ J. Bousquet, R. Lockey, H. Mailing // J. Allergy Clin. Immunol. – 1998. – N 102. – P.558-62.
15. Canonica GW, Passalacqua G. Non injection routes for immunotherapy / G. Canonica, G. Passalacqua // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – N. 111. – P. 437-448.
16. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) / C. Moller, S. Dreborg, H. Ferdousi [ et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – N 109. – P. 251-256.

Надійшла до редакції 23.03.11.

© С.М. Дитятковська, 2011

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ И ПЕРОРАЛЬНОЙ АСИТ У БОЛЬНЫХ ПОЛИНОЗОМ

*Дитятковская Е.М. (Днепропетровск)*

### *Резюме*

Представлены результаты сравнительного анализа влияния парентеральной и сублингвальной предсезонной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) на динамику основных цитокинов аллергического воспаления (интерлейкины 4, 5, 10, 12, гамма-интерферон) у 75 больных полинозом в возрасте от 18 до 55 лет. Установлено, что положительная динамика продукции всех изучаемых цитокинов, кроме интерлейкина 10, отмечалась при всех способах проведения АСИТ, что свидетельствует об устойчивой тенденции к переключению иммунного ответа с Т-хелперов II типа на Т-хелперы I типа. Показано, что наиболее эффективной схемой профилактики обострения поллиноза является подкожная АСИТ пыльцевыми аллергенами на фоне иммуномодулятора «Галавит».

## COMPARED EFFICIENCY OF PARENTERAL AND PERORAL ASIT AT PATIENTS SUFFERING FROM POLLINOSIS

*Dyatyatkovskaya E.M. (Dnipropetrovsk)*

### *Summary*

The results of comparative analysis of parenteral and sublingual pre-seasonal allergen-specific immunotherapy (ASIT) on the dynamics of main allergic inflammation cytokines (interleukines 4, 5, 10, 12 and interferon-gamma) at 75 patients aged from 18 to 55 years old suffering from pollinosis are presented in the article. It was defined that the positive production dynamics of all the cytokines studied, besides interleukine-10, had been marked at all the ASIT delivery ways, which witnesses of the stable trend to switching the immune response from T-helpers of the 2 type to T-helpers of the 1 type. It was shown the most effective pollinosis exacerbation prophylaxis scheme is subcutaneous ASIT with pollen allergens along with immunomodulator "Galavit".