

Є.М. ДИТЯТКОВСЬКА

ДИНАМІКА РІВНЯ ІМУНОГЛОБУЛІНУ Е ПІД ВПЛИВОМ РІЗНОЇ КІЛЬКОСТІ КУРСІВ ТА МЕТОДІВ ПРОВЕДЕННЯ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ

Міськ. алерголог. Центр
(міська клін. лікарня № 7, м. Дніпропетровськ)

Поліноз є класичним клінічним прикладом ІgЕ-залежної дегрануляції тучних клітин [2, 6]. Антитіла класу ІgЕ були виявлені в 1966 р. у пацієнтів з atopічними захворюваннями одночасно К. Ішізака в США і Г. Йохансоном в Швеції, за що вони й отримали Нобелівську премію в галузі медицини [4]. В подальшому було визначено, що при розвитку реакції гіперчутливості негайного типу в організмі виявляються специфічні антитіла або реакіни із здатністю сенсibiliзувати власні тканини. Виділений ними білок, який мав активність реакінів, був названий ІgЕ [4, 8].

Концентрація ІgЕ в сироватці крові у здорових людей становить в середньому < 100 МО/мл, а у осіб з atopічними захворюваннями – в кілька і навіть в десятки разів більше [2, 3]. Здатність до утворення ІgЕ більшою мірою, ніж інших Іg, пов'язана зі спадковими факторами [4, 6]. Прийнято вважати, що умовою розвитку atopічного захворювання є спадкова схильність до підвищеної продукції ІgЕ. В результаті тривалих спостережень за великою популяцією людей відмічено, що ймовірність виникнення алергічного захворювання прямо пропорційна вмісту ІgЕ у сироватці крові новонародженого [2, 6]. Вміст ІgЕ в крові змінюється з віком пацієнта. ІgЕ не зв'язує комплемент, не проходить через плаценту, але швидко і міцно зв'язується з тканинними базофілами та з Fe-рецепторами на інших «клітинах запалення». У результаті взаємодії фіксованого на поверхні цих клітин ІgЕ зі специфічним алергеном відбувається дегрануляція клітини з виділенням у позаклітинний простір біологічно активних речовин, які обумовлюють клінічний прояв алергічного запалення. Доведено, що ІgЕ-антитіла беруть участь у зв'язуванні алергенів на слизовій оболонці у людини [4, 6, 8].

Оскільки поліноз відноситься до типових ІgЕ-залежних захворювань з клінічними про-

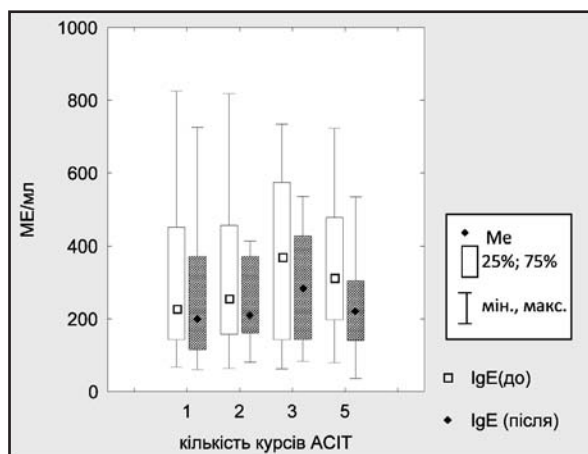
явами у вигляді риніту, кон'юнктивіту (локальна ІgЕ-опосередкована реакція І типу), то для визначення активності алергічного процесу надзвичайно важливо знати рівень загального ІgЕ. Саме тому метою цього дослідження був аналіз динаміки вмісту загального ІgЕ у хворих на поліноз під дією алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ), проведеної з різною кратністю і різними методами, а також визначення його взаємозв'язку з іншими факторами.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження впливу різної кратності курсів АСІТ на рівень загального ІgЕ проводилось у 90 хворих на поліноз віком від 18 до 55 років, з них чоловіків було 37 (41,1%), жінок 53 (58,9%). Середній вік ($M \pm s$) пацієнтів склав $35,6 \pm 10,9$ років, а середня тривалість захворювання – $10,1 \pm 6,1$ років. При цьому 43 (47,8%) обстежуваних одержали один курс, 16 (17,8%) – два курси, 12 (13,3%) – три курси, 19 (21,1%) – п'ять курсів АСІТ. Всі виділені за кратністю курсів АСІТ підгрупи пацієнтів майже не відрізнялися за віком ($p > 0,10$ при всіх порівняннях) і статтю ($p > 0,20$).

Визначення впливу різних методів АСІТ на вміст загального ІgЕ здійснювалось у 75 з 90 обстежуваних нами хворих на поліноз серед них жінок було 45 (60,0%), чоловіків – 30 (40,0%). Всі пацієнти були розподілені на три групи: 1-а – 36 (53,8%) осіб, які одержували АСІТ причинно-значущими алергенами методом підшкірних ін'єкцій за експрес-схемою; 2-а – 24 (32,0%) обстежуваних, котрі одержували АСІТ методом підшкірних ін'єкцій за експрес-схемою з додаванням імуномодулятора «Галавіт»; 3-я – 15 (20,0%) осіб, які одержували сублінгвальну АСІТ у вигляді драже. Всі ці групи були однорідними за віком ($p > 0,50$ при всіх порівняннях) і статтю ($p > 0,30$).

Клінічними проявами полінозу в абсолютної більшості пацієнтів на початку досліджен-



Мал. 1. Динаміка середнього рівня IgE у хворих на поліноз під впливом різних за кількістю курсів АСІТ

ня були сезонний алергічний риніт (у 97,8%) і кон'юнктивіт (у 95,6%), переважно у формі ринокон'юнктивіту (95,6%). У всіх обстежуваних була виявлена сенсибілізація до алергенів полину, амброзії, лободи, кукурудзи, циклохени, соняшника за допомогою прик-тесту з відповідними алергенами виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна).

Вміст загального IgE досліджувався за допомогою твердофазного імуоферментного методу на тест-системах виробництва DRG (Німеччина) за допомогою анти-IgE сироватки [5]. Крім того, у всіх хворих визначався рівень інтерлейкінів (ІЛ – 4, 5, 10, 12), інтерферону (ІFN)- γ методом твердофазного імуносорбентного ензимозв'язаного аналізу за допомогою діагностичних реагентів компанії «Diacclone» (Франція) [5]. Кількість лімфоцитів, які несуть відповідні маркери (CD₃⁺, CD₄⁺), визначалась нами за методом непрямой імуофлюоресценції з використанням наборів виробництва ООО «Сорбент». Вміст IgA, M, G досліджувався методом імуоферментного аналізу за допомогою імуоферментних наборів виробництва компанії Seramun Diagnostica GmbH [7].

Шкірні тести з алергенами та імунологічні методи дослідження проводилися до і після АСІТ в період ремісії полінозу. Враховуючи той факт, що ефект лікування здебільшого залежить не від абсолютних значень показників, а від їх динаміки, для аналізу використовувались зміни обраних показників після АСІТ відносно вихідного рівня (у відсотках), які були обчислені за формулою:

Таблиця 1

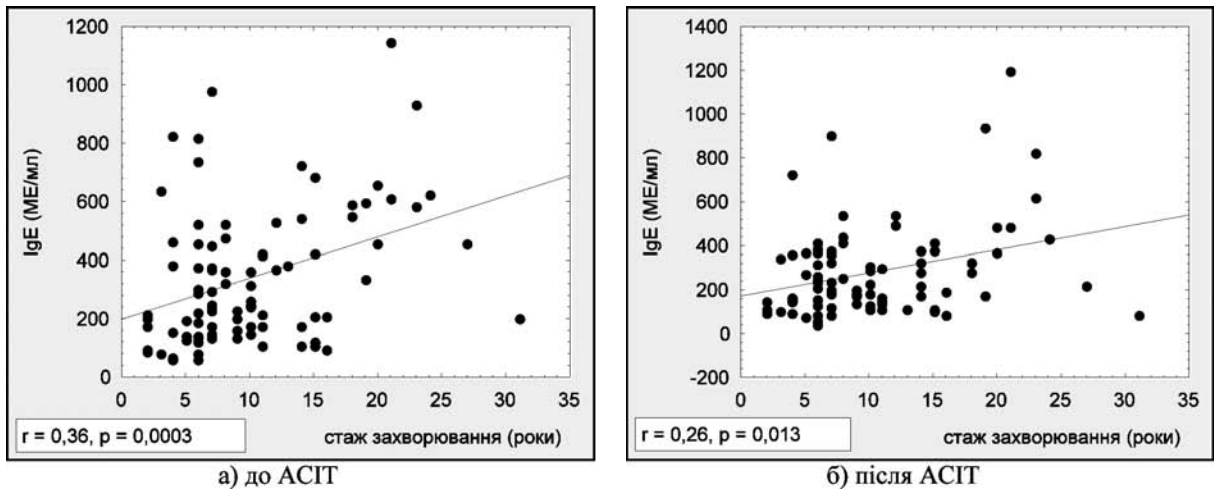
Динаміка вмісту загального імуноглобуліну Е (МО/мл) у сироватці крові хворих на поліноз під впливом різних за кількістю курсів АСІТ

Кількість курсів АСІТ	Me (25%; 75%)		Значущі різниці показників у динаміці за критерієм Вілкосона
	до АСІТ	після АСІТ	
1 (n=43)	229,1 (143,4; 450,0)	200,8; (115,3; 371,9)	p=0,022
2 (n=16)	225,2 (157,4; 455,5)	211,4; (161,1; 372,7)	p=0,028
3 (n=12)	372,0 (142,7; 574,5)	284,2; (142,8; 426,6)	p=0,041
5 (n=19)	314,0; (198,2; 477,2)	220,0; (140,9; 304,5)	p=0,046
В цілому (n=90)	253,1; (159,0; 461,3)	217,4; 135,9; 367,1)	p<0,001

Таблиця 2

Темпи і характер динаміки середніх значень IgE у хворих на поліноз під впливом різних за кількістю курсів АСІТ

Кількість курсів АСІТ	Зміни середніх значень (Me)		Кількість хворих, у яких рівень IgE	
	абс., МО/мл	%	знизився	підвищився або не змінився
1 (n=43)	-28,3	-12,4%	31 (72,1%)	12 (27,9%)
2 (n=16)	-43,8	-17,2%	12 (75,0%)	4 (25,0%)
3 (n=12)	-87,8	-23,6%	9 (75,0%)	3 (25,0%)
5 (n=19)	-94,0	-29,9%	13 (68,4%)	6 (31,6%)
В цілому (n=90)	-35,7	-14,1%	65 (72,2%)	25 (27,8%)



Мал. 2. Кореляційна залежність початкового (а) і кінцевого (б) вмісту IgE у пацієнтів з полінозом в залежності від тривалості захворювання

$$\Delta = (\Pi_{\text{після}} - \Pi_{\text{до}}) / \Pi_{\text{до}} \cdot 100, (1)$$

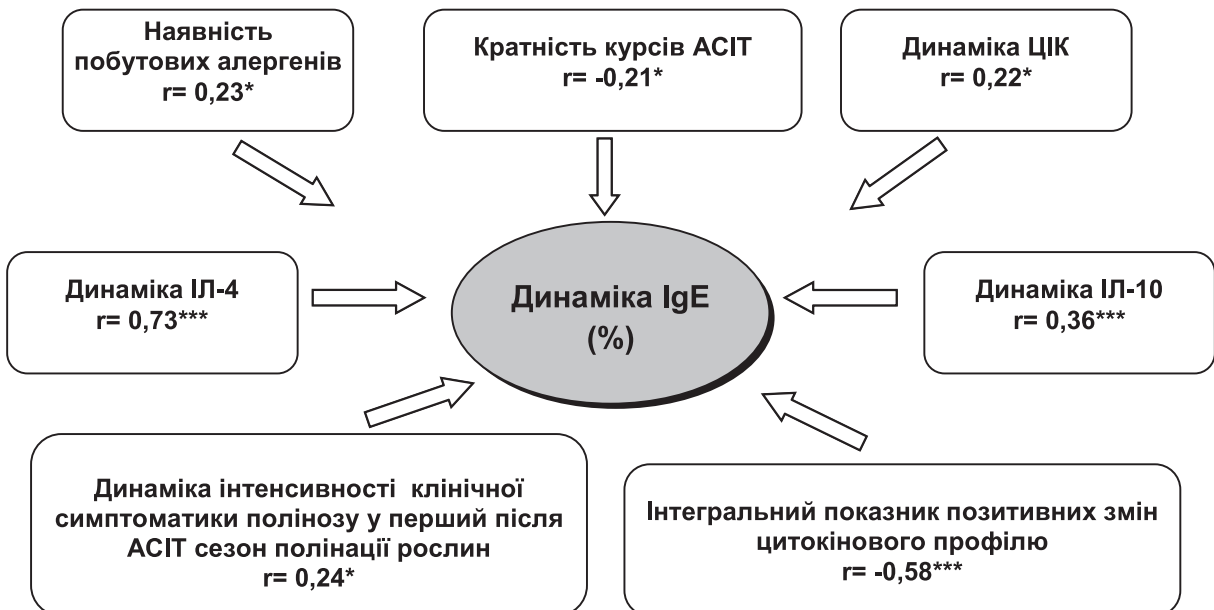
де Δ – зміни показника (%);

$\Pi_{\text{після}}$ – значення показника після АСІТ;

$\Pi_{\text{до}}$ – значення показника до АСІТ.

Обробка отриманих даних виконувалась з використанням пакету програм Statistica v6.1® (Statsoft Inc., США). Перевірка відповідності розподілу показників IgE нормальному закону за критерієм Колмогорова-Смирнова з поправкою Лілієфорса показала наявність відмін-

ностей в окремих групах і на окремих етапах дослідження в 50% випадків. З урахуванням цього, а також суттєвої варіабельності значень (коефіцієнти варіації в усіх випадках перевищували 50%) при порівняннях використовувались непараметричні методи (критерії Вілкоксона, Дункана, Крускала-Уолліса) оцінки достовірності відмінностей. В таблицях, текстах і графіках наведені статистичні характеристики: кількість спостережень (n), медіана (Me), інтерквартиль-



Мал. 3. Кореляційний зв'язок динаміки клініко-анамнестичних і імунологічних показників з динамікою вмісту загального IgE: r – коефіцієнт кореляції Спірмена; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Достовірні кореляційні зв'язки вмісту загального IgE у сироватці крові хворих на поліноз до і після проведення АСИТ з іншими факторами (коефіцієнти кореляції Спірмена r)

Досліджувані фактори	Рівень IgE (Ме/мл)	
	до АСИТ	після АСИТ
Стаж захворювання, років	+0,36***	+0,26*
ІЛ-4	+0,57***	+0,32**
ІЛ-10	+0,24*	–
ІЛ-12	-0,22*	–
CD ₃ +	+0,23*	–
CD ₄ +	–	+0,21*
IgG	+0,23*	+0,30**
Кількість причинно-значущих алергенів	+0,21*	–
Самооцінка пацієнтами ефективності АСИТ	-0,25*	-0,31**

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; «-» – $p > 0,05$ для коефіцієнта кореляції

Таблиця 4

Середній вміст загального імуноглобуліну Е (МО/мл) у сироватці крові хворих на поліноз в залежності від тривалості захворювання

Тривалість захворювання (роки)	Ме (25%; 75%)	
	до АСИТ	після АСИТ
До 5 років включно (n=16)	164,6 (90,2; 299,4)	150,6 (103,4; 310,0)
6-10 років (n=41)	245,0 (171,6; 366,0)	231,0 (155,3; 322,0)
Більше 10 років (n=33)	426,0 (204,8; 589,0)**#	283,6 (158,0; 431,5)*

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з групою зі стажем захворювання до 5 років; # – $p < 0,05$ порівняно з групою з давністю захворювання від 6 до 10 років за критерієм Дункана

Таблиця 5

Середній вміст (%) загального імуноглобуліну Е у сироватці крові хворих на поліноз в залежності від інтегрального показника позитивних змін цитокінового профілю

Кількість показників, що змінилися	Зміни (у%) середніх значень, Ме (25%; 75%)	Кількість хворих, у яких рівень IgE	
		знизився	підвищився або не змінився
Один або два (n=10)	+25,1% (+4,5; +38,1)*	2 (20,0%)	8 (80,0%)
Три (n=26)	-1,7% (-12,4; +39,2)*	13 (50,0%)	13 (50,0%)
Чотири або п'ять (n=54)	-26,9% (+48,9; -13,01)*	50 (92,6%)	4 (7,4%)

Примітка: * – $p < 0,001$ порівняно з групою пацієнтів, в яких після АСИТ позитивно змінилися 4 або 5 показників цитокінового профілю, за критерієм Дункана

Динаміка вмісту загального імуноглобуліну Е (МО/мл)
у сироватці крові хворих на поліноз під впливом різних методів АСІТ

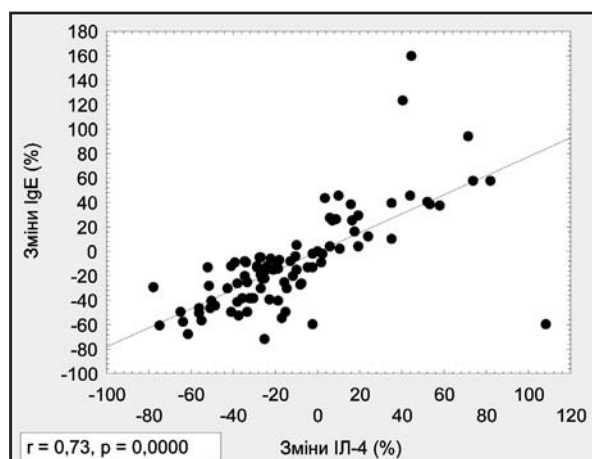
Метод АСІТ	Ме (25%; 75%)		Значущі різниці показників у динаміці за критерієм Вілкоксона
	до АСІТ	після АСІТ	
Підшкірний (n=36)	237,1 (140,2; 456,4)	190,3 (109,3; 366,3)	p=0,017
Підшкірний на тлі імуномодулятора «Галавіт» (n=24)	260,4 (164,6; 488,1)	192,7 (135,6; 328,7)	p=0,002
Сублінгвальний (n=15)	278,8 (170,4; 532,4)	233,3 (170,3; 380,0)	p=0,047

Таблиця 7

Темпи і характер динаміки середні значень вмісту ІgЕ
у хворих на поліноз під впливом АСІТ, яка проводилась різними методами

Метод АСІТ	Зміни середніх значень		Кількість хворих на поліноз, у яких рівень ІgЕ	
	абс., МЕ/мл	%	знизився	підвищився або не змінився
Підшкірний (n=36)	-46,8	-19,7%	26 (72,2%)	10 (27,8%)
Підшкірний на тлі імуномодулятора «Галавіт» (n=24)	-67,7	-26,1%	18 (75,0%)	6 (25,0%)
Сублінгвальний (n=15)	-45,5	-16,3%	12 (80,0%)	3 (20,0%)

ний розмах (25%; 75%), відносні показники (%), рівень статистичної значущості (p). Порівняння відносних показників проводилось за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для оцінки взаємозв'язку показників здійснювався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнту кореляції Спірмена (r).



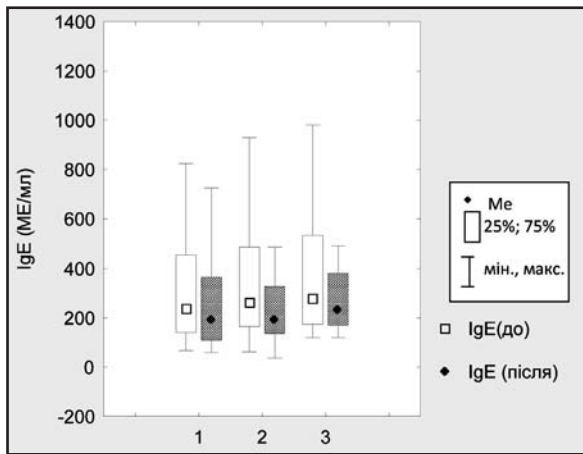
Мал. 4. Кореляційна залежність між динамікою рівнів ІgЕ і ІЛ-4 у хворих на поліноз під впливом АСІТ

Результати та їх обговорення

Результати аналізу динаміки вмісту загального імуноглобуліну ІgЕ у сироватці крові (табл. 1) продемонстрували ефективність передсезонної АСІТ у хворих на поліноз, що виявлялось достовірним ($p < 0,001$) зниженням його показника у порівнянні з початковими значеннями. Причому ця закономірність відмічалась після всіх курсів АСІТ ($p < 0,05-0,01$).

Достовірних розбіжностей між початковими і кінцевими (до і після АСІТ) рівнями ІgЕ в залежності від кількості курсів нами не відмічено ($p > 0,60$ і $p > 0,90$, відповідно, за непараметричним дисперсійним аналізом Крускала-Уолліса) (мал. 1). В той же час спостерігалась зворотна кореляція між темпами зниження показника під впливом АСІТ ($\Delta, \%$) і кратністю курсів (коефіцієнт кореляції Спірмена $r = -0,21$; ($p < 0,05$), тобто чим більше проводиться курсів, тим значніше зменшується рівень ІgЕ (табл. 2).

Як показав аналіз індивідуальних даних, у переважної більшості хворих на поліноз (близько 90%) як до, так і після АСІТ, мала значення загального ІgЕ суттєво перевищував відповідні показники у дорослих здорових осіб



Мал. 5. Динаміка середніх показників IgE у хворих на поліноз під впливом різних методів АСІТ: 1 – підшкірний, 2 – підшкірний на тлі імуномодулятора «Галавіт», 3 – сублінгвальний

(<100 МО/мл). Динаміка зниження показника із збільшенням кількості курсів АСІТ була характерною для більшості обстежених пацієнтів (72,2%) (табл. 2).

Щодо кореляції, то як перед, так й після АСІТ вміст IgE у хворих на поліноз прямо корелював з давністю захворювання – коефіцієнт кореляції Спірмена $r=0,36$ ($p<0,001$) і $r=0,26$ ($p<0,05$), відповідно (табл. 3, мал. 2).

Зокрема, середній рівень загального IgE до проведення АСІТ у хворих на поліноз з давністю захворювання більше 10 років був у 2,6 і 1,7 разів вищим, ніж у пацієнтів, що хворіють на поліноз менше 5 років ($p<0,01$) і від 6 до 10 років ($p<0,05$), відповідно (табл. 4). Одночасно, зменшення залежності вмісту IgE від тривалості полінозу після АСІТ можна пов'язати з позитивною дією кратності повторення курсів, бо, як зазначено вище, тривалість захворювання у осіб, в яких проведено 5 курсів АСІТ, була вищою.

Кореляційний аналіз взаємозв'язку динаміки ($\Delta, \%$) вмісту IgE з динамікою інших факторів під впливом АСІТ дозволив виявити наступні закономірності (мал. 3). Під дією АСІТ зміни цього показника відповідали динаміці рівня ЦІК у сироватці крові ($r=0,22$; $p<0,05$), ІЛ-10 ($r=0,36$; $p<0,001$) та інтенсивності клінічної симптоматики полінозу ($r=0,24$; $p<0,05$). Тобто зменшення/збільшення вмісту IgE супроводжувалось зниженням/підвищенням рівня ЦІК, ІЛ-10 і вираженості основних клінічних проявів полінозу. Відмічена тісна пряма кореляція змін показника IgE після АСІТ з динамікою ІЛ-4 ($r=0,73$; $p<0,001$) (мал. 4).

Слід зазначити, що загальна кількість показників цитокінового профілю, які змінилися під впливом АСІТ у напрямку, що свідчить про перемикання імунної відповіді з Тх2 на Тх1 (зменшення продукції ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10 і підвищення рівнів ІФН- γ , ІЛ-12), розглядалася нами як інтегральний показник позитивних змін (ІППЗ) у кожного пацієнта. При цьому у 60,0% хворих змінилися чотири ($n=41$; 45,6%) або всі п'ять ($n=13$; 14,4%) цитокінів, які досліджувались. Лише в 10 (11,1%) випадках позитивна динаміка спостерігалась за одним ($n=1$; 1,1%) або двома ($n=9$; 10,0%) показниками. Порівнюючи динаміку вмісту загального IgE у сироватці крові з показником ІППЗ, ми виявили зворотну кореляцію між ними помірної сили ($r=-0,58$; $p<0,001$), що ілюструє ефекти взаємодії складових імунної відповіді при полінозі під впливом АСІТ. Зокрема, у більшості (80,0%) хворих, в яких після АСІТ змінився у «правильному напрямку» лише один або два показники цитокінового профілю, вміст IgE підвищився і тому у середньому його зміни складали +25,1% з інтерквартильним розмахом від +4,5% до +38,1% (табл. 5). Навпаки, при зміні 4-5 показників цитокінового профілю у 92,6% пацієнтів мало місце зменшення вмісту IgE в середньому на -26,9% з розмахом від -13,0% до -48,9%.

Другим завданням нашої роботи, про що вказувалося вище, було дослідити динаміку вмісту загального IgE у сироватці крові хворих на поліноз в залежності від того чи іншого методу проведення АСІТ. Динаміка його вмісту, а також темпи і характер динаміки середніх показників IgE під впливом АСІТ, яка була проведена за допомогою різних методів, наведені в табл. 6, 7 та на мал. 5.

Наведені в них дані продемонстрували, що достовірних розбіжностей між початковим і кінцевим (до і після АСІТ) вмістом IgE в залежності від методів проведення АСІТ не було ($p>0,50$ і $p>0,20$ за дисперсійним аналізом Крускала-Уолліса, відповідно). Отже, за цим критерієм всі методи (парентеральний, парентеральний з додаванням імуномодулятора «Галавіт», пероральний) проведення АСІТ у хворих на поліноз майже однаково ефективні, що дозволяє лікарям-алергологам мати широкий вибір підходів до специфічного лікування пацієнтів з даним захворюванням.

Висновки:

1. Визначення вмісту загального IgE в сироватці крові може бути застосоване для оцінки активності алергічного запалення у хворих на поліноз.

2. Збільшення кратності курсів АСИТ у пацієнтів з полінозом значніше зменшує показник загального IgE в сироватці крові.
3. Зміни рівня загального IgE в сироватці крові під дією АСИТ були однонаправленими з динамікою вмісту ІЛ-4, ІЛ-10, ЦІК та з інтенсивністю клінічної симптоматики полінозу.
1. Гриневиц Ю.А., Каменец Л.Я. Основы клинической иммунологии опухолей. – К.: Здоров'я, 1986. – 160 с.
2. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: Фармарус Принт, 1998. – 252 с.
3. Гушин И.С., Зебрев А.И. Молекулярные основы механизма аллергии // Развивающиеся направления аллергологии / Под ред. А.Г.Чучалина, И.С.Гушина. – М., 1987. – Т. 16. – С. 5-48.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – К.: ООО «Полиграфия Плюс», 2006. – 482 с.
4. Достовірні розбіжності між початковим і кінцевим (до і після АСИТ) вмістом загального IgE в сироватці крові в залежності від різних методів проведення АСИТ (парентеральний, парентеральний з додаванням імуномодулятора «Галавіт», пероральний) відсутні.
5. Іванська Н.В., Кислих О.М., Максименко О.В. Практичний посібник з імуноферментного аналізу – Київ, 2003. – 48 с.
6. Клиническая аллергология и иммунология: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – 432 с.
7. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
8. Лолор Г., Фишер Т., Адельман Д. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: Практика, 2000.

Надійшла до редакції 01.11.11.

© Є.М. Дитятковська, 2011

**ДИНАМИКА УРОВНЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА E
ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗНОГО КОЛИЧЕСТВА
КУРСОВ И МЕТОДОВ ПРОВЕДЕНИЯ
АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
ПОЛЛИНОЗОМ**

*Дитятковская Е.М. (Днепропетровск)
Резюме*

Представлен анализ динамики уровня иммуноглобулина E (IgE) у больных поллинозом под влиянием аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), проведенной с разной кратностью и разными методами, а также выявлены его корреляционные взаимосвязи с содержанием интерлейкинов (IL-4, -5, -10, -12) и гамма-интерфероном (IFN- γ) в сыворотке крови. Установлено, что увеличение кратности курсов АСИТ значительно уменьшает показатель общего IgE, что коррелировало со снижением уровней IL-4 и 10 и интенсивности клинической симптоматики. Достоверных отличий изменения содержания общего IgE в зависимости от разных методов проведения АСИТ выявлено не было.

**THE IMMUNOGLOBULIN E
DYNAMICS INFLUENCED BY DIFFERENT
QUANTITY OF ALLERGEN-SPECIFIC
IMMUNOTHERAPY COURSES
AT PATIENTS SUFFERING
FROM POLLINOSIS**

*Dytyatkovs'ka E.M. (Dnipropetrovsk)
Summary*

The paper presents an analysis of the level of immunoglobulin E (IgE) in patients with pollinosis under the influence of allergen-specific immunotherapy (ASIT), conducted with different quantity and different methods as well as there was revealed it's relationship with correlation levels of interleukins (IL-4, -5, -10, -12) and interferon- gamma (IFN- γ) in blood serum. It was defined that increase in the quantity of ASIT courses significantly reduces serum total IgE, which correlated with decreased levels of IL-4 and 10 and a reduction of clinical of symptoms intensity. Significant differences in levels of total IgE changes, depending on the different methods of ASIT has not been identified.