

М.Б. САМБУР

ПРОДУКЦІЯ ІМУНОГЛОБУЛІНА Е У ХВОРИХ НА ПАПІЛОМАТОЗ ГОРТАНІ

*ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»
(дир. – акад. НАМН України, проф. Д.І. Заболотний)*

Стійкий перебіг з частими рецидивами, можливість виникнення злоякісних новоутворень та інших тяжких ускладнень папіломатоза гортані, недостатня ефективність лікування обґрунтовують актуальність визначення ролі різних факторів імунологічної реактивності у формуванні системного та локального імунітету хворого, які значною мірою визначають клінічний перебіг захворювання та ефективність проведеного лікування.

Виконані нами дослідження клітинного та гуморального імунітету хворих на папіломатоз гортані (ПГ) виявили у них суттєві порушення імунного гомеостазу, які позначились зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів периферичної крові, зміною їх субпопуляційного складу та функціональної активності, різноспрямованими змінами цитотоксичної активності природних клітин-кілерів, розладами в системі інтерфероногенезу, продукції імуноглобулінів основних класів, циркулюючих імунних комплексів [4, 5].

В останні роки в клінічних та наукових дослідженнях більше уваги стало приділятися вивченню біологічної ролі IgE в реалізації імунологічних функцій не тільки при алергічних захворюваннях та гельмінтозах, але й при запальних захворюваннях бактеріальної, вірусної, грибкової природи, при аутоімунній, онкологічній патології [2, 6, 10, 11]. Широко розповсюджена думка про те, що імуноглобуліни цього ізополу належить розглядати виключно як причину розвитку алергічних захворювань, є односторонньою і не повною мірою відображає їх значення у формуванні імунологічної реак-

тивності. На сьогодні прийнято вважати, що IgE, крім реалізації алергічних реакцій негайного типу, є одними із суттєвих чинників захисту слизової оболонки при їх контакті з інфекційними агентами, зв'язуючи останні на поверхні тканинних базофілів, особливо якщо захист, який реалізують секреторні IgA, виявився неефективним. Така реакція супроводжується вивільненням вазоактивних амінів та хемотаксичних чинників, здатних залучити в осередок запалення інші гуморальні та клітинні захисні фактори [16]. Особливо важливе значення захисна функція IgE набуває при порушеннях функціональної активності інших клітинних та гуморальних факторів природженої та набутої імунологічної реактивності. Зокрема, доведена захисна роль підвищених титрів IgE без проявів атопії при різних типах Herpes-вірусної інфекції, захворюваннях, викликаних респіраторно-синцитіальним вірусом, ВІЛ, при внутрішньоклітинних бактеріальних інфекціях [12-14, 16].

Крім того, показано, що у людей с низьким вмістом IgE (менше 2,0-5,0 МЕ/мл) достовірно частіше, ніж у осіб контрольної групи, спостерігаються бактеріальні синульмональні захворювання у вигляді пневмоній, ХОЗЛ, хронічних риносинуситів, середніх отитів, неатопічної бронхіальної астми [7, 9, 10], що дозволило Unswort та співавторам у 2011 р. виділити дефіцит IgE в окрему форму захворювання системи імунітета [9]. В останні роки показано, що IgE беруть участь в реалізації механізмів протівірусного, протипаразитарного, антибактеріального та протипухлинного імунітета [1, 6, 11, 12, 16, 17].

Метою роботи стало визначення рівнів IgE та регулюючого його вміст інтерлейкіна-4 (Іл-4) у сироватці крові хворих на папіломатоз гортані до та в різні строки після комплексної терапії.

Матеріали та методи

Дослідження імунологічних показників були проведені у хворих на папіломатоз гортані (ПГ), комплексне лікування яких складалось з хірургічного видалення папілом та курсу протирецидивної терапії, що включав інтраопераційне введення амінокапронової кислоти внутрішньовенно, а в післяопераційному періоді – лаферобіон інгаляційно в дозі 300 000 од., № 10, вітамінно-мінеральний антиоксидантний комплекс та курс вакцинації противірусною квадривалентною вакциною, який складався з 3 доз та проводився за схемою 0-2-6 місяців: перша доза – в призначений день, друга – через 2 міс після першої, третя – через 6 міс після першої дози.

Визначення імунологічних показників проводилось до лікування та повторно через 2-12 місяців та 13-30 місяців після лікування. Отримані дані співставляли з аналогічними показниками у практично здорових осіб контрольної групи.

Вміст IgE та Іл-4 в сироватці крові хворих визначали імуноферментним методом згідно з інструкцією виробника («ХЕ-МА Медика» та «Цитокін», Росія) з використанням імуноферментного аналізатора Stat Fax 2100 (США).

Статистична обробка результатів досліджень проведена з використанням непараметричного критерію U Вілкоксона-Манна-Уїтні [1].

Результати досліджень та їх обговорення

Показано, що у понад половини хворих на ПГ спостерігається суттєве підвищення вмісту загального IgE в сироватці крові порівняно з практично здоровими донорами контрольної групи, що позначилось у достовірному збільшенні середніх значень цього показника в усі строки спостережень (табл. 1).

Як відомо, усі клітинні та гуморальні механізми реалізації імунологічної реактив-

ності в організмі регулюються т.з. інтерлейкінами, які є інформаційними молекулами протеїнової природи, що відносяться до класу цитокінів і регулюють міжклітинну та міжсистемну взаємодію, індукуючи стимуляцію або пригнічення росту клітин, їх диференціацію, функціональну активність та апоптоз і забезпечуючи тим самим взаємодію імунної, ендокринної та нервової систем як в нормальних умовах, так і у відповідь на патологічний чинник, та реалізують свій ефект шляхом взаємодії зі специфічними рецепторами, локалізованими на цитоплазматичних мембранах клітин.

Зокрема, стимуляція продукції IgE є основною функцією інтерлейкіна-4 (Іл-4), що продукується Т-хелперами II типу. Крім того, Іл-4 стимулює проліферацію В-лимфоцитів, зв'язуючись зі своїм рецептором на мембрані В-клітин, переключає їх на продукцію IgE та IgG₄, активує експресію рецептора до IgE на їх поверхні, індукує продукцію молекул адгезії, що здатні селективно акумулювати еозинофіли в осередку запалення.

Визначення вмісту Іл-4 в сироватці крові у хворих на ПГ показало його суттєве збільшення як до, так і у віддаленому періоді після лікування (табл. 2), що співпадало зі стимуляцією у них продукції IgE.

Разом з тим, ні за даними анамнеза, ні за результатами клінічного обстеження та спостереження за хворими протягом тривалого часу (2-3 роки), в процесі та після лікування проявів алергічних захворювань у них виявлено не було.

Таким чином, підвищення вмісту загального IgE у хворих на ПГ свідчить про високий рівень реагування організму в умовах недостатності та дисфункції клітинної ланки імунної відповіді та системи інтерферогенезу [4, 5], що можна розглядати як компенсаторну реакцію гуморального механізму противірусного захисту.

Разом із тим необхідно мати на увазі, що збільшення концентрації IgE при гострих та хронічних інфекційних захворюваннях за певних умов внаслідок посиленої гістаміноліберачії може спричиняти розвиток алергічних реакцій негайного типу та atopічних захворювань [2, 3].

Таблиця 1

Вміст IgE в сироватці крові у хворих на ПГ до та після комплексного лікування

Статистичні показники	Рівень IgE, МЕ/мл			
	групи обстежених			
	контрольна	хворі на ПГ		
до лікування		через 2-12 міс після лікування	через 13-30 міс після лікування	
Середнє значення	34,80	157,64*	270,17*	111,57*
Межі коливань	10-90	8,5-790,9	31,7-653,2	4,4-296,9
Кількість хворих	10	11	9	10

Примітка. * - достовірність розбіжностей з контролем $P_U < 0,05$.

Таблиця 2

Рівень Іл-4 в сироватці крові хворих на ПГ до та після комплексного лікування

Статистичні показники	Іл -4, пг/мл		
	групи обстежених		
	контрольна група	хворі на ПГ	
до лікування		через 13-30 міс після лікування	
Середнє значення	3,0	6,9*	12,3*
Межі коливань	0-11,1	1,0-21,8	0-53,5
Кількість хворих	n=14	n=10	n=10

Примітка. * - достовірність розбіжностей з контролем $P_U < 0,05$.

В цілому наведені матеріали свідчать про доцільність як вивчення більш широкого спектру цитокінів з метою визначення

механізмів патогенезу захворювання, так і проведення подальшого клініко-імунологічного моніторингу хворих на ПГ.

Література

1. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
2. Казмирчук В.Є., Мальцев Д.В., Царик В.В. Клініка, діагностика та лікування ізольованого дефіциту IgE: огляд літератури і описання клінічних випадків // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2012. – №3. – С.5-21.
3. Овчеренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г., Самохин И.В., Кражев А.В. Имунная система слизистых оболочек и ассоциированная лимфоидная ткань: механизмы взаимодействия в норме и при патологии, пути коррекции // Клини. иммунология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 4 (15). – С. 25-27.
4. Самбур М.Б., Заболотний Д.І., Савченко Т.Д., Заєць Т.А., Тимченко С.В., Тимченко М.Д., Кікоть Ю.В., Костюченко О.Л. Стан клітинного та гуморального імунітету у хворих на передракові захворювання гортані // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – №4. – С.2-6.
5. Самбур М.Б., Заболотний Д.І., Савченко Т.Д., Кривохатська Л.Д., Заєць Т.А., Тимченко М.Д., Кікоть Ю.В. Динаміка змін імунного гомеостазу у хворих на передракові захворювання верхніх дихальних шляхів після комплексного лікування // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2012. – №4. – С.9-13.
6. Dreskin S.C., Goldsmith P.K., Gallin J.S. Immunoglobulins in hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (Jobs) syndrome. Deficiency of anti-Staphylococcus aureus immunoglobulin A // J. Clin. Invest. – 1985. – Vol. 75(1). – P.26-34.
7. Famuyiva F., Rubinstein I. Chronic Sinupulmonary Inflammatory Diseases in adults with undetectable serum IgE in inner city Chicago: A preliminary observation // Lung. – 2012. – Vol.190.(3). – P.291-294.
8. Fu S.L., Pierr J., Smith-Norwits T.A. et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells // Clin. Exp. Immunol. – 2008. – Vol.153(3). – P.401-409.
9. Levin T.A., Ownbu D.R., Smith P.H. et al. Relationship between extremely low total serum IgE levels and rhinosinusitis // Fnn. Allergy Asthma Immunol. – 2006. – Vol. 97(5). – P. 650-652.

10. Magen E., Schlesinger M., David M. // Selective IgE deficiency, immune dysregulation and autoimmunity // *Allergy Astma Proc.* – 2014. – Vol.35 (2). – P.23-33.
11. Nordbring F., Johansson S.G.O., Espmark A. Raised serum levels of IgE in infectious mononucleosis // *Scand. J. Infect. Des.* – 1972. – Vol.4. – P.114-24.
12. Ohno I., Tanno Y., Tirishimma T. Et al. Detection of Epstein-Barr virus specific antibody // *Arerugi.* – 1990. – Vol.39 (1). – P.42-47.
13. Secord T.F.A., Kleiner G.I., Auci D.L. et al. IgE against HIV proteins in clinically healthy children with HIV disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1996. –Vol. 98(5Pt1). – P.979-984.
14. Smith-Norowitz T. A., Josecutty J., Lev-Tov H. et al. // IgE-antivaricella zoster virus and other immune responses before, during and after shingles // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2009. – Vol. 39(1). – P.33-35.
15. Unsworth D.J., Virgo P.F., Lock R.J. Immunoglobulin E deficiency: a forgotten clue pointing to possible immunodeficiency? // *Ann. Clin. Biochem.* –2011. – Vol.45(Pt5). – P. 459-561.
16. Welliver R.C., Wong D.T., Sun M. et al. The development of respiratory syncytial virus specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection // *N. Engl. J. Med.* – 1981. –Vol.35 (15). – P 841-846.
17. Yong A.J., Grange J.M., Tee R.D. et al. Total and antimycobacterial IgE levels in serum from patients with tuberculosis and leprosy // *Tubercle.* – 1989. –Vol 70 (4). – P.273-279.

References

1. Gubler EV. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. Leningrad: Medicine: 1978. 296 p. Russian.
2. Kazmyrchuk VE, Maltsev DV, Tsaryk VV. The clinic, diagnosis and treatment of the isolated IgE deficiency: a literature review and clinical cases. *Immunologiya ta Allergologiya: Nauka i praktika.* 2012;(3):5-21. Ukrainian.
3. Ovcharenko LS, Vertegel AA, Andriyenko TG, Samokhin IV, Kryazhev AV. Immune system of mucous membranes and associated lymphoid tissue: interaction mechanisms in normal and pathology, ways of correction. *Clinicheskaya immunologiya, Allergologiya, Infektologiya.* 2008;15(4):25-7. Russian.
4. Sambur MB, Zabolotny DI, Savchenko TD, Zayets TA, Timchenko SV, Timchenko MD, Kikot YV, Kostyuchenko AL. Cellular and humoral immunity in patients with precancerous laryngeal disease. *Zhurn. Vushnih, Nosovih and Gorlov. hvorob.* 2011;(4):2-6. Ukrainian.
5. Sambur MB, Zabolotny DI, Savchenko TD, Kryvohatska LD, Zayets TA, Timchenko MD, Kikot YV. Evolution of immune homeostasis in patients with precancerous diseases of the upper respiratory tract after complex treatment. *Zhurn. Vushnih, Nosovih and Gorlov. hvorob.* 2012;(4):9-13. Ukrainian.
6. Dreskin SC, Goldsmith PK, Gallin JS. Immunoglobulins in hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (Jobs) syndrome. Deficiency of anti *Staphylococcus aureus* immunoglobulin A. *J Clin Invest.* 1985;75(1):26-34.
7. Famuyiwa F, Rubinstein I. Chronic sinopulmonary inflammatory diseases in adults with undetectable serum IgE in inner-city Chicago: a preliminary observation. *Lung.* 2012 Jun;190(3):291-4. doi: 10.1007/s00408-012-9375-y. Epub 2012 Feb 7.
8. Fu SL, Pierre J, Smith-Norowitz TA, Hagler M, Bowne W, Pincus MR, Mueller CM, Zenilman ME, Bluth MH. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin Exp Immunol.* 2008 Sep;153(3):401-9. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03726.x.
9. Levin TA, Ownby DR, Smith PH, Peterson EL, Williams LK, Ford J, Young P, Johnson CC. Relationship between extremely low total serum IgE levels and rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Nov;97(5):650-2.
10. Magen E, Schlesinger M, David M. Selective IgE deficiency, immune dysregulation and autoimmunity. *Allergy Astma Proc.* 2014;35(2):23-33.
11. Nordbring F, Johansson SGO, Espmark A. Raised serum levels of IgE in infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis.* 1972;4:114-24.
12. Ohno I, Tanno Y, Takishima T, Ida S. [Detection of Epstein-Barr virus specific IgE antibody]. *Arerugi.* 1990 Jan;39(1):42-7. Japanese.
13. Secord EA, Kleiner GI, Auci DL, Smith-Norowitz T, Chice S, Finkielstein A, Nowakowski M, Fikrig S, Durkin HG. IgE against HIV proteins in clinically healthy children with HIV disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Nov;98(5 Pt 1):979-84.
14. Smith-Norowitz TA, Josecutty J, Lev-Tov H, Kohlhoff S, Norowitz KB, Silverberg JI, Chice S, Durkin HG, Bluth MH. IgE anti-varicella zoster virus and other immune responses before, during, and after shingles. *Ann Clin Lab Sci.* 2009 Winter;39(1):43-50.
15. Unsworth DJ, Virgo PF, Lock RJ. Immunoglobulin E deficiency: a forgotten clue pointing to possible immunodeficiency? *Ann Clin Biochem.* 2011 Sep;48(Pt 5):459-61. doi: 10.1258/acb.2011.011052. Epub 2011 Jun 30.
16. Welliver RC, Wong DT, Sun M, Middleton E Jr, Vaughan RS, Ogra PL. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Engl J Med.* 1981 Oct 8;305(15):841-6.
17. Yong AJ, Grange JM, Tee RD, Beck JS, Bothamley GH, Kemeny DM, Kardjito T. Total and antimycobacterial IgE levels in serum from patients with tuberculosis and leprosy. *Tubercle.* 1989 Dec;70(4):273-9.

Надійшла до редакції 15.02.16.

© М.Б. Самбур, 2016

ПРОДУКЦИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА Е У БОЛЬНЫХ ПАПИЛЛОМАТОЗОМ ГОРТАНИ

Самбур М.Б. (Киев)

А н н о т а ц и я

Устойчивое течение, частые рецидивы и недостаточно эффективное лечение больных респираторным папилломатозом обуславливает актуальность исследования состояния их иммунологической реактивности, от которой в значительной мере зависит клиническое течение заболевания и эффективность лечения.

Целью работы было определение уровней IgE и регулирующего его продукцию интерлейкина-4 у больных папилломатозом гортани до и в разные сроки после комплексной терапии.

Материалы и методы: Определение уровней IgE и интерлейкина-4 проведено у больных до и через 2-12 и 13-30 месяцев после комплексного лечения, которое включало хирургическое удаление папиллом и противорецидивную терапию в виде ингаляций лаферобiona, приема витаминно-минерального комплекса и курса вакцинации противовирусной квадριвалентной вакциной.

Результаты: Отмечено достоверное повышение содержания общего IgE с 34,8 МЕ/мл в контрольной группе до 157,6 МЕ/мл в группе больных ПГ до лечения и до 270,2 и 111,6 МЕ/мл в разные сроки после лечения, которое сопровождается значительным увеличением (в 2,3 и 4,1 раза в разные сроки наблюдения) уровня в сыворотке крови больных интерлейкина-4. При этом, ни по данным анамнеза, ни по результатам клинического обследования и наблюдения за больными в течение 2-3 лет, аллергических заболеваний у них выявлено не было.

Выводы: Повышение содержания IgE в сыворотке крови больных ПГ в условиях дисфункции клеточного звена иммунного ответа и системы интерферонотенеза можно рассматривать как компенсаторную реакцию гуморального механизма противовирусной защиты.

Ключевые слова: папилломатоз гортани, IgE, интерлейкин-4.

IMMUNOGLOBULIN E PRODUCTION IN PATIENTS WITH LARYNGEAL PAPILOMATOSIS

Sambur M.B.

State institution «O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; e-mail: amtc@kndio.kiev.ua

Abstract

Background. Recurring course, frequent relapses and lack of effective treatment of respiratory papillomatosis causes the relevance of the investigation of immune reactivity state in patients, from which the clinical picture of the disease and the effectiveness of its treatment largely depends on.

The aim of this study was to determine the levels of IgE and regulating its production interleukin-4 in patients with laryngeal papillomatosis (LP) before and after a complex therapy.

Materials and methods. Serum IgE and interleukin-4 levels was determined in patients with LP before and 2-12 and 13-30 months after complex treatment, which included surgical removal of papillomas and antirelapse therapy – laferobion inhalations, vitamin mineral complex and vaccination course with antiviral quadrivalent vaccine.

Results. A significant increase of total IgE serum levels from 34.8 IU/ml in healthy donors to 157.6 IU/ml before treatment and to 270.2 and 111.6 IU/ml at various intervals after the treatment was determined in patients with LP, which correlated with a significant increase (in 2.3 and 4.1 times at different times of observation) of interleukin-4 level in patients' blood serum. However, neither by history nor by the results of clinical examination and observation within 2-3 years no allergic diseases in patients have been revealed.

Conclusion. Taking into account violations of cellular immune response mechanisms and interferon production dysfunction the increased IgE levels in blood serum of patients with LP can be considered as a compensatory response of humoral antiviral defense mechanism.

Key words: laryngeal papillomatosis, IgE, interleukin-4