УДК: 616-056.43: 612.017.1]-08

**Сулейманов Сулейман Файзуллаевич** – к.м.н., доцент
*Бухарский государственный медицинский институт (Бухара, Узбекистан)*

## ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ПРОВЕДЕНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ ПЕРСИСТИРУЮЩИМ РИНИТОМ

***Резюме.*** *Исследовали динамику параметров иммунного статуса у 62 больных персистирующим аллергическим ринитом (ПАР), получивших полный курс аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Иммунологические параметры изучали в динамике до и после курса АСИТ. Эффективность АСИТ у пациентов с ПАР характеризуется высоким исходным уровнем лимфоцитов: CD3+, CD4+, CD8+, а также IgG и сдвигом интерлейкинов IL-4, IL-6, IL-8 в крови на ранних стадиях лечения.*

***Ключевые слова:*** *лимфоциты, иммунокомпетентные клетки, аллерген-специ-фическая иммунотерапия, персистирующий аллергический ринит, клеточный имму-нитет, гуморальный иммунитет.*

**Сулейманов Сулейман Файзуллаевич** - т.ф.н., доцент
*Бухоро давлат тиббиёт институти (Бухоро, Ўзбекистон)*

## АЛЛЕРГИК ПЕРСИСТИРЛОВЧИ РИНИТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ИММУНОЛОГИК ОҒИШЛАР ТАҲЛИЛИ ВА ИММУНОТЕРАПИЯНИ ЎТКАЗИЛИШИ

***Хулоса.*** *Аллергик персистирловчи ринит (АПР) билан касалланган 62 та беморларда иммун ҳолатини ўргандик ва ушбу беморларда тўлиқ аллерген–специфик иммунотерапия (АСИТ)курси ўтказилди. Иммунологик кўрсаткичлар динамикада ўрганилди, яъни АСИТ курсидан олдин ва кейин. ПАР билан касалланган беморларда АСИТ курси самарадорлиги қонда CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитлар ҳамда IgG юқори кўрсаткичлари ва IL-4, IL-6, IL-8 интерлейкинларнинг оғишлари даволашнинг илгари босқичларида кузатилди.*

***Калит сўзлар:*** *лимфоцитлар, иммунокомпетент ҳужайралар, аллерген- специфик иммунотерапия, персистирловчи аллергик ринит, ҳужайравий иммунитет, гуморал иммунитет.*

**Suleymanov Suleyman Fayzullayevich** - C.M.Sc., associate professor
*Bukhara state Medical University (Bukhara, Uzbekistan)*

## CHARACTERISTICS OF IMMUNOLOGICAL CHANGES AND CONDUCTING IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH ALLERGIC PERSISTENT RHINITIS

***Summary.*** *It was studied the dynamics of the parameters of immune status in 62 patients with persistent allergic rhinitis (PAR), who received a full course of allergen-specific immunothe-rapy (ASIT). The immunological parameters were studied in dynamics before and after a course of ASIT. ASIT efficacy in patients with high PAR characterized baseline lymphocytes: CD3+, CD4+, CD8+, and IgG as well as a shift of interleukins IL-4, IL-6, IL-8 in the blood during the early stages of treatment.*

***Key words:*** *lymphocytes, immune cells, allergen-specific immunotherapy, persistent allergic rhinitis, cellular immunity, humoral immunity.*

Установлено, что основным методом лечения аллергических заболеваний, в основе которых лежат аллергические реакции I типа, в том числе поллинозов, является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [9, 10]. Это наиболее оправданный метод лечения аллергии, направленный на переключение IgE-ответа на «бессимптомный» способ узнавания и инактивации аллергена посредством искусственного повышения антигенной нагрузки [2-4].

АСИТ представляет единственный метод лечения IgE-опосредованных заболеваний, способный изменить естественное развитие атопического процесса. Вместе с тем, информация о ранних сдвигах иммунореактивности при проведении АСИТ помимо вклада в понимание механизмов её эффективности, может способствовать прогнозированию результатов лечения, выбору наиболее оптимального ее варианта или, напротив, быть предиктором нецелесообразности метода лечения для конкретного больного [7-10].

Цель работы - изучение иммунного статуса в динамике АСИТ у больных с персистирую-

щим аллергическим ринитом (ПАР) при проведении у них АСИТ.

**Материалы и методы исследований.**

В исследование включили 62 пациента от 18 до 40 лет, страдающих среднетяжелым ПАР, в процессе АСИТ. Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза ПАР согласно международным стандартам ARIA [1] с длительностью обострений не менее 120 дней в году; возраст 18-40 лет (30,5 ± 2,8 лет); клиническая (в том числе фармакологическая ремиссия заболевания на момент включения в исследование); подтвержденная сенсибилизация к пыльцевым и/или бытовым аллергенам; наличие информированного согласия родителей.

Критерии исключения: наличие противопоказаний для АСИТ; ранее проведенная АСИТ; иммуномодулирующая терапия в течение последних 6 мес; наличие неаллергической патологии ЛОР-органов.

Пациенты, включенные в исследование, получали лечение в амбулатории АСИТ по схеме, приведенной в табл.1.

Эффективность терапии оценивалась по пятибалльной шкале Duchaine (1955): после окончания полного курса АСИТ как «отличная» при полном исчезновении симптомов или незначительных назальных явлениях и носовом дискомфорте при контакте с аллергеном; как «хороший» результат лечения расценивали сохранение эпизодических симптомов АР; как «удовлетворительный» эффект - сохранение симптомов ПАР, но менее выраженных, чем до лечения; как «неудовлетворительный» - исход лечения, при котором состояние больного не изменилось или ухудшилось.

***Таблица 1***.

**Схема проведения АСИТ**

| Разведение аллергена | Доза аллергена, мл (в 1 мл-10000 PNU) | Кратность введения |
|---|---|---|
| 1: 100000000 | 0,1-0,3-0,5 | Ежедневно |
| 1: 1000000 | 0,1-0,3-0,5 | Ежедневно |
| 1: 100000 | 0,1-0,3-0,5 | Ежедневно |
| 1: 10000 | 0,1-0,3-0,5 | Ежедневно |
| 1: 1000 | 0,1-0,2-0,3-0,4-0,5 | 2 раза в неделю |
| 1: 100 | 0,1-0,2-0,3-0,4-0,5 | 1 раз в неделю |
| 1: 10 | 0,1-0,2-0,3-0,4-0,5 | 1 раз в 2 недели |

Мониторинг уровня иммунологических параметров проводили до и после окончания курса АСИТ. Оно включало определение путем иммунофенотипирования мембранных антигенов лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, CD95+) с использованием моноклональных антител (АО «Сорбент», Россия). Для количественного определения общего IgE использовали «IgE-ИФА-Бест-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Концентрацию цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8) определяли методом иммуноферментного анализа (ООО «Цитокин» СПб, Россия). Динамику иммунологических параметров оценивали дифференцированно в группах с хорошим/отличным и удовлетворительным/неудовлетворительным эффектом полного курса АСИТ.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программ «STATISTICA 6.0». Количественная характеристика признака при нормальном распределении осуществлялась с помощью средней арифметической величины (M) и среднеквадратического отклонения (s); при распределении, отличном от нормального, использовали медианное значение показателя с интерквартильным размахом (Me (Q2-Q3)); для оценки достоверности различий между группами использовали критерии Уитни-Манна (для несвязанных групп) и Вилкоксона (для связанных групп).

**Результаты и обсуждение.**

АСИТ – это единственный метод лечения IgE-зависимых заболеваний, позволяющий изменить естественное развитие атопического процесса. Механизмы АСИТ множественны и динамичны и в идеале приводят к такой перестройке иммунологической реактивности больного, при которой индуцируется толерантность к разрешающей дозе аллергена. Клинически успешная АСИТ ассоциируется с индукцией Th1-профиля CD4+-лимфоцитов (уровень А); индукцией иммунологической толерантности, определяемой по относительному снижению аллерген-специфической реактивности и подавлению CD4+, CD25+-регуляторных Т-лимфоцитов (уровень А). Эффективность АСИТ не зависит от снижения уровня аллерген-специфических IgE (уровень А), а нарастание титра аллерген-специфических IgG не является предиктором продолжительности АСИТ и степени ее эффективности (уровень А). Наряду с этим, подавляющее большинство исследователей описывают только конечные изменения показателей иммунного статуса, индуцированные длительным введением дозы аллергена,

существенно превышающей таковую при естественной экспозиции.

Однако следует учитывать, что характер иммунологической реактивности больного на фоне АСИТ зависит от ряда факторов, в том числе от введенной дозы аллергена, и меняется в процессе лечения [11, 16]. Следует иметь в виду также возможность различной чувствительности больных к низким дозам аллергена и другие факторы, которые могут определять характер иммунологической реактивности на АСИТ, а впоследствии влиять на ее эффективность.

Прогноз неэффективности АСИТ - важный фактор для повышения качества лечения больных поллинозами и разработки критериев, возможных методов и курсов продолжения АСИТ.

Анализ клинических симптомов ПАР после окончания полного курса АСИТ показал, что "хороший" или "отличный" эффект лечения был достигнут у 62,9% (у 39 из 62) пациентов, а у 37,1% (у 23 из 62) он был квалифицирован как "удовлетворительный".

Клинико-аллергологическое обследование больных с эффективной и неэффективной АСИТ показало ряд факторов, оказывающих отрицательное влияние на результаты лечения. Данные по сравнительной характеристике эффективности и неэффективности АСИТ представлены в табл. 2, из которой видно, что пациенты с неэффективной АСИТ были старше ($p<0,05$), имели тяжелое течение заболевания ($p<0,05$), большую интенсивность клинических проявлений ($p<0,05$), частоту и длительность ($p<0,05$) периодов обострения большую частоту причинно-значимых аллергенов и степень сенсибилизации, меньшую суммарную дозу (в PNU) и более низкие исходные иммунологические параметры. Также пациенты с неэффективной АСИТ имели исходно более низкие показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD95+ и IgG ($p<0,01$).

***Таблица 2.***

**Клинико-иммунологическая характеристика пациентов поллинозами с эффективной и неэффективной АСИТ**

| Показатели | Эффективная АСИТ, n=39 | Неэффективная АСИТ, n=23 | P |
|---|---|---|---|
| Возраст, лет | 29, 3 ± 1,9 | 33,9 ± 1,1 | <0,01 |
| Процент клинических проявлений | 66,7 ± 2,1 | 76,8 ± 4,0 | <0,01 |
| Интенсивность клинических проявлений, балл | 2,63 ± 0,05 | 2,94 ± 0,03 | <0,01 |
| Число обострений, раз | 4,4 ± 0,4 | 6,9 ± 0,7 | <0,01 |
| Длительность обострений, дни | 91,8 ± 9,9 | 120,0 ± 10,7 | <0,05 |
| Число причинно-значимых аллергенов, | 5,2 ± 0,4 | 8,0 ± 0,5 | <0,01 |
| Суммарная доза аллергена (в PNU) | 5935,1 ± 316,8 | 4548,6 ± 387,3 | <0,01 |
| CD3+ | 50,6 ± 1,2 | 42,5 ± 1,4 | <0,01 |
| CD4+ | 35,9 ± 1,4 | 29,4 ± 0,8 | <0,01 |
| CD8+ | 20,6 ± 0,5 | 17,5 ± 1,1 | <0,01 |
| CD20+ | 10,7 ± 0,6 | 6,9 ± 0,4 | <0,01 |
| CD16+ | 11,8 ± 0,4 | 8,1 ± 0,7 | >0,05 |
| CD23+ | 2,6 ± 0,7 | 4,1 ± 0,8 | >0,05 |
| CD95+ | 1,9 ± 0,6 | 1,07 ± 0,4 | <0,01 |
| ИРИ | 1,24 ± 0,04 | 0,83 ± 0,01 | <0,01 |
| IgA | 1,81 ± 0,05 | 1,47 ± 0,13 | <0,01 |
| IgM | 1,2 ± 0,02 | 1,1 ± 0,01 | >0,05 |
| IgG | 12,2 ± 0,4 | 10,1 ± 0, 2 | <0,01 |
| Общий Ig E | 412,9 ± 21,4 | 402,9 ± 18,9 | >0,05 |

Как показали данные проведенного нами анализа, для обследованных пациентов значимыми предикторами неэффективности АСИТ являются мужской пол, повышающий риск формирования неэффективности АСИТ в 1,42 раза; возраст старше 30 лет - в 1,16 раза, сезоны обострений: весна-лето-осень - в 1,69 раза, весна-осень – в 1,4 раза, весна - в 1,3 раза; число причинно-значимых аллергенов более 5 - в 2,01 раза; суммарная доза аллерген-специфической терапии менее 4000 PNU – в 2,48 раз; CD3+ менее 45% - в 2,0 раза; CD4+ менее 25% - в 2,67 раза; CD8+ менее 20% - в 4,0 раза и IgG менее 10 г/л – в 4,4 раза.

Под влиянием первого курса АСИТ, признанного неэффективным, можно отметить достоверное снижение чувствительности назальных дыхательных путей к специфическому аллергену. Так, у пациентов отмечено снижение интенсивности заложенности носа на 50,8% (с 2,91 до 1,43 балла); снижение чихания - на 62,2% (с 2,91 до 1,1 балла); снижение конъюнктивальных проявлений - на 71,2% (2,83 до 0,82 балла) и

респираторных проявлений - на 62,0% (с 3 до 1,14 балла).

Данные клинических проявлений корригировали с выраженностью кожной чувствительности (рис.).

В соответствии с полученными результатами у всех пациентов в сравнительном аспекте была изучена динамика показателей цитокинового статуса (табл. 3).

При этом прежде всего было обращено внимание на различную динамику показателей, отражающих течение воспалительного процесса. Динамика сожержания IL-6.

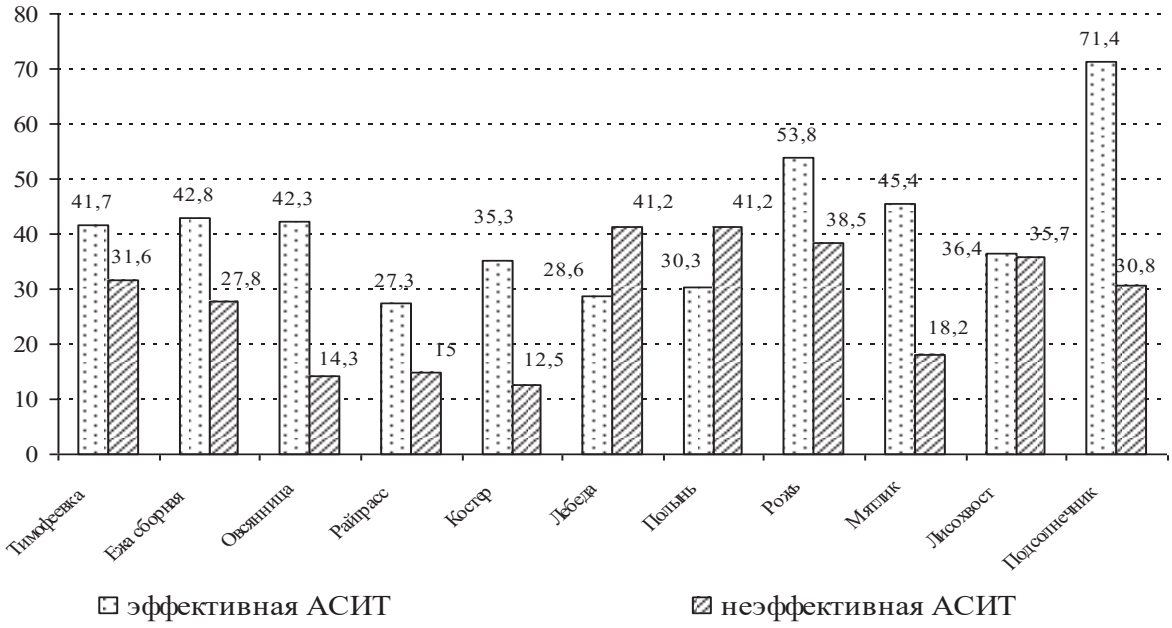



***Рисунок.*** **Относительное число пациентов с отсутствием кожной чувствительности к специфическим аллергенам после первого курса АСИТ и ее эффективности**

Отражает усиление его экспрессии в первые дни лечения с существенным снижением в гру-ппе с хорошим/отличным эффектом к 30-му дню (p=0,01). Менее эффективная АСИТ характеризовалась медленным снижением уровня цитокина на протяжении всего наблюдения с достижением минимальных значений только к 90-му дню терапии (p<0,05).

Еще одним цитокином с выраженными провоспалительными свойствами является IL-8. Его роль при топической патологии заключается, в первую очередь, в регуляции поздней фазы аллергической реакции, но значение в механизмах эффективности АСИТ практически не охарактеризовано.

***Таблица 3.***

**Показатели цитокинового статуса у пациентов с различной эффективностью АСИТ**

| Параметр [25-75%] | До проведения АСИТ | | АСИТ 30-й день | | АСИТ 90-й день | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | I (n=39) | II (n=23) | I (n=39) | II (n=23) | I (n=39) | II (n=23) |
| IL-4, пг/мл | 4,5 [0-15] | 0,0 [0-0,5] | н.и. | н.и. | 2,0 [0-6,1]* | 0,0 [0-3,4] |
| IL-6, пг/мл | 1,6 [0,75-3,15] | 2,0 [1,45-2,85] | 0,6 [0,22-1] | 1# [0,85-1,2] | 0,35 [0,1-1,54] | 0,54*# [0,41-0,61] |
| IL-8, пг/мл | 1,48 [0-3,11] | 1,05 [0,7-4,2] | 3,9*# [3,1-6,9] | 2,85* [0-3,5] | 3,8* [0-8,1] | 5,0*# [3,6-7] |
| IL-5, пг/мл | 0,0 [0-5] | 0,0 [0-14] | н.и. | н.и. | 20,0 [0-31] | 12,5 [5-24] |
| *p<0,05 в среднем с исходными данными #p<0,05 в среднем с предыдущим исследованием; н.и. - не исследовано | | | I - отличный/хороший АСИТ II - удовлетворительный/ неудовлетво-рительный результат АСИТ | | | |

Введение этиологически значимого аллергена больным сезонным аллергическим ринитом вне периода палинации не приводит к изменению синтеза IL-8 в течение суток [12]. Однако другими авторами показано, что полный курс АСИТ сопровождался выраженным (3-4-кратным) усилием синтеза цитокина [5], что позволяет сделать предположение об участии IL-8 в регуляции дополнительных механизмов АСИТ.

Результатами нашего исследования продемонстрировано повышение уровня цитокинов при проведении АСИТ. В группе с хорошим результатом лечения оно наблюдалось к 30-му дню терапии с сохранением достигнутого уровня в течение последующих двух месяцев. Низкая эффективность лечения ассоциировалась с более медленным и более продолжительным (до 90-го дня) повышением сывороточного содержания этого цитокина. Это согласуется с высказанным предположением о том, что низкая чувствительность к высоким разведениям аллергена может быть причина недостаточной активации иммунной системы на ранних этапах лечения, что впоследствии приводит к снижению его эффективности, а также с описанной динамикой других цитокинов, регулирующих воспалительный процесс на ранних этапах проведения АСИТ (IL-6) [12].

Неожиданные результаты были получены для проаллергических цитокинов - IL-4 и IL-5. Несмотря на то, что для эффективной АСИТ описано снижение продукции цитокинов к концу полного курса лечения [8]. Известно, что различные дозы аллергена по-разному влияют на формирование Th-фенотипа иммунного ответа. В частности, известно, что низкие дозы аллергена промотируют Th2 - вариант, а высокие дозы, характерные для поздних этапов АСИТ, способствуют синтезу Th1 - спектра цитокинов. В нашем исследовании хороший/отличный эффект терапии сопровождался достоверным снижением уровня IL-4 в процессе лечения к 90-му дню (p=0,017), что соответствует существующим представлениям о механизмах АСИТ, и оставался неизменным во второй группе. Значительно большая частота случаев с неопределяемым уровнем IL-4 отмечена в группе пациентов с недостаточным лечебным эффектом (64,6% против 20,4%). Возможно, меньшие активационные способности иммунной системы могут явиться причиной недостаточной эффективности АСИТ.

Данные о динамике изменения IL-5 в процессе АСИТ носят неоднозначный характер [13-15]. В нашем исследовании исходный уровень IL-5 у большинства больных был неопределяемым. К моменту достижения максимально лечебной дозы аллергена в группе с хорошим эффектом достигнуто достоверное (p=0.02) усиление продукции цитокина. Несмотря на то, что недостаточная эффективность лечения ассоциировалась с отсутствием достоверных изменений показателя, к этому моменту определяемые количества цитокина имели 73,9% (17 из 23) больных. Возможно, в данном случае усиление синтеза IL-5 не отражает активацию аллергического воспаления, а может трактоваться как неспецифическая реакция организма на возросшую (максимальную) аллергенную нагрузку к этому сроку. Это согласуется с данными Moverare R. о том, что у больных с сенсибилизиацией к пыльце растений происхождение АСИТ в период полинации этиологически-значимых растений приводит к усилению эксперсии IL-4 и IL-5 [14].

Таким образом, у больных поллинозом отмечалась иммунологическая недостаточность Т-клеточного звена, характеризуемая снижением как абсолютного, так и относительного содержания CD3-лимфоцитов, также снижением числа лимфоцитов, экспрессирующих на мембранах клеток CD4, CD8-, CD16-антигены. Эффективность АСИТ у больных с респираторными аллергозами зависит от исходной способности иммунной системы к активации низкими дозами аллергена, достаточно быстрой супрессии индуцированных ими провоспалительных цитокинов, а также активного функционирования системы противовоспалительных цитокинов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ильина Н.И., Феденко Е.С., Курбачева О.М. Аллергический ринит. Пособие для врачей общей практики и фармацевтов // Российский Аллергологический Журнал. – 2004. – Приложение к № 3 / режим доступа: http://rusalljournal.ru/attachment/230_allergicheskiyrinit.pdf

2. Гущин И.С. Физиология иммунитета и аллергия // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – Т. 9. – С. 17–20.

3. Левина Ю.Г., Намазова–Баранова Л.С., Торшхоева Р.М. и др. Аллергический ринит: Современные подходы к терапии // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9. –№ 6. – С. 45–51.

4. Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy // J. Allergology Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119. – № 4. – P. 780–789.

5. Andersson T.N., Ekman G. J., Gronlund H. et al. A novel adjuvant-allergen complex, CBP – r Feld 1, induces up-regulation of CD86 expression and enhances cytokine release by human den-dritic cells in vitro // Immunology. – 2004. – Vol. 113. – № 2. – P. 253-259.

6. Bousquet J., Bachert C., Canonica G. W. et al. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis - A GALEN Study // Arch. Allergy. Immunol. – 2010. – Vol. 153. – № 4. – P. 395–402.

7. Brozek J. L., Bousquet J., Baena-Cagnani C. E. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126. – № 3. – P. 466–476.

8. Canonica G. W., Bousquet J., Mullol J. et al. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe // Allergy. – 2007. – Vol. 62. – Suppl. 85. – P. 17–25.

9. Canonica W., Baena-Cagna C.E., Bousquet J. et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy // Allergy. - 2007. – Vol. 62. – P. 317–324.

10. Ciprandi G., Marseglia G.L., Tosca M.A. Allergen-specific immunotherapy: an update on immunological mechanisms of action // Monaldi Arch. Chest. Dis. – 2006. – Vol. 65. – № 1. – P. 34–37.

11. Fujisawa T., Nagao M., Hosoki Yu. et al. Biomarkers for allergen immunotherapy in cedar pollinosis // Allergology Int. – 2009. – Vol. 58. – № 2. – P. 163–170.

12. Grzela K., Grzela T., Lazarczyk M. et al. Influence of allergen-specific immunotherapy on IL-4-dependent IL-12 production by monocytes // Int. J. Mol. Med. – 2002. – Vol. 10. – P. 481–484.

13. Jutel M., Akdis M., Blaser K. et al. Mechanisms of allergen specific immunotherapy - T- cell tolerance and more // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – № 7. – P. 796–807.

14. Moverare R. Allergen-specific increase in IL-4 and IL-5 secreation from peripheral blood mononuclear cells during brich-pollen immunotherapy // Allergy. – 2007. – Vol. 53. – № 30. – P. 275–281.

15. Park H.S. Clinical and immunologic changes after allergen immunotherapy with Hop Japa-nese pollen // Ann Allergy, Asthma Immunol. – 2001. – Vol. 86. –№ 4. – P. 444–448.

16. Silny W. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of children and you-ngsters suffering from atopic dermatitis. Part III. Serum concentrations of selected immunologic parameters // Wiadomosci lekarskie. – 2005. – Vol. 58. – № 5–6. – P. 287–294.