

УДК 616-022.854.2:612.112-036-08:615.37

**ДИНАМІКА ЦИТОКИНІВ У ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ ПІД ВПЛИВОМ АСІТ
ЗАЛЕЖНО ВІД СПЕКТРУ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ***Є.М. ДИТЯТКОВСЬКА*

Міський алергологічний Центр, м. Дніпропетровськ

Оглядова епідеміологія свідчить про глобальне збільшення в індустріальних країнах за останні два-три десятиліття числа хворих з алергічними захворюваннями. Поліноз відноситься до числа найпоширеніших алергічних захворювань – ним страждає від 0,5 до 30% населення. Причому відомо, що дані епідеміологічних досліджень нерідко значно перевищують показники поширеності полінозу, реєстрованих по зверненнях.

Причиною полінозу є пилок рослин. Для виникнення полінозу пилок повинен мати алергенні властивості – летючість і високу концентрацію у повітрі. Наприклад, спалах захворювань амброзійним полінозом наголошується при концентрації пилку близько 25 зерен на 1 см³ повітря. Максимальна концентрація пилку, який у величезних кількостях виробляють рослини, як правило, припадає на ранній уранішній час.

Для конкретного регіону характерний свій «графік пилювання» рослин. Зокрема для м. Дніпропетровська найбільш характерна III пилова хвиля (липень-серпень-вересень), коли спостерігається пилювання полину, амброзії, лободи, соняшнику, кукурудзи, циклахени. Сприятливими умовами для полінації рослин є тепла сонячна погода і достатня вологість. Засуха і дощова погода порушують процеси дозрівання і продукції пилку, сприяють різкому зниженню (аж до відсутності) її концентрації в повітрі. У дощову погоду в нашому регіоні в пік пилювання рослин III хвилі у хворих на поліноз різко погіршується стан, що виявляється виникненням нападів задухи і підвищенням інтенсивності рино-кон'юнктивальних симптомів. Це пояснюється активністю в цей період грибкових алергенів і кліщів домашнього пилу.

Пилок рослин має специфічні для різних видів морфологічні особливості, але в межах виду в антигенному складі є загальні перехресні антигени, відповідальні за сенсibilізацію.

Формування і розвиток полінозу перебігає за механізмом I типу алергічних реакцій. Таким чином він відноситься до atopічних IgE-залежних захворювань. Перша ланка патогенезу – проникнення пилку в організм. Це обумовлено, з одного боку, наявністю в структурі пилку «чинника проникності», сприяючого проникненню пилових зерен через епітелій слизових оболонок, а з

іншого – порушенням захисних бар'єрних функцій верхніх дихальних шляхів. Проникнення пилових алергенів індукує першу фазу патогенезу – імунологічну. У людей з алергічною схильністю відзначається генетично детермінований підвищений синтез IgE у відповідь на дію алергенів, у тому числі і пилових. Велику роль в синтезі IgE виконують T і B- клітинні взаємодії. Повноцінна клітинна організація алергічної реакції полягає в послідовному включенні в неї великого ансамблю клітин, які за допомогою медіаторів і міжклітинних взаємодій здійснюють свою проалергічну/ прозапальну функцію. У цьому клітинному ансамблі при синтезі IgE «виконують соло» T-хелперні клітини 2 типу (T_H2), виробляючи інтерлейкіни (IL) 4, 5, В-лімфоцити тощо. IL-4 запускає В-клітини на синтез IgE, а IL-5 – в зону алергічного запалення разом з еозинофільним хемотоксичним чинником веде еозинофіли, забезпечуючи еозинофільну інфільтрацію тканини, тобто пізню фазу алергічного запалення. IL-10 сприяє диференціюванню T_H в T_H2-клітини, обумовлюючи алергічну реактивність організму. Інтерферон - гамма (IFN- γ) має зворотню до IL-4 дію на синтез IgE, виробляючи T_H1-клітини, синтез яких індукує IL-12.

Для пояснення вибіркової виникнення IgE-відповіді дуже широко використовують поняття про так звану парадигму T_H1 /T_H2. Між функціями T_H1 і T_H2- клітин існує певний баланс. T_H1 тип відповіді відповідає за забезпечення клітинного імунітету, а T_H2 – гуморального (у тому числі і продукції IgE). Ця динамічна рівновага функцій T_H1 і T_H2 забезпечує гнучкість і пластичність імунної відповіді. Маркером активності T_H2 є IL -4, 5, 10, а T_H1 – IFN- γ , IL-12.

У зв'язку з вищевикладеним, метою даного дослідження було вивчення динаміки показників цитокінового профілю у хворих на поліноз під впливом специфічної імунотерапії пиловими алергенами (АСІТ) і її взаємозв'язку з характером сенсibilізації.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 90 хворих на поліноз, віком від 18 до 55 років. Середній вік (M \pm s) – 35,6 \pm 10,9 років, серед них жінок – 53 (58,9%), чоловіків – 37 (41,1%). Основними клінічними проявами полінозу у пацієнтів на

початку дослідження були: сезонний алергічний риніт (n=88; 97,8% пацієнтів) і кон'юнктивіт (n=86; 95,6%), переважно у поєднаній формі ринокон'юнктивіту (n=86; 95,6%).

Для виявлення причинно-значущих алергенів всім хворим виконано шкірні проби методом prick-тестів зі стандартними алергенами трьох груп: пилоквих (пилку полину, амброзії, лободи, кукурудзи, циклахени, соняшника, весняно-літніх трав), побутових (домашній пил, кліщі) та епідермальних (шерсть тварин тощо) виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). Дослідження проводились в період ремісії полінозу (з листопада по березень).

Всім пацієнтам була проведена передсезонна АСІТ причинно-значущими алергенами методом підшкірних ін'єкцій за експрес – схемою (використовували водно-сольові розчини пилоквих алергенів виробництва ТОВ «Імунолог» м. Вінниця, Україна) або сублінгвальним методом у вигляді драже. 43 (47,8%) хворих одержали один курс, 16 (17,8%) – два курси, 12 (13,3%) – три курси, 19 (21,1%) пацієнтів – п'ять курсів АСІТ.

У всіх хворих визначався рівень IL-4, 5, 10, 12, IFN- γ у сироватці крові до і після відповідного курсу АСІТ. Імунологічне дослідження проводилось методом твердофазного імуносорбентного ензімозв'язаного аналізу за допомогою діагностичних реагентів компанії «Diacclone» (Франція).

Обробка отриманих даних проводилась з використанням пакету програм Statistica v6.1[®] (Statsoft Inc., США). В таблицях і тексті наведені статистичні характеристики: кількість спостережень (n), середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (s), відносні показники (%), рівень статистичної значимості (p). Порівняння від-

носних показників проводилось за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), оцінка взаємозв'язку між різними чинниками – за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх хворих на поліноз виявлена сенсibiliзація до пилоквих рослин III пилоквої хвилі (n=87; 96,7%) і/або весняно-літньої полінації (n=13; 14,4%). Лише в 5 (5,6%) випадках виявлявся один причинно-значущий алерген, із них у 2 хворих пилок амброзії, в інших – пилок весняно-літніх дикорослих трав (тимофіївки, їжаки збірної тощо). У переважній частини хворих (76,7%) виявлена позитивна алергічна реакція на пилок трьох і більше рослин, в тому числі у 35,6% – на 4 алергени, а майже у кожного п'ятого пацієнта (13,3%) – на 5 і більше алергенів. В середньому в одного хворого виявлялось (M \pm s) 3,4 \pm 1,21 причинно-значущих пилоквих алергенів.

За результатами шкірних проб у 42,2% хворих (n=38) виявлено полівалентну сенсibiliзацію до пилоквих, побутових і/або епідермальних алергенів, переважно до домашнього пилу (n=33; 36,7%) і кліщам *Dermatophagoides farinae* і *pteronysinus* (n=19; 21,1%). Позитивну реакцію на епідермальні агенти визначено у 7 (7,8%) пацієнтів. Сенсibiliзацію до однієї групи алергенів мали 52 (57,8%) пацієнта, до двох груп – 33 (36,7%), до трьох груп – 5 (5,5%) осіб.

В цілому нами не виявлено вірогідних відмінностей між кількісним і якісним спектром сенсibiliзації у хворих на поліноз в залежності від кратності проведених курсів АСІТ – p>0,10 при всіх множинних порівняннях груп за критерієм χ^2 . Окремі розбіжності з іншими групами спостерігались у пацієнтів, яким проведено два курси АСІТ (табл. 1).

Таблиця 1

Частота сенсibiliзації до різних груп алергенів у хворих на поліноз в залежності від кратності курсів АСІТ (абс., %)

Групи алергенів	Всього (n=90)	Кількість курсів АСІТ			
		1 (n=43)	2 (n=16)	3 (n=12)	5 (n=19)
Пилкові	90 (100%)	43 (100%)	16 (100%)	12 (100%)	19 (100%)
в т.ч. весняно-літні дикорослі трави	13 (14,4%)	4 (9,3%)	2 (12,5%)	3 (25,0%)	4 (21,1%)
в т.ч. пилок трьох і більше рослин	69 (76,7%)	34 (79,1%) #	9 (56,3%) #*	9 (75,0%)	17 (89,5%) *
Побутові (пил, кліщі)	36 (40,0%)	16 (37,2%)	7 (43,8%)	4 (33,3%)	9 (47,4%)
Епідермальні	7 (7,8%)	3 (7,0%)	1 (6,3%)	2 (16,7%)	1 (5,3%)
Одна група	52 (57,8%)	26 (60,5%)	8 (50,0%)	8 (66,7%)	10 (52,6%)
Дві групи	33 (36,7%)	15 (34,9%)	8 (50,0%) #	2 (16,7%) #	8 (42,1%)
Три групи	5 (5,5%)	2 (4,7%)	-	2 (16,7%)	1 (5,3%)

Примітка. # – p<0,10; * – p<0,05 між групами за критерієм χ^2

Результати аналізу характеру змін показників цитокинового профілю у обстежених хворих продемонстрували ефективність передсезонної АСІТ, що виявлялось зниженням у порівнянні з вихідним рівнем продукції ІL-4 у 63 (70,0%) пацієнтів, ІL-5 – у 71 (78,9%), підвищенням синтезу ІL-12 – у 61 (67,8%) і ІFN- γ – у 85 (94,4%) пацієнтів. Найбільш варіабельною була динаміка ІL-10 – в однієї половини хворих (n=46; 51,1%) його вміст зменшився, в іншій, навпаки, підвищився (n=44; 48,9%).

Загальна кількість показників цитокинового профілю, які змінилися під впливом АСІТ у напрямку, що свідчить про перемикання імунної відповіді з Тх2 на Тх1 (зменшення продукції ІL-4, ІL-5, ІL-10 і підвищення рівнів ІFN- γ , ІL-12), нами розглядалася як інтегральний показник позитивних змін у кожного пацієнта (ІППЗ). При цьому у 60,0% пацієнтів змінилися чотири (n=41; 45,6%) або всі п'ять (n=13; 14,4%) цитокинів,

що вивчалися. Лише в 10 (11,1%) випадках позитивна динаміка спостерігалась за одним (n=1; 1,1%) або двома (n=9; 10,0%) показниками. Найкраща динаміка показників відзначалась після третього і п'ятого курсів АСІТ (табл. 2).

Кореляційний аналіз взаємозв'язку динаміки показників цитокинового профілю під впливом АСІТ з характером сенсibilізації у хворих на поліноз дозволив установити наступні закономірності. ІППЗ зворотно залежав від наявності полівалентної сенсibilізації до пилоквих і побутових алергенів ($r=-0,32$; $p<0,01$), до пилку весняно-літніх дикорослих трав ($r=-0,22$; $p<0,05$), від позитивної алергічної реакції на дві або три групи алергенів ($r=-0,33$; $p<0,01$). Тобто при наявності додаткової сенсibilізації до алергенів ІІ пилкової хвилі, побутових і /або епідермальних алергенів кількість показників цитокинового профілю, які позитивно змінюються після проведення АСІТ, вірогідно зменшується (табл. 3).

Таблиця 2

Інтегральний показник позитивних змін цитокинового профілю у хворих на поліноз в залежності від кратності курсів АСІТ (абс., %)

Кількість показників, що змінилися	Всього (n=90)	Кількість курсів АСІТ			
		1 (n=43)	2 (n=16)	3 (n=12)	5 (n=19)
Один або два	10 (11,1%)	5 (11,6%)	2 (12,4%)	-	3 (15,8%)
Три	26 (28,9%)	13 (30,2%)	7 (43,8%)	3 (25,0%)	3 (15,8%)
Чотири або п'ять	54 (60,0%)	25 (58,1%)	7 (43,8%)#	9 (75,0%)#	13 (68,4%)

Примітка. # – $p<0,10$ між групами за критерієм χ^2

Таблиця 3

Залежність інтегрального показника позитивних змін цитокинового профілю у хворих на поліноз від характеру сенсibilізації (абс., %)

Кількість показників, що змінилися	Наявність додаткової сенсibilізації до:					
	алергенів весняно-літніх трав		побутових алергенів		двох і більше груп алергенів	
	немає (n=77)	є (n=13)	немає (n=54)	є (n=36)	немає (n=52)	є (n=38)
До трьох	27 (35,1%)	9 (69,2%)	15 (27,8%)	21 (58,3%)	14 (27,0%)	22 (57,9%)
Чотири або п'ять	50 (64,9%)	4 (30,8%)	39 (72,2%)	15 (41,7%)	38 (73,0%)	16 (42,1%)
Вірогідність відмінностей	$\chi^2=5,41$; $p=0,020$		$\chi^2=8,40$; $p=0,004$		$\chi^2=8,78$; $p=0,003$	

Слід відзначити, що при поєднанні сенсibilізації алергенами ІІІ пилкової хвилі і домашнього пилу повільніше знижується продукція ІL-4 (55,6% проти 79,6% пацієнтів при відсутності алергічної реакції на побутові алергени; $p<0,05$) та підвищується синтез ІL-12 (50,0% проти 79,6%; $p<0,01$). Такі ж закономірності відзначаються при додатковій сенсibilізації до пилкувесняно-літніхдикорослихтрав – позитивні зміни ІL-4 відзначаються лише у 30,8% з них,

що у 2,5 рази менше кількості пацієнтів, які не реагують на пилок цих рослин (76,6%; $p<0,001$). При алергічній реакції на дві або три групи алергенів (пилкових, побутових, епідермальних) зниження продукції ІL-4 відбувається у 57,9% пацієнтів проти 78,8% хворих на поліноз з моносенсibilізацією до алергенів пилкових рослин ($p<0,05$). Підвищення продукції ІL-12 за цих умов відбувається лише у 50,0% осіб проти 80,8% ($p<0,01$).

Виявлені особливості можна пояснити тим, що у понад третини пацієнтів з сенсibilізацією до побутових алергенів або рослин весняно-літньої полінації (13 із 42 – 31,0%) не було суттєвих скарг, що відносяться до симптоматики ціло-річного риніту. Можливо ця сенсibilізація приєдналася пізніше сенсibilізації до алергенів III пилкової хвилі і алергічний процес ще не досягнув своєї патофізіологічної стадії. Деякі пацієнти відмовились від АСИТ побутовими алергенами, а терапія епідермальними агентами у хворих на поліноз не проводилась взагалі. Враховуючи це, можна припустити, що повного перемикання імунної відповіді з Тх₂ на Тх₁-відповідь, що забезпечує гальмування алергічного запалення, не відбулося, а алергічний процес підтримувався дією епідермальних, побутових і пилкових алергенів весняно-літньої полінації. На користь цього припущення свідчить й той факт, що інтенсивність змін показників цитокінового профілю не залежала або навіть дещо підвищувалась при збільшенні кількості причинно-значущих пилкових алергенів III пилкової хвилі, препаратами яких проводилась АСИТ, – коефіцієнт кореляції ІППЗ з кількістю пилкових алергенів був позитивним і дорівнював $r=+0,20$ ($p<0,06$).

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

1. У хворих на поліноз необхідно проводити обстеження усіма видами аероалергенів.
2. У пацієнтів при поєднанні сенсibilізації алергенами III пилкової хвилі та домашнього пилу повільніше знижується продукція ІL-4 та підвищується синтез ІL-12 проти пацієнтів при відсутності алергічної реакції на побутові алергени.
3. Для досягнення найкращого переключення з Тх₂ на Тх₁ відповідь необхідно проводити АСИТ усіма алергенами на які виявлена гиперчутливість.

ЛІТЕРАТУРА

1. Астафьева Н.Г. Поллиноз – пыльцевая аллергия / Н.Г. Астафьева, Л.А. Горячкина // Алергология. – 1998. – №2. – С. 34-40.
2. Гуцин И.С. Патофизиология аллергии / И. С. Гуцин // Российская ринология : Научно-практический журнал. – 2004. – № 1. – С. 6-22.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник . – К.: ООО «Полиграфия Плюс», 2006. – 482с.
4. Клиническая алергология / Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: Медпресс-информ, 2002. – 624 с.

РЕЗЮМЕ

Динамика цитокінов у больных поллинозом под влиянием АСИТ в зависимости от спектра сенсibilізации

Е.М. Дитятковская
г. Днепрпетровск

В статье представлены результаты исследования динамики показателей цитокінового профиля (интерлейкины 4, 5, 10, 12, интерферон-гамма) у 90 больных поллинозом в возрасте от 18 до 55 лет под влиянием предсезонной алерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) алергенами III пыльцевой волны и ее связи с характером сенсibilізации. Установлено, что при наличии дополнительной сенсibilізации к алергенам II пыльцевой волны, бытовым и/или эпидермальным агентам количество показателей цитокінового профиля, которые положительно изменяются после проведения АСИТ, достоверно уменьшается.

Ключевые слова: поллиноз, АСИТ, цитокіны, сенсibilізация.

SUMMARY

The cytokines dynamics in patients with pollinosis influenced by ASIT depending on sensibilization spectrum.

Ye.M. Dityatkovskaya
Dnepropetrovsk city

In article there are presented results of studies of influence of cytokines profile index dynamics (interleukines 4, 5, 10, 12, interferon gamma) in 90 patients with pollinosis aged from 18 to 55 years old influenced by pre-season allergen-specific immunotherapy (ASIT) with allergens of the III pollen wave and its connection with sensibilization character. There has been determined that in case of additional sensibilization to allergens of the II pollen wave, domestic and/or epidermal agents, number of cytokines profile indices, which were positively changed after ASIT, have been significantly reduced.

Key words: pollinosis, ASIT, cytokines, sensibilization.