

Є.М. Дитятковська

## ТЕМПИ І ХАРАКТЕР ДИНАМІКИ РІВНЯ ЦИТОКІНІВ ПІД ВПЛИВОМ АСИТ У ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ

Міський алергологічний центр (міська клінічна лікарня № 7)  
м. Дніпропетровськ

**Ключові слова:** поліноз, АСИТ, цитокіни

**Key words:** pollinosis, ASIT, cytokines

**Резюме.** В статті представлені результати дослідження впливу різного количества курсів предсезонной алерген-специфической иммуно-терапии (АСИТ) на темпы и характер динамики основных цитокинов аллергического воспаления (интерлейкины 4, 5, 10, 12, интерферон-гамма) у 90 больных поллинозом в возрасте от 18 до 55 лет. Установлено, что положительная динамика продукции всех изученных цитокинов, кроме интерлейкина 10, отмечается у большинства пациентов (более 60%), а ее темпы и характер зависят от количества курсов. Наиболее активное переключение иммунного ответа с Т-хелперов 2 типа на Т-хелперы 1 типа отмечалось после третьего курса АСИТ, что свидетельствует о целесообразности проведения не менее трех курсов терапии для достижения клинического эффекта.

**Summary.** The results of impact of different number of allergen-specific immunotherapy (ASIT) courses onto the rates and characteristics of dynamics of main allergic inflammation cytokines (interleukines 4,5,10, 12, interferon-gamma) in 90 patients with pollinosis, aged from 18 to 55 years are presented in the article. It was defined that the positive production dynamics of all cytokines besides inetrleukine-10 is marked in the majority of patients (more than 60%), and its rates and characteristics depend on number of courses. The most active switch of immune response from T-helpers 2 type to T-helpers 1 type was marked after the third ASIT course; this evidences about the expediency of carrying out not less than three courses of therapy for clinical effect achievement.

Останніми десятиліттями значно збільшилася поширеність полінозу, особливо в м. Дніпропетровську, де активна господарська діяльність, погіршуючи стан екології, впливає на агресивність алергенів. Зокрема, за десятирічний період поширеність полінозу серед міського населення збільшилась у понад 5 разів – з 30,1 на 100 тис. населення у 1991 році до 114,6 у 2004 році і до 157,9 на 100 тис. населення у 2009 році.

Серед методів лікування полінозу особливе місце займає алерген-специфічна імунотерапія пилковими алергенами (АСИТ). Перевагою АСИТ перед іншими методами лікування алергії, на думку О.М. Курбачевої, є безпосередня дія на патогенез захворювання з корекцією всіх ланок алергічного процесу, а не вплив лише на симптоматичні прояви. При цьому позитивна клінічна динаміка досягається в 80-90% випадків.

АСИТ, розпочата на ранній стадії хвороби:

- може вплинути на подальший розвиток алергічного захворювання;
- запобігає трансформації алергічного риніту в астму у дітей і дорослих.

- запобігає приєднанню нової сенсibilізації у пацієнтів з моносенсibilізацією;

- тривало зберігає свою активність після її відміни.

У низці досліджень встановлено, що АСИТ призводить до зменшення рівня інтерлейкіну (IL) 4 і збільшення концентрації інтерферону - гамма (IFN- $\gamma$ ). Це свідчить про перемикання Т-хелперної відповіді 2 типу на 1 тип (Тх2, Тх1). Проте дотепер механізми перебудови Т-клітинної ланки вивчено недостатньо.

Враховуючи все вищевикладене, метою нашого дослідження було вивчення темпу і характеру динаміки показників цитокінів під впливом різних курсів АСИТ пилковими алергенами.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим спостереженням перебували 90 хворих на поліноз у формі алергічного риніту і ринокон'юнктивіту, віком від 18 до 55 років. Середній вік (M $\pm$ s) – 35,6 $\pm$ 10,9 року, серед них жінок – 53 (58,9%), чоловіків – 37 (41,1%).

У всіх хворих була виявлена сенсibilізація до алергенів полину, амброзії, лободи, кукурудзи, циклохени, соняшника за допомогою прік-тестів

з відповідними алергенами виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна).

Усім пацієнтам була проведена передсезонна АСІТ причинно-значущими алергенами за експрес - схемою. Для цього використовували водно-сольові розчини алергенів (в 1 мл розчину – 10000 PNU алергену), виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). 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. Виділені підгрупи за кількістю курсів АСІТ були порівнянними за віком ( $p > 0,10$  при всіх порівняннях за критерієм Дункана) і статтю ( $p > 0,20$  за критерієм  $\chi^2$ ) пацієнтів.

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

Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням пакету програм Statistica v6.1® (Statsoft Inc., США). Перевірка відповідності розподілу показників, що вивчалися, нормальному закону за критерієм Колмогорова-Смирнова показала відсутність відхилень від нього ( $p > 0,05$ ) в більшості випадків (80%). Проте, з урахуванням наявності відмінностей розподілу в окремих групах і на окремих етапах дослідження, аналіз динаміки проводився за

допомогою непараметричних методів (критерій Вілкоксона, зміни медіани – Me).

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати аналізу темпів і характеру змін показників цитокинового профілю у хворих на поліноз в цілому (табл. 1) продемонстрували ефективність передсезонної АСІТ, що виявлялось вірогідним ( $p < 0,05-0,001$ ) зниженням, у порівнянні з вихідним рівнем, продукції ІЛ-4 (в середньому на 14,3%), ІЛ-5 (на 23,0%), підвищенням синтезу ІЛ-12 (на 53,2 пг/мл або на 84,4%) і ІFN- $\gamma$  (на 5,45 пг/мл або на 181,7%). Як показав аналіз індивідуальних даних, така динаміка була характерною для більшості обстежених хворих (понад 60%). Найбільш виражений позитивний ефект АСІТ відзначено за динамікою вмісту ІFN- $\gamma$  – його рівень підвищився у 94,4% хворих і дещо зменшився лише в 5 випадках. Зниження синтезу ІЛ-4 і ІЛ-5 мало місце у 70,0% і 78,9% хворих відповідно. Продукція ІЛ-12 – провідного цитокину, який посилює клітинно-опосередковану імунну відповідь, зокрема індукцію синтезу ІFN- $\gamma$ , під впливом АСІТ збільшилась у 67,8% хворих.

Найбільш варіабельною була динаміка ІЛ-10 – в одній половині хворих (51,1%) його вміст зменшився, в іншій, навпаки, підвищився (48,9%), що вплинуло на загальну динаміку середнього показника в групі (зміна медіани на 0,9%,  $p > 0,50$  за критерієм Вілкоксона).

Таблиця 1

**Темпи і характер динаміки середніх значень показників у хворих на поліноз під впливом АСІТ (n=90)**

Показник	Зміни середніх значень (Me)		Кількість хворих, у яких показник	
	абс., пг/мл	%	знизився	підвищився
ІЛ-4	-0,08 *	-14,3	63 (70,0%)	27 (30,0%)
ІЛ-5	-0,99 *	-23,0	71 (78,9%)	19 (21,1%)
ІЛ-10	-0,05	-0,9	46 (51,1%)	44 (48,9%)
ІЛ-12	+53,20 *	+84,4	29 (32,2%)	61 (67,8%)
ІFN- $\gamma$	+5,45 *	+181,7	5 (5,6%)	85 (94,4%)

Примітка. \* –  $p < 0,05-0,001$  до і після АСІТ за критерієм Вілкоксона

Аналіз впливу різних за кількістю курсів АСІТ на зміну цитокинового профілю у хворих на поліноз дозволив установити наступні закономірності (табл. 2-5).

Як видно з таблиці 2, після першого курсу АСІТ спостерігались основні тенденції, характерні для всієї групи хворих на поліноз, описані вище: вірогідне ( $p < 0,05-0,001$ ) зниження рівнів ІЛ-4 (на 14,5%) і ІЛ-5 (на 20,7%) та збільшення

вмісту ІЛ-12 (на 76,7%) і ІFN- $\gamma$  (на 269,6% або в 3,7 разу), що підтверджує ефективність методу. Середній рівень ІЛ-10 залишився незмінним ( $p > 0,90$ ). Індивідуальна динаміка показників на рівні окремого пацієнта також була близькою до загальних тенденцій у групі – позитивні зміни цитокинового профілю під впливом АСІТ відзначено у 62,8% (ІЛ-12) до 97,7% (ІFN- $\gamma$ ) хворих.

**Темпи і характер динаміки середніх значень показників у хворих на поліноз під впливом першого курсу АСІТ (n=43)**

Показник	Зміни середніх значень (Ме)		Кількість хворих, у яких показник	
	абс., пг/мл	%	знизився	підвищився
IL-4	-0,07 *	-14,5	30 (69,8%)	13 (30,2%)
IL-5	-0,91 *	-20,7	35 (81,4%)	8 (18,6%)
IL-10	-0,10	-1,8	21 (48,8%)	22 (51,2%)
IL-12	+48,3 *	+76,7	16 (37,2%)	27 (62,8%)
IFN-γ	+6,20 *	+269,6	1 (2,3%)	42 (97,7%)

Примітка. \* –  $p < 0,05-0,001$  до і після АСІТ за критерієм Вілкоксона

Оцінюючи дані, наведені в таблиці 3, видно, що після двох курсів АСІТ вірогідні ( $p < 0,05-0,01$ ) зміни відзначались лише за показниками IL-4 (зменшення на 19,3%, у 75,0% пацієнтів) і IFN-γ (підвищення на 125%, у 87,5% пацієнтів). Динаміка показників IL-5 і IL-12 була слабви-

раженою ( $p > 0,30$ ). Після АСІТ майже у половини хворих відбулося зниження IL-12 (43,8%) і підвищення продукції IL-10 (50,0%), що вказує на відсутність імунологічного ефекту у цих пацієнтів на даному етапі дослідження.

Таблиця 3

**Темпи і характер динаміки середніх значень показників у хворих на поліноз під впливом двох курсів АСІТ (n=16)**

Показник	Зміни середніх значень (Ме)		Кількість хворих, у яких показник	
	абс., пг/мл	%	знизився	підвищився
IL-4	-0,11 *	-19,3	12 (75,0%)	4 (25,0%)
IL-5	-0,61	-15,5	10 (62,5%)	6 (37,5%)
IL-10	-0,45	-6,8	8 (50,0%)	8 (50,0%)
IL-12	+15,90	+23,7	7 (43,8%)	9 (56,3%)
IFN-γ	+3,75 *	+125,0	2 (12,5%)	14 (87,5%)

Примітка. \* –  $p < 0,05-0,001$  до і після АСІТ за критерієм Вілкоксона

Найкраща динаміка показників цитокінового профілю наголошувалася після трьох курсів АСІТ пилковими алергенами. Як видно з таблиці 4, під впливом АСІТ відбулося вірогідне ( $p < 0,05-0,001$ ) зниження вмісту цитокінів IL-4 (на 16,7%, у 75,0% пацієнтів) і IL-5 (на 34,4%, у 91,7% хворих) з суттєвим підвищенням продукції IL-12 (на 114,5%, у 83,3% хворих) і IFN-γ (на 127,9%, у 91,7% осіб). Як і в попередніх випадках, динаміка вмісту IL-10 у сироватці крові мала суперечливий характер – у 58,3% пацієнтів він зменшився, в інших (41,7%) – підвищився. В цілому темпи і характер динаміки основних цитокінів алергічного запалення при полінозі та їх антагоністів підтверджують ефект перемикання імунної відповіді з Th2 на Th1 після третього курсу АСІТ.

Позитивний імунологічний ефект п'яти курсів АСІТ, як показано в таблиці 5, проявився віро-

гідною ( $p < 0,01-0,001$ ) активацією Th1- клітин: секреція IFN-γ у середньому підвищилась на 250% або в 3,5 рази, майже у всіх пацієнтів (94,7%), а IL-12 – в 2,1 рази, у 78,9% хворих. Щодо пригнічення активності Th2- клітин, то вірогідні ( $p < 0,05$ ) зміни відзначено за вмістом IL-5 – рівень знизився в середньому на 20,9%, у 78,9% пацієнтів. Динаміка IL-4 була невираженою ( $p > 0,20$ ) – зменшення активності цього цитокіну відбулося у 63,2% пацієнтів і склало в середньому 12,5%. Зміни IL-10, як і в попередніх випадках, були різноспрямованими. Наведені дані свідчать, з одного боку, про позитивну дію АСІТ на стабілізацію цитокінового профілю у хворих на поліноз, а з іншого – про те, що навіть після п'ятого курсу АСІТ у деяких хворих залишається активність Th2- відповіді.

Таблиця 4

**Темпи і характер динаміки середніх значень показників у хворих на поліноз під впливом трьох курсів АСІТ (n=12)**

Показник	Зміни середніх значень (Me)		Кількість хворих, у яких показник	
	абс., пг/мл	%	знизився	підвищився
IL-4	-0,10 *	-16,7	9 (75,0%)	3 (25,0%)
IL-5	-1,55 *	-34,4	11 (91,7%)	1 (8,3%)
IL-10	-1,05	-15,7	7 (58,3%)	5 (41,7%)
IL-12	+76,7 *	+114,5	2 (16,7%)	10 (83,3%)
IFN-γ	+4,35 *	+127,9	1 (8,3%)	11 (91,7%)

Примітка. \* – p<0,05-0,001 до і після АСІТ за критерієм Вілкоксона

Таблиця 5

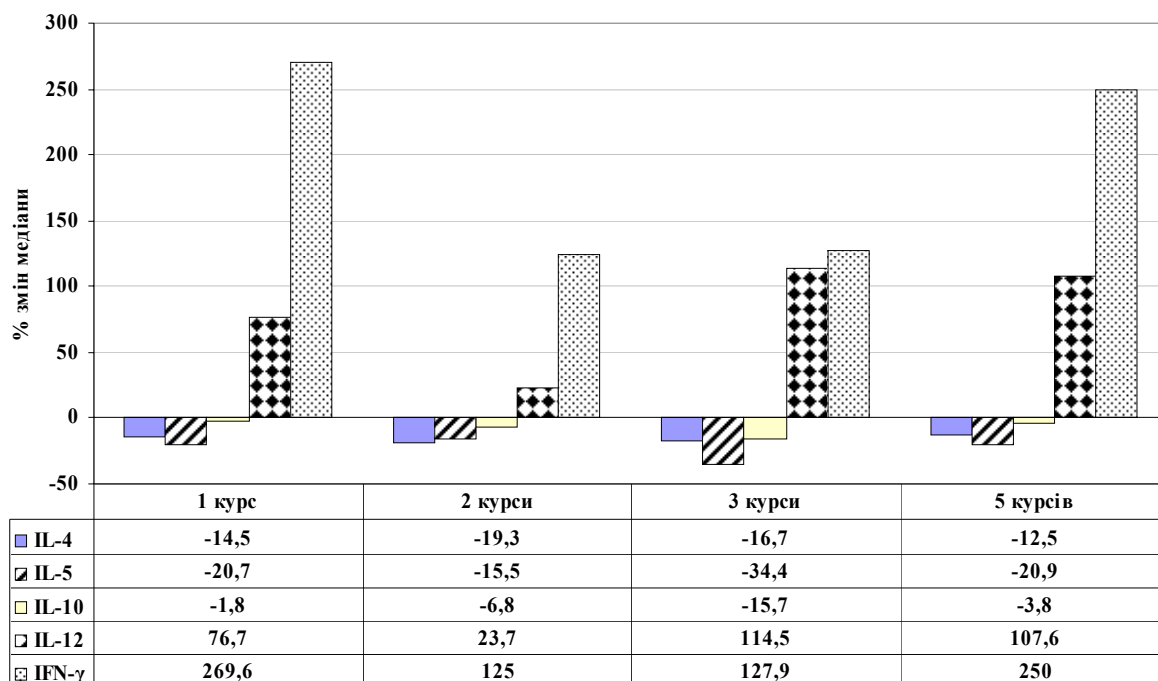
**Темпи і характер динаміки середніх значень показників у хворих на поліноз під впливом п'яти курсів АСІТ (n=19)**

Показник	Зміни середніх значень (Me)		Кількість хворих, у яких показник	
	абс., пг/мл	%	знизився	підвищився
IL-4	-0,08	-12,5	12 (63,2%)	7 (36,8%)
IL-5	-0,85 *	-20,9	15 (78,9%)	4 (21,1%)
IL-10	-0,20	-3,8	9 (47,4%)	10 (52,6%)
IL-12	+61,20 *	+107,6	4 (21,1%)	15 (78,9%)
IFN-γ	7,50 *	+250,0	1 (5,3%)	18 (94,7%)

Примітка. \* – p<0,05-0,001 до і після АСІТ за критерієм Вілкоксона

Таким чином, результати дослідження показали, що після проведення курсів АСІТ, незалежно від їх кількості, у хворих на поліноз відзначається вірогідне підвищення продукції маркера активності Тх1-клітин – IFN-γ, у середньому на 125-270% (рис.). Вірогідне підвищення іншого маркера Тх1 (IL-12) відбувається після всіх курсів АСІТ (на 76,7-114,5%), крім другого. Щодо динаміки маркерів активності Тх2- клітин, то вона залежала від кількості курсів АСІТ. Зокрема, вірогідне зниження IL-4 (рання фаза запалення) відзначалось після всіх курсів (на

14,5-19,3%), крім п'ятого; зменшення продукції IL-5 (відповідає за пізню фазу запалення) – після всіх курсів (на 20,7-34,4%), крім другого. Динаміка IL-10 була різноспрямованою і в середньому майже не змінилась. Найкраща позитивна динаміка продукції всіх цитокінів, що вивчались, крім IL-10, відзначалась після третього курсу АСІТ, що свідчить про стійку тенденцію до перемикання відповіді з Тх2 на Тх1, яка в основному збереглася після проведення п'яти курсів АСІТ.



Динаміка середніх рівнів (медіан) цитокінів алергічного запалення під впливом різних за кількістю курсів АСИТ у хворих на поліноз

## ВИСНОВКИ

1. Передсезонна АСИТ пилюковими алергенами у дорослих хворих на поліноз має позитивний вплив на синтез основних цитокінів алергічного запалення і їх антагоністів (IL-4, 5, 12, IFN-γ) у переважній кількості пацієнтів (понад 60%), але темпи і характер динаміки залежать від кількості курсів АСИТ.

2. Незалежно від кількості курсів АСИТ, майже у всіх хворих на поліноз (понад 87%) відбувається суттєве збільшення продукції IFN-γ (від 2,2 до 3,7 рази), що свідчить про активність Тх1- відповіді.

3. Інгібування Тх2- відповіді здебільшого

проявляється зниженням синтезу IL-4 (в середньому на 12,5-19,3%) і IL-5 (від 15,5 до 34,4%).

4. Підвищення рівня IL-12, що відповідає за активацію Тх1- відповіді, під впливом АСИТ відбувається у більшості хворих на поліноз (в середньому на 23,7-114,5%), особливо після третього і п'ятого курсу АСИТ.

5. Найбільш активне перемикавання Тх2- відповіді на Тх1 починається після третього курсу АСИТ, що вимагає для досягнення клінічного ефекту проведення не менш ніж трьох курсів АСИТ.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Заболотний Д.І. Алергійний риніт / Д.І. Заболотний, Б.М. Пухлік // Лікування та діагностика. – 2002. – № 3. – С. 20-25.

2. Кайдашев І.П. Теоретичні основи сублінгвальної специфічної імунотерапії та окремі основи її практичного застосування: метод. рекомендації / І.П. Кайдашев, Г.М. Дранік. – К., 2007. – 27с.

3. Клиническая аллергология / под ред. Р.М. Хаитова. – М., 2002. – 624 с.

4. Пухлік Б.М. Элементарная аллергология / Б.М. Пухлік. – Вінниця, 2002. – 148 с.

5. Частная аллергология. Т.2 / под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб., 2001. – С. 10-28.

6. Canonica G. Sublingual immunotherapy in the treatment of adult allergic rhinitis patients / G. W. Canonica, G. Passalacqua // Allergy. – 2006. – Vol. 61, Suppl. 81. – P. 20-23.

7. Joint council of allergy, asthma and immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120. – P. 25-85.

8. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study / L. Jacobsen, B. Niggeman, S. Dreborg, H.A. Ferdousi [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62. – P. 943-948.