

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНА НА ПОЗДНЮЮ ФАЗУ АТОПИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ

Мальцев Д.В.

Институт экспериментальной и клинической медицины

НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

dmaltsev@ukr.net

Актуальность. Ранее продемонстрировано угнетающее воздействие левоцетиризина на активность эозинофилов во время поздней фазы atopической реакции, однако эффект препарата на второй компонент поздней фазы – лимфоциты – все еще остается не уточненным.

Цель: оценить влияние терапии левоцетиризином (Цетрилево) на лимфоцитарный компонент поздней фазы atopической аллергической реакции у людей.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное сравнительное клиническое исследование. Пациенты исследуемой группы (ИГ) (n=31) с хроническим atopическим дерматитом и ринитом получали 14-дневную терапию левоцетиризином, тогда как лица контрольной группы (КГ) (n=22) – дезлоратадином. На 1, 7 и 14 сутки оценивали реакцию торможения миграции лимфоцитов с митогенами и аллергенами.

Результаты. В ИГ достигнуто достоверное возрастание показателя торможения миграции лимфоцитов с митогенами конканавалином А и фитогемагглютинином и более выраженное возрастание показателя торможения миграции лимфоцитов со специфическим аллергеном на 14 сутки терапии ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$), тогда как в КГ отмечалось лишь небольшое увеличение уровня этих показателей без достижения достоверных отличий ($p > 0,05$, $Z > Z_{0,05}$).

Вывод. 14-дневная терапия левоцетиризином (Цетрилево) угнетает активность аллерген-специфических лимфоцитов у детей и взрослых с atopическим ринитом и дерматитом с нормализацией общей активности лимфоцитов, что указывает на воздействие препарата на позднюю фазу atopической реакции.

Ключевые слова: левоцетирин, atopия, реакция торможения миграции лимфоцитов.

Актуальность. Антигистаминные препараты являются ключевым компонентом патогенетической терапии atopических аллергических реакций, частота которых в человеческой популяции неуклонно растёт на протяжении последних десятилетий. Эволюция антигистаминных препаратов проходила в направлении удлинения срока терапевтического действия и повышения сродства к гистаминовым рецепторам 1 типа, располагающимся на стенках сосудов и гладкой мускулатуре бронхов. На данный момент известно три поколения антигистаминных лекарственных средств. Левоцетирин (Цетрилев) можно отнести к антигистаминам 4 поколения, поскольку, вдобавок к 24-часовой продолжительности терапевтического эффекта и высокому сродству к гистаминовым рецепторам 1 типа (характерным свойствам препаратов 3 поколения), он обладает способностью подавлять не только раннюю, гистаминовую, но и позднюю, клеточную, фазу atopической реакции. Как известно, поздняя фаза atopической аллергической реакции опосредована патологической активностью эозинофилов и сенсibilизированных лимфоцитов, накапливающихся в виде инфильтратов в очагах поражения спустя 8-12 часов после реализации ранней, немедленной фазы

атопии. В недавнем клиническом исследовании было показано, что применение Цетрилева при аллергическом рините приводит к резкому снижению сывороточной концентрации эозинофильного катионного белка, что было отличительной чертой от терапевтического эффекта дезлоратадина – классического антигистаминного препарата 3 поколения, лишённого воздействия на позднюю фазу atopической реакции [1]. Однако эффект левоцетиризина на второй, лимфоцитарный, компонент поздней фазы atopии все еще остается не уточненным, что может быть объектом дальнейших клинических исследований в аллергологии. Как известно, активность клеточного звена иммунитета можно оценить по реакции торможения миграции лимфоцитов.

Реакция торможения миграции лейкоцитов позволяет оценить способность Т-клеток к выработке лимфокинов в ответ на антигенную или митогенную стимуляцию. Этот тест оценки функциональной активности Т-лимфоцитов может быть использован для диагностики иммунной недостаточности (реакция с митогенами), гиперчувствительности (аллергии) замедленного типа (реакция со специфическим антигеном или аллергеном). Также реакция торможения миграции лейкоцитов может быть ис-

пользована для выявления иммунного ответа на возбудителей инфекций, для определения степени гистосовместимости и при опухолевых процессах.

Величины реакции торможения миграции лейкоцитов в крови в норме при миграции с фитогемагглютинином (ФГА) – 20-80 %, конканавалином А (КонА) – 40-75 % и со специфическим антигеном – 80-120 %.

Торможение миграции лейкоцитов может быть очень значительным при аллергических реакциях, поэтому оценка этого показателя информативна в клинической практике для мониторинга тяжести патологии. Этот тест характеризует активность клеточного иммуновоспалительного процесса, включая иммунное воспаление, лежащее в основе аллергии. Увеличение реакции торможения миграции лейкоцитов следует рассматривать как прогностически благоприятный фактор, указывающий на ослабление иммунопатологической реакции. Например, клинически это сопровождается более быстрым выздоровлением больных острыми хирургическими заболеваниями после оперативного вмешательства и укорочением послеоперационного периода.

Заболевания и патологические состояния, приводящие к изменению реакции торможения миграции лейкоцитов, можно разделить на те, которые сопровождаются повышением показателя, и те, при которых этот показатель снижен.

Повышение показателя:

- функциональная недостаточность Т-лимфоцитов, иммунодефицит (в том числе ВИЧ-инфекция), врождённые дефекты Т-звена иммунитета;
- хронизация воспалительного процесса;
- новообразования;
- тяжёлые ожоги, травмы, стресс;
- кишечные и почечные синдромы потери белка, старение;
- недостаточность питания;
- лечение цитостатиками и иммунодепрессантами;
- ионизирующее излучение;

Снижение показателя:

- снижение миграции со специфическим антигеном или аллергеном свидетельствует о сенсибилизации лимфоцитов к этим антигенам (аллергии);
- снижение миграции с митогенами свидетельствует о гиперактивности иммунной системы при аллергических и аутоиммунных заболеваниях.

Цель исследования: оценить влияние терапии левометиризином (Цетрилевым) на лимфоцитарный компонент поздней фазы атопической аллергической реакции у людей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 31 пациент исследуемой группы (ИГ) (16 взрослых и 15 детей в возрасте старше 2 лет), страдающих хроническим аллергическим ринитом и/или дерматитом. Эти пациенты с целью подавления аллергической реакции на коже и слизистых оболочках получали 14-дневную непрерывную пероральную терапию левометиризином в среднетерапевтической дозе (взрослые – в таблетках, дети – в сиропе) [3, 5]. Контрольную группу (КГ) составили 22 пациента с аналогичным гендерным и возрастным распределением с атопическим аллергическим ринитом и/или дерматитом, получавшие перорально с целью подавления аллергической реакции антигистаминный препарат 3 поколения дезлоратадин в среднетерапевтической дозе [2]. Всем пациентам накануне их включения в настоящее исследование проводили измерение сывороточной концентрации иммуноглобулина класса Е для подтверждения аллергической природы заболевания (твёрдофазный иммуноферментный анализ, норма 30-100 МЕ/мл, реактивы Вектор БЕСТ, РФ). Средние уровни этого показателя составили – в исследуемой группе 238 ± 22 МЕ/мл, в контрольной группе – 216 ± 45 МЕ/мл.

На 1, 7 и 14 сутки проводимой противоаллергической терапии осуществляли измерение показателя реакции торможения миграции лимфоцитов, как с митогенами конканавалином А и фитогемагглютинином, так и со специфическими аллергенами (амброзией – 9 случаев в ИГ и 7 случаев в КГ, тимофеевкой – 3 случая в ИГ и 3 случая в КГ, клещами домашней пыли – 16 случаев в ИГ и 11 случаев в КГ, эпидермисом животных – 3 случая в ИГ и 1 случай в КГ).

Анализ полученной информации проводили при помощи методов структурного и сравнительного анализа. Достоверность полученных отличий подтверждали при помощи параметрического критерия Стьюдента, с расчетом показателя доверительной вероятности p , и непараметрического критерия – числа знаков Z по Урбаху Ю.В. При обработке полученной информации использовали компьютерную программу Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах наблюдения отмечался похожий клинический эффект, состоящий в сокращении количества и уменьшении тяжести высыпаний на коже, уменьшении выделений и улучшении функции носового дыхания, однако феномен заложенности носа был устранён у большинства пациентов только в группе левометиризина, что могло быть указанием на более глубокое воздействие этого препарата на позднюю фазу атопической аллергической реакции в носоглотке.

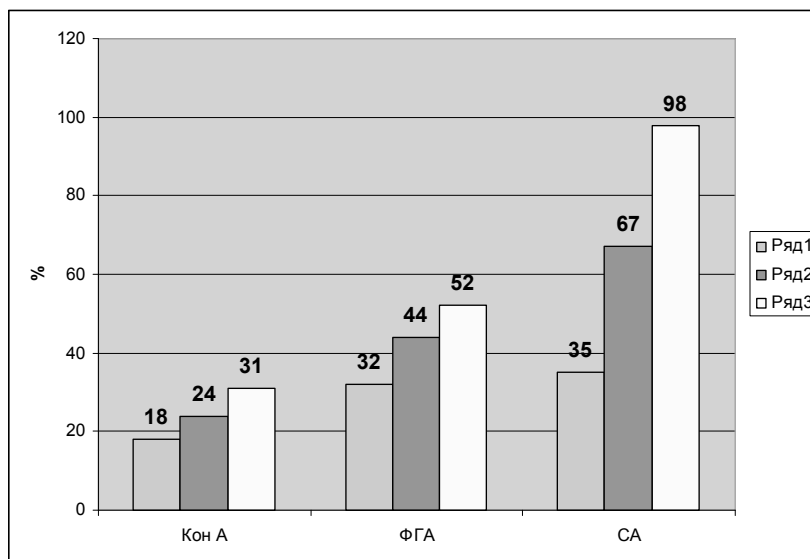


Рис. 1. Динамика торможения миграции лимфоцитов с митогенами КонА и ФГА и специфическим аллергеном (СА) на 1, 7 и 14 сутки наблюдения в исследуемой группе

Изначально у пациентов обеих групп наблюдения отмечались сниженные уровни показателя торможения миграции лимфоцитов с митогенами конканавалином А и фитогемагглютинином, что свидетельствовало о состоянии гиперактивности иммунной системы, характерной в целом для аллергических реакций. По мере терапии уже на 7 день приема левоцетиризина отмечалось заметное повышение показателя торможения миграции лимфоцитов с митогенами, что указывало на достижение определенного иммунорегуляторного эффекта под воздействием апробируемого препарата. Достигну-

тый эффект увеличился на 14 сутки приема лекарства, и отличия достигли уровня достоверности ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$) (рис. 1). Показатель торможения миграции лимфоцитов с указанными митогенами у пациентов КГ также несколько увеличился на протяжении терапии дезлоратадином, однако отличия не достигли уровня достоверности ($p > 0,05$, $Z > Z_{0,05}$) (рис. 2).

Результаты исследования динамики показателя торможения миграции лимфоцитов со специфическим антигеном, характеризующим силу сенсибилизации к аллергену, в группах наблюдения были

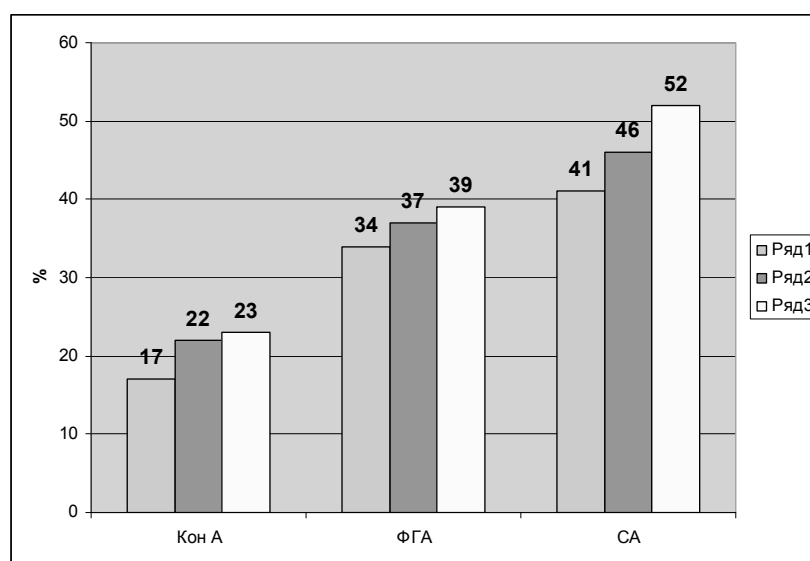


Рис. 2. Динамика торможения миграции лимфоцитов с митогенами КонА и ФГА и специфическим аллергеном (СА) на 1, 7 и 14 сутки наблюдения в контрольной группе

сходными с предыдущими. Левоцетиризин показал заметное повышение ранее сниженного показателя уже на 7 сутки терапии, а достоверные отличия были зафиксированы на 14 день наблюдения, что указывало на снижение сенсibilизации лимфоцитов к специфическим аллергенам под воздействием проводимого лечения ($p < 0,05$, $Z < Z_{0,05}$) (рис. 1). Тем не менее, в КГ дезлоратадин не продемонстрировал аналогичного эффекта ($p > 0,05$, $Z > Z_{0,05}$) (рис. 2).

Воздействие левоцетиризина на аллерген-специфическую активность сенсibilизированных лимфоцитов было достоверно более выраженным, чем на общую активность лимфоцитов при добавлении митогенов, что указывает на определенную прицельность, специфичность воздействия апробируемого антигистаминного препарата. Отличий в динамике изучаемых клинико-лабораторных показателей в подгруппах детей и взрослых не отмечалось – левоцетиризин оказался одинаково эффективен у пациентов различных возрастных групп. Побочных реакций при применении левоцетиризина и дезлоратадина на протяжении периода наблюдения не было выявлено.

Таким, образом, результаты данного проспективного сравнительного клинического исследования расширяют современные представления о механизмах достижения терапевтического эффекта левоцетиризина у пациентов с atopическими аллергическими реакциями. Продемонстрировано достоверное угнетение активности аллерген-специфических лимфоцитов под воздействием препарата, что указывает на подавление поздней, клеточной фазы atopической аллергической реакции, в которой ключевая роль принадлежит лимфоцитам. Эти данные дополняют полученные ранее результаты клинических исследований об угнетении активности эозинофилов под влиянием левоцетиризина у пациентов с аллергией [1, 3]. Что касается воздействия препарата на общую активность лимфоцитов с митогенами, то полученные данные свидетельствуют скорее о нормализации ранее аномально повышенной активности иммунокомпетентных клеток, а не о достижении нежелательного иммуносупрессивного эффекта. Левоцетиризин продемонстрировал более мягкое, корректное воздействие на лимфоцитарный компартмент иммунной системы по сравнению с антигистаминными препаратами I поколения. Напомним, ранее в экспериментальном исследовании на примере димедрола было впервые показано выраженное иммуносупрессивное воздействие антигистаминных препаратов ранней генерации при их применении в терапевтических дозах [4].

ВЫВОДЫ

14-дневная непрерывная противоаллергическая терапия левоцетиризином (Цетрилево) обеспечивает достоверное угнетающее воздействие на активность аллерген-специфических сенсibilизированных лимфоцитов у детей и взрослых с atopическим аллергическим ринитом и дерматитом с нормализацией ранее повышенной общей активности лимфоцитов, что указывает на воздействие препарата на позднюю фазу atopической аллергической реакции. Этот эффект отсутствует у дезлоратадина, что свидетельствует об определенных преимуществах при назначении левоцетиризина у пациентов с хроническими atopическими поражениями кожи и слизистых оболочек, включающих позднюю фазу иммунопатологической реакции.

Конфлікт інтересів. Автор даної статті не має конфлікту інтересів, який може сприйматись таким, що може завдати шкоди неупередженості статті

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

REFERENCES

1. Kuznetsova L.V. Suchasni metodi likuvannya hvorih na alergodermatozi // Klinichna imunologiya, alergologiya, infektologiya. 2014; 5 (74): 51-3. URL: <http://eurolifecare.com.ua/wp-content/uploads/2019/07/Suchasni-metodi-likuvannya-khvorikh-na-alergodermatozi.pdf>
2. Ainurofiq A., Mauludin R., Mudhakir D., Soewandhi S.N. et al. Synthesis, characterization, and stability study of desloratadine multicomponent crystal formation // Res. Pharm. Sci. 2018; 13 (2): 93-102. DOI: 10.4103 / 1735-5362.223775.
3. Fahmi A.N.A., Shehatou G.S.G., Salem H.A. et al. Levocetirizine Pretreatment Mitigates Lipopolysaccharide-Induced Lung Inflammation in Rats // Biomed Res Int. 2018; 2018: 7019759. DOI: 10.1155 / 2018/7019759.
4. Kazmirchuk V.E., Giulling E.V., Kravchuk G.P. et al. The immunodepressive action of dimedrol // Vrach. Delo. 1988; 8: 74-5.
5. Kim S., Ko J.W., Kim J.R. et al. Comparison of the pharmacokinetics and tolerability of montelukast/levocetirizine administered as a fixed-dose combination and as separate tablets // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2018; 56 (9): 443-50. DOI: 10.5414 / CP203265

Отримано: 20.11.2018

ОЦІНКА ВПЛИВУ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНУ НА ПІЗНЮ ФАЗУ АТОПІЧНОЇ РЕАКЦІЇ

Мальцев Д.В.

Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Актуальність. Раніше продемонстровано супресивний вплив левоцетиризину на активність еозинофілів під час пізньої фази atopічної реакції, однак ефект препарату на другий компонент пізньої фази – лімфоцити – все ще залишається не уточненими.

Мета: оцінити вплив терапії левоцетиризином (Цетрілево) на лімфоцитарний компонент пізньої фази atopічної алергічної реакції у людей.

Матеріали та методи. Проведено одноцентрове проспективне порівняльне клінічне дослідження. Пацієнти досліджуваної групи (ДГ) (n = 31) з хронічним atopічним дерматитом і ринітом отримували 14-денну терапію левоцетиризином, тоді як особи контрольної групи (КГ) (n = 22) – дезлоратадином. На 1, 7 і 14 добу оцінювали реакцію гальмування міграції лімфоцитів з мітогенами і алергенами.

Результати. В ДГ досягнуто вірогідне зростання показника гальмування міграції лімфоцитів з мітогенами конканаваліном А та фітогемаглютиніном і виразніше зростання показника гальмування міграції лімфоцитів зі специфічним алергеном на 14 добу терапії (p < 0,05, Z < Z_{0,05}), тоді як в КГ відзначалося лише невелике збільшення рівня цих показників без досягнення достовірних відмінностей (p > 0,05, Z > Z_{0,05}).

Висновки. 14-денна терапія левоцетиризином (Цетрілево) пригнічує активність алерген-специфічних лімфоцитів у дітей і дорослих з atopічним ринітом і дерматитом з нормалізацією загальної активності лімфоцитів, що вказує на вплив препарату на пізню фазу atopічної реакції.

Ключові слова: левоцетирин, atopія, реакція гальмування міграції лімфоцитів.

THE EVALUATION OF THE INFLUENCE OF LEVOCETIRIZINE ON THE LATE PHASE OF THE ATOPIC REACTION

Maltsev D.V.

*Institute of Experimental and Clinical Medicine at the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
dmaltsev@ukr.net*

Relevance. Previously demonstrated inhibitory effect of levocetirizine on the activity of eosinophils during the late phase of the atopic reaction, but the effect of the drug on the second component of the late phase – lymphocytes – is still not specified.

Objective of the study – to evaluate the effect of levocetirizine (Cetirlev) therapy on the lymphocyte component of the late phase of atopic allergic reaction in humans.

Materials and methods. A single-center, prospective, comparative clinical study was conducted. Patients of the study group (SG) (n = 31) with chronic atopic dermatitis and rhinitis received a 14-day therapy with levocetirizine, whereas the control group (CG) (n = 22) patients treated with desloratadine. On the 1st, 7th and 14th day, the inhibition of migration of lymphocytes reaction with mitogens and allergens was evaluated.

Results. SG achieved a significant increase in the rate of inhibition of migration of lymphocytes with konkanavalin and fithemeagglutinin mitogens and a more pronounced increase in inhibition of migration of lymphocytes with a specific allergen on the 14th day of therapy (p < 0,05, Z < Z_{0,05}), whereas in the CG, only a slight increase in the level of these indicators without achieving significant differences was observed (p > 0,05, Z > Z_{0,05}).

Conclusions. 14-day therapy with levocetirizine (Cetirlev) inhibits the activity of allergen-specific lymphocytes in children and adults with atopic rhinitis and dermatitis with normalization of the total lymphocyte activity, indicating the effect of this drug on the late phase of the atopic reaction.

Key words: levocetirizine, atopy, inhibition of lymphocyte migration.