

ВЛИЯНИЕ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ

Ирсалиева Ф.Х., Низамов К.Ф., Алиева В.Ш.

ПОЛИНОЗ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА АЛЛЕРГЕНГА ХОС ИММУНОТЕРАПИЯНИНГ ИММУНОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ ДИНАМИКАСИГА ТАЪСИРИ

Ирсалиева Ф.Х., Низамов К.Ф., Алиева В.Ш.

THE EFFECT OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY ON THE DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH POLLINOSIS

Irsaliyeva F.X., Nizamov Q.F., Aliyeva V.Sh.

Республиканский научно - специализированный аллергологический центр

Мақсад: марказий Осиё минтақасида респиратор аллергия билан оғриган беморларда чанг сезувчанлигига муайян иммунотерапия усулини механизмларини ўрганиш ва оптималлаштириш. **Материал ва усуллар:** очиқ тасодикий таққосланган ишда 120 поллинозли бемор қатнашди. **Намуна:** нафас йўлларида аллергияси бўлган беморларда, шунингдек, мутлоқ ва нисбий CD3-лимфоцит таркибининг камайиши билан тавсифланган, шунингдек, ҳужайра мембранасида CD4-, CD8-, CD16-антигенларини ифодаловчи субпопуляция миқдори камайганлиги билан ажралиб турадиган Т-ҳужайра-сининг иммунологик танқислиги кузатилди. **Хулоса:** Т-ҳужайра алоқасининг сақланиб қолган иммунитет танқислиги фонида АСИТ курсидан сўнг умумий IgE даражасида статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайиш характерлидир.

Калит сўзлар: поллиноз, аллергияга хос иммунотерапия, шувоқ.

Objective: To study mechanisms and optimize the method of specific immunotherapy of pollen sensitization in patients with respiratory allergies in the Central Asian region. **Materials and Methods:** 120 patients with pollinosis were included in the open randomized comparative study. **Results:** In patients with respiratory allergosis, immunological failure of the T-cell link, characterized by a decrease in both the absolute and relative CD3-lymphocyte content, was also noted at the end, also by reduction of subpopulation expressing CD4-, CD8-, CD16-antigens on the membrane of the cells. **Conclusions:** After the course of ASIT against the background of the preserved immune deficiency of the T-cell link, a statistically significant decrease in the level of total IgE is characteristic.

Key words: pollinosis, allergen-specific immunotherapy, wobenzyme.

Широкая распространенность аллергических заболеваний, охвативших более 20% населения планеты, ежегодный повсеместный рост аллергопатологии, усиление тяжести течения и снижение качества жизни пациентов превратили проблему аллергии в глобальную медико-социальную проблему [1]. Во всех странах наблюдается неуклонная тенденция к росту частоты аллергических заболеваний. По данным Р.М. Хаитова (2002), во всем мире показатели заболеваемости аллергозами в каждое десятилетие удваиваются. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, распространенность сезонного ринита колеблется от 1 до 40%, круглогодичного – от 1 до 18% [2]. В одних только США на приобретение рецептурных препаратов для лечения аллергического ринита ежегодно расходуется более 6 млрд долларов [3]. Несвоевременность диагностики ринита очевидна, лишь 18% пациентов направляются к специалисту в течение первого года после появления симптомов сезонного аллергического ринита, в 30% случаев интервал между появлением симптомов и установлением диагноза составляет 2 года, в 43% – 3 года, а 10% пациентов страдает сезонным аллергическим ринитом до верификации этиологии 4 года и более. Лишь 10% лиц, давших положительные ответы на наличие симптомов аллергического ринита, имели раннее установленный диагноз [5].

В Узбекистане при условиях климатогеографического благополучия, длительного сезона вегетации и цветения отмечается высокая распространенность пыльцевой сенсибилизации, что подтверждается высоким удельным весом больных поллинозами и бронхиальной астмой (БА) среди жителей Узбекистана.

В последние десятилетия отмечается повсеместный рост аллергических заболеваний и, прежде всего бронхиальной астмы. Специальные эпидемиологические исследова-

ния свидетельствуют о том, что распространенность БА в разных странах составляет не менее чем 8-10% среди взрослого населения и 10-15% – среди детей, а поллиноза превышает 20%. Однако оценка по обращаемости занижает распространенность БА в 5-10 раз.

Наиболее эффективным методом лечения атопических заболеваний является специфическая иммунотерапия (СИТ) аллергенами – алерговакцинация [4]. СИТ – единственный метод лечения, способный остановить формирование более тяжелых форм заболевания. Этот метод, как известно, основан на введении в организм больного возрастающих доз аллергена, к которому установлена повышенная чувствительность, что приводит к уменьшению или полному исчезновению клинических симптомов. При СИТ отмечается увеличение содержания клеток, продуцирующих ИЛ-12, усиление экспрессии антигенпредставляющих клеток (HLADR), появление рецепторов для ИЛ-2, появление Th1-клеток, переключение Th2-ответа на Th1-ответ, что приводит к запуску и поддержанию продукции IgG-антител (блокирующих) или формированию Т-лимфоцитарной толерантности. Степень соответствия СИТ классическим моделям толерантности остается предметом изучения и многочисленных дискуссий.

Сегодня в мире большое внимание уделяется неинвазивным методам проведения СИТ. Их преимуществами являются отсутствие риска парентеральных инфекций, снижение вероятности развития анафилаксии, безболезненность, лучшее восприятие больными. Эффективность СИТ подтверждается как при парентеральном, так и при местном способах введения аллергена в организм. Однако изучению эффективности и безопасности метода посвящено относительно небольшое количество исследований, при этом полученные результаты достаточно противоречивы. В последние десятилетия в связи с высоким уров-

нем урбанизации, загрязнения поллютантами окружающей среды способствуют формированию контингента пациентов, торпидных к традиционным методам СИТ, а также увеличивают число осложнений. На практике СИТ в чистом виде применяется редко в связи с относительными противопоказаниями, какими при пероральном методе проведения СИТ являются заболевания полости рта – стоматит, глоссит. В этой связи поднимаются вопросы об использовании сочетанной терапии аллергических заболеваний и предварительной фармакотерапии воспалительных заболеваний полости рта.

В связи с этим представляется обоснованной и своевременной попытка специфической десенсибилизации больных аллергией в сопровождении системной энзимотерапии (СЭТ). Использование СЭТ, по нашему мнению, позволит значительно расширить спектр показаний к использованию метода специфической иммунотерапии, улучшить микроциркуляцию полости рта, подготовить больных к проведению СИТ.

Цель исследования

Изучение механизмов и оптимизация метода специфической иммунотерапии пыльцевой сенсibilизации пациентов с респираторным аллергозом, проживающих в среднеазиатском регионе.

Материал и методы

В открытое рандомизированное сравнительное исследование были включены 120 больных поллинозом (ARIA, 2002), имеющих пыльцевую сенсibilизацию и находящиеся на учете в Республиканском специализированном аллергологическом центре. Возраст пациентов – от 15 до 50 лет; подтверждение IgE-опосредованного характера аллергического заболевания; длительность заболевания – более 3-х лет; невозможность полной элиминации аллергена; число причинных аллергенов – не более 5.

Для форсификации АСИТ в исследовании использовали метод системной энзимотерапии с помощью препарата Вобэнзим (Wobenzym, Германия). Регистрационный номер Б-250-95 №19999 от 7.02.2005 г. Вобэнзим назначался в дозе до 6 таблеток в сутки за 2 недели до АСИТ. Больные были рандомизированы на 4 группы по 30 в каждой: больные 1-й группы получали лечение по схеме водно-солевыми пыльцевыми аллергенами, вводимыми инъекционным методом (иАСИТ); у пациентов 2-й группы лечению по схеме водно-солевыми пыльцевыми аллергенами, вводимыми инъекционным методом (иАСИТ), предшествовала двухнедельная СЭТ препаратом Вобэнзим в дозе 6 таблеток в сутки; больные 3-й группы получали АСИТ сублингвальным методом (слАСИТ) по схеме в соответствии с международными рекомендациями; у пациентов 4-й группы АСИТ сублингвальным методом предшествовал курс системной энзимотерапии Вобэнзимом до 6 таблеток в сутки. Кожное тестирование проводилось в соответствии с общепринятой методикой Адо, Польнера (1963) с учетом дополнений Л.А. Горячкиной (1989).

В специфической аллергологической диагностике использовались коммерческие аллергены из пыльцы тимфеетки, ежи сборной, овсяницы луговой, райграса, костра, лебеды, полыни, амброзии, ржи, мятлика, лисохвоста, подсолнечника, кукурузы производства ФГУП «Аллерген» (Ставрополь). Иммунологическое обследование, которое проводили до начала иммунокорректирующей терапии и после окончания курса АСИТ, включало определение путем иммунофенотипирования мембранных антигенов лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD23+, CD95+) с использованием моноклональных антител (АО «Сорбент»). Определение сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G проводили методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965) с помощью моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека

(НИИВС им. И.И. Мечникова). Для количественного определения общего IgE использовали «IgE-ИФА-Бест-стрип» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Уровень ЦИК определяли методом селективной преципитации в 4,16% ПЭГ 6000 (Serva, ФРГ) по методу V. Haskova и соавт. (1978) в модификации Ю.А. Гриневича, А.И. Алферовой (1981).

Результаты и обсуждение

Анализ результатов АСИТ методами подкожного и сублингвального введения аллергенов показал, что среди анализируемых показателей клеточного звена в процессе СИТ статистически достоверная динамика увеличения относительного и абсолютного содержания наблюдалась только у CD3+-лимфоцитов. Что касается субпопуляций лимфоцитов, то их количество после курса СИТ практически не отличалось от фоновых значений. Статистически достоверной динамики изменения среднего значения ИРИ также не зарегистрировано. Не установлено существенных изменений и содержания лимфоцитов, экспрессирующих CD16-антиген (табл. 1).

Сравнительный анализ динамики активационных маркеров Т-клеток после АСИТ у обследованных пациентов выявил достоверное снижение относительного и абсолютного количества лимфоцитов, экспрессирующих DR-антиген (табл. 2).

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунной системы у больных поллинозом до (числитель) и после (знаменатель) проведения АСИТ

Показатель	иАСИТ, n=30	слАСИТ, n=30
CD3+, %	48,7±1,1 55,1±1,8*	47,9±1,8 55,9±2,0*
CD3+, 109/л	0,48±0,01 0,61±0,02*	0,47±0,02 0,68±0,04*
CD4+, %	34,4±2,1 35,3±1,9	33,9±1,8 34,2±2,0
CD4+, 109/л	0,52±0,02 0,54±0,03	0,51±0,03 0,53±0,04
CD8+, %	16,6±1,1 17,7±1,2	16,9±1,2 17,9±1,3
CD8+, 109/л	0,25±0,02 0,26±0,02	0,26±0,03 0,27±0,02
CD16+, %	8,6±0,8 10,5±1,2	8,3±0,9 10,2±1,1
CD16+, 109/л	0,12±0,01 0,13±0,02	0,12±0,03 0,13±0,01
ИРИ, уе	1,98±0,4 1,93±0,2	1,97±0,4 1,94±0,3

*Примечание. * - p<0,05 по сравнению с данными до лечения.*

Таблица 2

Уровень активационных маркеров Т-лимфоцитов у больных поллинозом до (числитель) и после (знаменатель) проведения АСИТ

Показатель	иАСИТ, n=30	слАСИТ, n=30
CD95+, %	1,2±0,6 1,7±0,9	1,1±0,4 1,8±0,7
CD95+, 109/л	0,01±0,005 0,02±0,01	0,02±0,01 0,03±0,01
HLA-DR+, %	11,9±0,75 9,2±0,35*	12,1±0,82 8,9±0,9*
HLA-DR+, 109/л	0,28±0,01 0,15±0,02*	0,27±0,01 0,14±0,01*

Примечание. То же, что и к табл. 1.

При анализе количества лимфоцитов, экспрессирующих CD95-рецептор, у больных поллинозом в процессе АСИТ достоверных различий не выявлено как по относительным, так и по абсолютным показателям, что свидетельствовало о снижении готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу.

Изменения в эффекторном звене функционирования иммунной системы являются следствием сохраняющегося дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза: на фоне низкой готовности иммунокомпетентных клеток к



апоптозу имела место высокая аллерген-специфическая пролиферация лимфоцитов.

У больных респираторным аллергозом в исходе отмечалась иммунологическая недостаточность Т-клеточного звена, характеризующаяся снижением как абсолютного, так и относительного содержания CD3-лимфоцитов, а также редукцией субпопуляции, экспрессирующих на мембране клеток CD4-, CD8-, CD16-антигены. После проведенного курса АСИТ на фоне сохраняющейся иммунологической недостаточности Т-клеточного звена наблюдалось статистически достоверное снижение уровня общего IgE.

Изменения в эффекторном звене функционирования иммунной системы являются следствием сохраняющегося дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза: на фоне низкой готовности иммунокомпетентных клеток к апоптозу имела место высокая аллерген-специфическая пролиферация лимфоцитов.

Таким образом, у больных поллинозом в исходе отмечалась иммунологическая недостаточность Т-клеточного звена, характеризующаяся снижением как абсолютного, так и относительного содержания CD3-лимфоцитов, а также редукцией субпопуляции, экспрессирующих на мембране клеток CD4-, CD8-, CD16-антигены. После проведенного курса АСИТ на фоне сохраняющейся иммунологической недостаточности Т-клеточного звена отмечалось статистически достоверное повышение уровня общего IgE.

Литература

1. Аллергический ринит и его влияние на астму (ARIA): Руководство для врачей и мед. сестер. – М., 2001. – 24 с.

2. Гуцин И.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний: Пособие для врачей. – М., 2002. – 32 с.

3. Гуцин И.С. Физиология иммунитета и аллергия // Физиол. и патол. иммунной системы. – 2004. – №9. – С. 17-20.

4. Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy // J. Allergol. Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119 (issue 4). – P. 780-789.

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

ВЛИЯНИЕАЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙИММУНОТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ

Ирсалиева Ф.Х., Низамов К.Ф., Алиева В.Ш.

Цель: изучение механизмов и оптимизация метода специфической иммунотерапии пыльцевой сенсибилизации пациентов с респираторным аллергозом. **Материал и методы:** в открытое рандомизированное сравнительное исследование были включены 120 больных поллинозом. **Результаты:** у больных респираторным аллергозом в исходе отмечалась иммунологическая недостаточность Т-клеточного звена, характеризующаяся снижением как абсолютного, так и относительного содержания CD3-лимфоцитов, а также редукцией субпопуляции, экспрессирующих на мембране клеток CD4-, CD8-, CD16-антигены. **Выводы:** после проведенного курса АСИТ на фоне сохраняющейся иммунологической недостаточности Т-клеточного звена наблюдалось статистически достоверное снижение уровня общего IgE.

Ключевые слова: поллиноз, аллерген-специфическая иммунотерапия, вобэнзим.

