

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ

Гайдук И.М.¹, Коростовцев Д.С.², Шапорова Н.Л.¹,
Брейкин Д.В.², Трусова О.В.², Камаева И.А.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Резюме. Цель исследования: оценить динамику иммунологических показателей при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии смесью из пыльцы деревьев у детей с поллинозом. Материалы и методы: в исследование включено 100 больных в возрасте от 5 до 18 лет, страдающих поллинозом. Аллерген-специфическую иммунотерапию проводили в предсезонный период в течение 3 лет. Динамику цитокинов в сыворотке крови и в смывах из полости носа изучали до лечения и после 2-го и 3-го курса лечения. Результаты: в процессе лечения выявлено повышение концентрации IL-10, IFN γ и уменьшение содержания IL-4 в сыворотке крови. Значимой динамики содержания цитокинов в смывах из полости носа не выявлено. Выводы: выявленные изменения соответствуют изменению профиля Т-клеточного ответа в сторону Th1-пути, что подтверждает эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на патогенетическом уровне.

Ключевые слова: сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия, аллергический ринит, бронхиальная астма, цитокины, дети.

Gaiduk I.M., Korostovtsev D.S., Shaporova N.L., Breykin D.V., Trusova O.V., Kamaeva I.A.

CHANGES OF IMMUNE INDEXES DURING SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN WITH HAY FEVER

Abstract. Aims of study: evaluation of immunological parameters in course of sublingual allergen-specific immunotherapy with tree pollen mixture in children with hay fever. Materials and methods: the study included one-hundred patients 5 to 18 years of age with hay fever (pollen rhinitis, rhinoconjunctivitis and/or asthma). Allergen-specific immunotherapy was administered pre-seasonally for three consecutive years. Cytokine changes were studied in blood serum and in lavages from nasal cavity. Samples assessed before treatment and after 2nd and 3rd courses SLIT completion. Results: increased serum concentrations of IL-10, IFN γ , and decreased IL-4 contents were revealed in the course of treatment. No significant changes in cytokine concentrations were detectable in nasal lavages. Conclusions: the changes revealed correspond to a shift of T cell response profile towards Th1 pathway, thus confirming pathogenetic effects of sublingual allergen-specific therapy. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 1, pp 51-54)

Адрес для переписки:

Гайдук Ирина Михайловна, к.м.н., ассистент
кафедры общей врачебной практики (общая
медицина)
E-mail: sheveluk@inbox.ru

Keywords: sublingual allergen-specific immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma, cytokines, children.

Аллерген-специфическая иммунотерапия
(АСИТ) — высоко эффективный метод лечения

IgE-опосредованных заболеваний, таких как аллергический ринит, конъюнктивит, бронхиальная астма, при условии правильного отбора пациентов [3, 9].

В большинстве стран мира, как и в России, наиболее часто АСИТ проводят подкожным методом, при котором могут иметь место системные реакции. Поэтому в последнее десятилетие возрос интерес к неинъекционным методам введения аллергенов. Наибольший интерес для амбулаторной практики представляет сублингвальный метод, отличающийся высоким профилем безопасности [15, 16].

Несмотря на большие научные достижения последних лет, иммунологические механизмы развития толерантности к аллергенам слизистых оболочек в процессе сублингвальной АСИТ до настоящего времени мало изучены и остаются предметом дискуссии [13]. При использовании меченного радионуклидом аллергена показано, что при сублингвальном применении аллерген задерживается в слизистой оболочке не менее чем на 2 часа (по некоторым данным — до 18-20 часов). С этим связывают возможность местного воздействия высоких доз аллергена на клетки иммунной системы слизистой с последующим общим действием, так как непосредственная абсорбция аллергена в кровеносные сосуды через слизистую полости рта при его подъязычном нанесении не выражена [10, 14].

Состояние гистогематологических барьеров (кожи и слизистых) является одним из основных факторов, способствующих аллергическому ответу. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, выполняет функцию первой линии специфической защиты от аллергенов. Максимальные скопления лимфоидных клеток выявлены в пищеварительном тракте, так как интенсивность антигенной нагрузки на него наиболее высока [11].

Существует предположение, что дендритные клетки слизистой ротовой полости, подобные клеткам Лангерганса, играют решающую роль при сублингвальном введении аллергенов [8, 13]. Во время сублингвальной АСИТ аллерген захватывается этими клетками, которые созревают и мигрируют в регионарные лимфатические узлы. Важнейшая роль лимфатических узлов состоит в их способности продуцировать блокирующие антитела и активировать Т-лимфоциты, обладающие супрессорной функцией [4]. Изменение ответа Т-клеток на аллерген наблюдается при достижении клинического, положительного результата АСИТ и заключается в уменьшении образования интерлейкина-4 (IL-4) и одновременном увеличении образования интерлейкина-10 (IL-10) [2]. Решающее значение в регуляции

иммунного ответа на аллерген приписывается Т-регуляторным клеткам, контролирующим аллергический ответ с помощью определенных механизмов, включающих клеточную толерантность.

Т-клеточная толерантность может быть вызвана напрямую действием IL-10 и трансформирующим фактором роста (TGF- β). Более того, другой тип регуляторных клеток, Т-хелперы 3-его типа продуцируют IL-4, IL-10 и индуцируются назначением аллергена *per os* [12]. Таким образом, главной особенностью изменений, происходящих в процессе АСИТ, является перестройка иммунного ответа на новый тип. Сублингвальная АСИТ предусматривает использование очень высоких доз аллергена, namного (в 5-300 раз) превышающих дозировки, используемые для проведения АСИТ парентеральным методом, а также количества аллергена, проникающие в организм из окружающей среды в повседневной жизни. Необходимо подчеркнуть важное обстоятельство, состоящее в том, что перестройка реагирования иммунной системы осуществима в том же самом организме, который ранее сформировал аллергический тип реактивности к тому же аллергену, но преподнесенному организму в ином временном и дозовом режиме [2].

Цель исследования: изучить динамику иммунологических показателей при проведении сублингвальной иммунотерапии пылевыми аллергенами у детей с поллинозом.

Материалы и методы

Для проведения исследования отобрана группа из 100 пациентов (38 девочек и 62 мальчика) в возрасте от 5 до 18 лет (средний возраст $11,9 \pm 3,3$ лет), средняя длительность заболевания составила $6,0 \pm 2,7$ лет. Верификацию диагноза проводили согласно общепринятым стандартам диагностики. При обследовании пациентов учитывали клиническую картину заболевания, аллергологический анамнез, данные лабораторного обследования (повышение общего IgE, наличие специфических IgE-антител в сыворотке крови), положительные кожные пробы с водно-солевыми экстрактами аллергенов пыльцы березы, ольхи, лещины.

Клиническая картина заболевания была представлена изолированным риноконъюнктивальным синдромом (РКС) пылевой этиологии у 59 детей; у 26 детей имело место сочетание РКС с пылевой бронхиальной астмой (БА) легкого и среднетяжелого течения; у 9 пациентов сочетание РКС с круглогодичным аллергическим ринитом (пылевая и бытовая сенсибилизация); пылевая БА без симптомов РКС и сочетание

РКС с atopическим дерматитом (с обострениями в период цветения) по 3 ребенка.

Все пациенты и их родители подписали согласие на участие в исследовании. До включения в исследование ни один ребенок не получал АСИТ.

Иммунотерапию проводили стандартизированным аллергеном пыльцы деревьев для сублингвального применения (фирма «Севафарма», Чехия) вне сезона цветения: в период с октября по март. В состав смеси входят аллергены березы, вяза, ольхи обыкновенной, ольхи клейкой, ясеня стройного, ивы козьей, граба обыкновенного.

Проведение сублингвальной АСИТ включало два этапа. Набор дозы аллергена с 1 PNU/мл до 10 000 PNU/мл (цельный аллерген) продолжался 50 дней. Введение первой дозы проводили в условиях аллергологического кабинета, за состоянием ребенка наблюдали в течение 60 минут. Лечение начинали с 1 капли аллерговакцины (1 PNU/мл), с ежедневным наращиванием дозы по 1 капле до достижения 10 капель каждой концентрации. На следующее разведение вакцины переходили сразу после окончания предыдущего разведения, наращивая дозу по той же схеме от 1 до 10 капель. Контрольные осмотры проводили каждые 10 дней при переходе на следующую, более высокую концентрацию, оценивали переносимость вакцины, наличие местных и общих нежелательных явлений.

Поддерживающий курс (2-4 месяца) — введение аллергена в дозе и концентрации индивидуальной для каждого пациента. Максимально возможная дозировка аллерговакцины при хорошей переносимости составляла 10 капель раствора в концентрации 10 000 PNU/мл три раза в неделю.

Пациенты получили 3 курса сублингвальной АСИТ.

На весь период лечения исключалось проведение профилактических прививок и туберкулиновых проб.

Пациенты вели дневник иммунотерапии, в котором отмечали дату, дозу аллерговакцины, нежелательные явления, используемые лекарственные средства.

Всем пациентам до лечения и после 2-го и 3-го курса сублингвальной АСИТ определяли уровень IL-4, IL-10 и интерферона гамма (IFN γ) в сыворотке крови. Концентрацию иммуноглобулина Е (IgE) определяли трехстадийным иммуноферментным анализом с помощью набора реагентов «С.А.Р.Л.А. System». Определение концентрации IL-4, IL-10 и IFN γ проводили иммуноферментным методом с помощью диагностических систем для определения человеческого IL-4, IL-10

и IFN γ (фирма «Цитокин», Санкт-Петербург). Содержание тех же цитокинов изучали в промывных водах полости носа по методике Шпрея.

Статистическую обработку данных проводили с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Результаты исследований обрабатывали с применением статистических формул программы Microsoft Excel версия 2003.

Результаты и обсуждение

Исследование содержания уровня IFN γ в процессе сублингвальной АСИТ позволило выявить определенные закономерности. Исходный уровень IFN γ в сыворотке крови до лечения составлял в среднем 15,637 пг/мл, повышение его концентрации выявлено у 50% пациентов. После проведения 2-го и 3-го курса иммунотерапии содержание IFN γ увеличилось в среднем до 17,224 пг/мл (64% больных) и 21,715 пг/мл (71,4% больных) соответственно. Концентрация IFN γ в процессе сублингвальной АСИТ выросла в 1,4 раза. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [4]. По мнению ряда авторов при аллергическом воспалении имеет место повышение уровня IFN γ , которое направлено на восстановление баланса между различными популяциями Т-хелперов, по мнению других — на поддержание и усиление уже развившегося аллергического воспаления [1, 5, 6].

Анализ содержания IL-4 показал, что его концентрация у больных в периоде ремиссии не превышала возрастные нормы. К концу 3-го года терапии уровень IL-4 снизился в 1,3 раза по сравнению с первоначальными значениями и составил, соответственно, 3,700 пг/мл и 2,699 пг/мл ($p < 0,04$). Похожие результаты получены и другими исследователями [4], но, однако, эти сведения не соответствуют данным ряда авторов о том, что длительное назначение аллергена *per os* приводит к индукции Т-хелперов 2-го типа, продуцирующих IL-4 [14]. Коэффициент IL-4/IFN γ до лечения составлял 4,2; после 3 лет сублингвальной АСИТ он увеличился в 2 раза и составил 8,0.

Анализ содержания IL-10 показал, что проведение иммунотерапии вызвало повышение его концентрации в 2,8 раза. Также отмечено изменение коэффициента IL-4/IL-10 в процессе терапии: до курса — 1,2 после лечения — 4,9. Данный характер изменений подтверждает современную гипотезу о важной роли IL-10 в развитии иммунного ответа при проведении сублингвальной АСИТ, так как данный цитокин, подавляя продукцию общего и специфических IgE, приводит к увеличению синтеза IgG4- антител [7].

Изучение показателей содержания изучаемых цитокинов в промывных водах полости носа

в процессе сублингвальной АСИТ не выявило каких-либо закономерностей.

Изменения иммунологических показателей коррелировали с положительным клиническим эффектом АСИТ. По результатам балльной оценки эффективности сублингвальной АСИТ, эффективность I курса составила 3,5 балла, II курса – 3,8 балла, III курса – 3,8 балла (где 0 баллов – отсутствие клинического эффекта; 4 балла – полная ремиссия аллергического заболевания). После I курса АСИТ у 59% детей отмечена ремиссия заболевания (практически полное отсутствие симптомов поллиноза в сезон цветения деревьев, и резкое снижение потребности в фармакопрепаратах), после II курса АСИТ – 83% детей, после III курса – 82%.

Выводы

Сублингвальная иммунотерапия является патогенетическим методом лечения аллергических заболеваний. Она вызывает изменения профиля цитокинов в сторону Th1, тем самым индуцируя Т-клеточную толерантность. Клиническая эффективность метода и его «иммунологическое обоснование» позволяют рекомендовать сублингвальной АСИТ для широкого применения в педиатрической практике.

Список литературы

1. Вавиленкова Ю.А., Мезенцева М.В., Мешкова Р.Я. Состояние системы интерферона у больных поллинозом // Рос. Аллергол. Журн. – 2006. – № 1. – С. 17-20.
2. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. – 228 с.
3. Курбачева О.М. Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия – метод системного лечения атопических заболеваний. // Рос. Аллергол. Журн. – 2006. – № 3. – С. 3-9.
4. Манжос М.В., Феденко Е.С., Мягкова М.А., Молотиллов Б.А., Шкадов С.А., Петроченко С.Н., Киселева Р.Ю. Влияние сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии на динамику иммунологических показателей у больных поллинозом // Рос. Аллергол. Журн. Приложение. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2010. – 43 с.

5. Орлова Е.Е., Пивень Н.В., Беляева Л.М. Иммуноферментный анализ интерлейкина-4 и интерферона- γ при поллинозе у детей // Иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2002. – № 2. – С. 66-72.
6. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии // Рос. Аллергол. Журн. – 2007. – № 1. – С. 5-19.
7. Akdis M., Verhagen J., Taylor A., et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells // J. Exp. Med. – 2004. – Vol. 199. – P. 1567-1575.
8. Alarum J.P., Niederhagen B., Bucheler M. et al. Comparative analysis of nasal and oral mucosa dendritic cells // Allergy. – 1998. – Vol. 53. – P. 477-484.
9. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // Allergy. – 1998. – Vol. 53. – P. 1-42.
10. Bousquet P.J., Cox L.S., Lockey R.F. et al. Sub-lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009 // Allergy. – 2009. – Vol. 64 (Suppl. 91). – P. 1-59.
11. Brandzaeg P. Basic mechanism of mucosa immunity – a major adaptive defense system. // The Immunologist. – 1995. – Vol. 3. – P. 89-96.
12. Moingeon P., Batard T., Fadel R. et al. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – P. 151-165.
13. Novak N., Bieber T., Allam J.-P. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy // Allergy. – 2011. – Vol. 66. – P. 733-739.
14. Passalacqua G., Bagnasco M., Mariani G. et al. Local immunotherapy: pharmacokinetics and efficacy // Allergy. – 1998. – Vol. 53. – P. 477-484.
15. Passalacqua G., Canonica G.W. Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? // Allergy – 2004. – Vol. 59. – P. 37-38.
16. Radulovic S., Wilson D., Calderon M., Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT) // Allergy. – 2011. – Vol. 66. – P. 740-752.

поступила в редакцию 17.09.2012

отправлена на доработку 01.10.2012

принята к печати 15.10.2012