

РОЛЬ ДИНАМИКИ НЕКОТОРЫХ БИОМАРКЕРОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПРОГНОЗЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Т. Л. Садчикова, Э. Б. Белан, А. А. Панина, А. А. Желтова, Е. Л. Рудобаба

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра иммунологии и аллергологии*

Эозинофилия периферической крови при отсутствии динамики сывороточного уровня эотаксина в конце первой недели АСИТ, а также отсутствие снижения уровня общего IgE на 30 день лечения являются предикторами недостаточной эффективности полного курса АСИТ.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, IgE, эозинофилия, эотаксин.

ROLE OF THE DYNAMICS OF SOME BIOMARKERS OF ALLERGIC INFLAMMATION IN THE PROGNOSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

T. L. Sadchikova, E. B. Belan, A. A. Panina, A. A. Zheltova, E. L. Rudobaba

Blood eosinophilia associated with the absence of dynamics of eotaxin serum level on 7th day of allergen-specific immunotherapy (ASIT) as well as a decrease in the total IgE serum level on 30th day of treatment were found to be the predictors of the lower effectiveness of the complete course of ASIT.

Key words: allergen-specific immunotherapy, IgE, eosinophyllia, eotaxin.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) представляет единственный метод лечения IgE-опосредованных заболеваний, способный изменить естественное развитие атопического процесса [1, 3]. Возможности метода базируются на индукции множественных изменений в функционировании иммунной системы, ряд из которых остается не до конца выясненным [3]. Недостатком большинства исследований в данном направлении является то, что, несмотря на продолжительность полного курса лечения, авторы описывают только конечные изменения каких-либо параметров, а также отсутствует их дифференцированная оценка в зависимости от достигнутого эффекта. Вместе с тем информация о ранних изменениях иммунологической реактивности в ходе АСИТ (по крайней мере, на стадии увеличения дозы аллергена) помимо вклада в понимание механизмов ее эффективности может способствовать прогнозированию результатов терапии, выбору наиболее оптимального ее варианта или, наоборот, быть предиктором нецелесообразности метода лечения для конкретного больного. Особое значение при этом имеет информация о показателях, доступных для использования в практическом здравоохранении.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить особенности некоторых показателей аллергического воспаления у детей с персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) на ранних стадиях проведения аллергенспецифической иммунотерапии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в дизайне когортного проспективного исследования, в ходе которого (на протяже-

нии всего курса АСИТ) под наблюдением находились 30 детей в возрасте 7—13 лет, страдающих среднетяжелым ПАР.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза ПАР [4] с длительностью обострений не менее 50 дней/год; возраст 7—13 лет [(9,5 ± 1,81) лет]; клиническая (в том числе фармакологическая) ремиссия заболевания на момент включения в исследование; подтвержденная сенсibilизация к пыльцевым и/или бытовым аллергенам; наличие информированного согласия родителей.

Критерии исключения: наличие противопоказаний для АСИТ; АСИТ проводилась ранее; иммуномодулирующая терапия в течение последних 6 месяцев; наличие неаллергической патологии ЛОР-органов.

Пациенты, включенные в исследование, получали классический вариант АСИТ по традиционной схеме [2].

Эффективность терапии оценивалась после окончания полного курса АСИТ как отличная при полном исчезновении симптомов или незначительных назальных явлениях и носовом дискомфорте при контакте с аллергеном; как хороший результат лечения расценивали сохранение эпизодических симптомов АР; как удовлетворительный эффект — сохранение симптомов ПАР, но менее выраженных, чем до лечения; как неудовлетворительный — исход лечения, при котором состояние больного не изменилось или ухудшилось.

В течение 90 дней со дня начала исследования (0, 7, 30, 90 дни) осуществлялся мониторинг уровня общего IgE и эотаксина в сыворотке крови, а также количества эозинофилов в периферической крови. Динамику показателей оценивали дифферен-

цировано в группах с хорошим/отличным и удовлетворительным/неудовлетворительным эффектом полного курса АСИТ.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программ «STATISTICA 6.0». Количественная характеристика признака при нормальном распределении осуществлялась с помощью средней арифметической величины (M) и среднеквадратического отклонения (s); при распределении, отличном от нормального, использовали медианное значение показателя с интерквартильным размахом ($Me [Q2—Q3]$); для оценки достоверности различий между группами использовали критерии Уитни-Манна (для несвязанных групп) и Вилкоксона (для связанных групп), а при нормальном распределении показателей — критерий Стьюдента.

В целях характеристики факторов риска оценивались относительный риск с 95%-м доверительным интервалом ($RR [95\%CI]$), чувствительность (Se), специфичность (Sp), позитивная и негативная предиктивная значимость (соответственно, PPV и NPV).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основе эффективности АСИТ лежат множественные динамические изменения иммунологической реактивности (уровень A), среди которых невозможно выделить ведущий механизм, позволяющий использовать какой-либо один параметр для прогнозирования и мониторинга эффективности лечения [3].

На сегодняшний день биологические маркеры эффективности АСИТ отсутствуют [3]. Вместе с тем в условиях клинической практики необходимы предикторы недостаточной эффективности лечения, которые позволят на ранних этапах скорректировать проводимое лечение.

Подавляющее большинство исследователей описывают только конечные изменения каких-либо параметров иммунного статуса, индуцированные длительным введением дозы аллергена, существенно превышающей таковую при естественной экспозиции. Тем не менее следует учитывать, что характер иммунологической реактивности больного на фоне АСИТ зави-

сит, в том числе, от введенной дозы аллергена и меняется в процессе лечения [6]. Следует иметь в виду также возможность различной чувствительности больных к низким дозам аллергена и другие факторы, которые могут определять характер иммунологической реактивности в ранние сроки АСИТ, и впоследствии влиять на ее эффективность.

В настоящем исследовании нами изучена динамика сывороточного уровня некоторых биомаркеров аллергического воспаления, на этапе до достижения максимальной дозы аллергена (0, 7, 30 и 90 дни лечения) (табл.).

Анализ клинических симптомов ПАР после окончания полного курса АСИТ показал, что хороший или отличный эффект лечения был достигнут у 56,7 % (17/30) детей, а у 43,3 % (13/30) он был квалифицирован как удовлетворительный. В соответствии с полученными результатами все дети были разделены на две группы, после чего в сравнительном аспекте была изучена динамика некоторых показателей.

В настоящем исследовании мы оценили динамику уровня общего IgE и количества эозинофилов, оцениваемых традиционно в условиях практического здравоохранения в качестве маркеров аллергического воспаления, а также уровня эотаксина на протяжении первых 90 от начала АСИТ.

Несмотря на то что динамика уровня общего IgE в настоящее время не рассматривается в качестве критерия эффективности АСИТ, следует иметь в виду тот факт, что имеющиеся данные касаются только сравнения исходных и конечных результатов и не оценивались дифференцированно в зависимости от эффективности лечения. Кроме того, известно, что эффективная АСИТ характеризуется снижением уровня аллерген-специфических IgE (уровень A) [3]. В исследовании G. Ciprandi показано, что уровень общего $IgE > 9,74$ $kU(A)/L$ является высокочувствительным (96,4 %) и высокоспецифичным (100 %) предиктором эффективности АСИТ [5].

Исследование выявило, что к 90 дню АСИТ ни один из показателей не отличался от исходных значений, однако кратковременная эозинофилия (относительное количество эозинофилов в периферической крови $>5\%$) имела место у 11/13 vs 3/17, соответственно с удовлетвори-

Динамика сывороточного уровня некоторых биомаркеров аллергического воспаления

Показатель $Me [25—75\%]$	До начала АСИТ		7-й день АСИТ		30-й день АСИТ		90-й день АСИТ	
	I группа ($n = 17$)	II группа ($n = 13$)	I группа ($n = 17$)	II группа ($n = 13$)	I группа ($n = 17$)	II группа ($n = 13$)	I группа ($n = 17$)	II группа ($n = 13$)
IgE (МЕ/мл)	259,5 [126—493]	248,5 [177—277]	186,5 [88—466]	222,5 [156—354]	158* [#] [75—309]	148,5 [79—326]	166* [#] [76—430]	223 [133—675]
Eotaxin (пг/мл)	500 [449—569]	506 [500—621]	507* [#] [500—668]	525 [508—600]	485* [#] [363—500]	250 [0—500]	500 [485—511]	510 [500—521]
Эозинофилы (%)	4,80 ± 1,41	4,90 ± 1,50	5,30 ± 0,81	7,50 ± 0,71	4,90 ± 1,31	5,50 ± 1,71* [#]	5,50 ± 1,21	4,30 ± 1,61

* $p < 0,005$ — в сравнении с исходом;

[#] $p < 0,05$ — в сравнении с предыдущим исследованием;

[^] $p < 0,05$ — в сравнении между группами;

I группа — хороший/отличный эффект лечения;

II группа — удовлетворительный эффект лечения.

тельным и хорошим результатом лечения (RR 4,8 [95%CI 1,7—11,6]; Se 0,79; Sp 0,88; PPV 0,85; NPV 0,82). Обращает внимание, что повышение количества эозинофилов не сопровождалось появлением каких-либо симптомов, носило транзиторный характер и к 30 дню наблюдения их количество не отличалось от исходного.

Предиктором хорошего/отличного результата лечения явилось снижение уровня общего IgE к 30 дню лечения и сохранявшегося до 90 дня. В группе больных с удовлетворительным результатом лечения уровень показателя был неизменным на протяжении всего периода наблюдения. Отсутствие снижения уровня общего IgE ассоциируется с риском недостаточного эффекта (RR 6,9 [95%CI 1,43–135,2]; Se 0,94; Sp 0,62; PPV 0,89; NPV 0,76). Полученные данные не противоречат существующим представлениям об отсутствии информативности динамики уровня общего IgE в процессе АСИТ, поскольку имеющиеся в литературе данные не содержат анализа динамики в зависимости от эффективности лечения.

Динамика уровня эотаксина может быть рассмотрена в связи с уровнем эозинофилии в периферической крови. Эотаксин продуцируется эпителиальными и эндотелиальными клетками и является специфическим хемоаттрактантом для эозинофилов. Возможно, начало АСИТ приводит к субклинической активации аллергического воспаления и повышению количества эозинофилов в периферической крови. В тех случаях, когда синтез эотаксина усилился, имеет место отвлечение эозинофилов из сосудистого русла. Напротив, стабильный уровень эотаксина может ассоциироваться с недостаточным отвлечением эозинофилов из сосудистого

русла, клинически проявляющимся в виде синдрома эозинофилии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эозинофилия периферической крови при отсутствии динамики сывороточного уровня эотаксина в конце первой недели АСИТ, а также отсутствие снижения уровня общего IgE на 30 день лечения являются предикторами недостаточной эффективности полного курса АСИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белан Э. Б., Садчикова Т. Л., Панина А. А., Рудобаба Е. Л. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2014. — № 3. — С. 83–85.
2. Протокол ведения больных «Аллергический ринит» // Пробл. стандартизации в здравоохранении. — 2007. — № 3. — С. 23.
3. Bernstein B., Blessing-Moore J., Khan D., et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 127 (1 Suppl). — P. 1–55.
4. Brozek J. L., Bousquet J., Baena-Cagnani C. E., et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 126. — P. 466–476.
5. Ciprandi G., Silvestri M. // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. — 2014. — Vol. 24 (1). — P. 35–39.
6. Fujisawa T., Nagao M., Hosoki Yu., et al. // Allergology Int. — 2009. — Vol. 58 (2). — P. 163–170.

Контактная информация

Белан Элеонора Борисовна — д. м. н., профессор, зав.кафедрой иммунологии и аллергологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru