

## 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 7<sup>th</sup> day of allergen-specific immunotherapy (ASIT) as well as a decrease in the total IgE serum level on 30<sup>th</sup> 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* <sup>#</sup> [75—309]	148,5 [79—326]	166* <sup>#</sup> [76—430]	223 [133—675]
Eotaxin (пг/мл)	500 [449—569]	506 [500—621]	507* <sup>#</sup> [500—668]	525 [508—600]	485* <sup>#</sup> [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* <sup>#</sup>	5,50 ± 1,21	4,30 ± 1,61

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

<sup>#</sup> $p < 0,05$  — в сравнении с предыдущим исследованием;

<sup>^</sup> $p < 0,05$  — 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