

генами клещей домашней пыли встречались в 6,2% случаев, при лечении аллергенами пыльцы березы в 13,7% случаев. Абдоминальные реакции возникали в 9,8% случаев при лечении аллергенами пыльцы березы и в 1% при лечении аллергенами клещей домашней пыли. Легкие системные реакции в виде зуда носа и глаз, чихания отмечались при лечении пыльцевыми аллергенами в 11,7% случаев. Таким образом, тяжелых и среднетяжелых системных реакций при проведении ПКИТ и СЛИТ бытовыми и пыльцевыми аллергенами не установлено. Частота местных побочных реакций сравнительно сопоставима.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Курбачева О.М., Павлова К.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия. Федеральные клинические рекомендации. Российский Аллергологический журнал № 4-5, 2016г стр.1-7.
2. Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А. Аллергенспецифическая иммунотерапия. Аналитический обзор современных международных и отечественных позиционных документов. Российский аллергологический журнал № 1, 2017г., стр. 1-7.
3. Клинические противопоказания к АСИТ. Российский аллергологический журнал № 2, 2017г, стр.10-19.
4. Актуальные представления о механизмах аллергенспецифической иммунотерапии, потенциальных маркерах эффективности и путях совершенствования. Российский аллергологический журнал № 4-5, 2017г. стр.22-30.
5. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под редакцией Хаитова Р.И., Ильиной Н.И. М.»Фармарус Принт Медиа» 2014г., стр.106-119.
6. Passalacqua G., Baena-Cagnani C.E., Bousquet J. et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. J.Allergy Clin. Immunol, 2013,v.132, p 93-98.
7. Cox L., Larenas-Linnemann D., Lockey R.F., Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. J. Allrgy Clin. Immunology, 2010,v.101, p. 96-100.
8. Coop C.A., Tanhersley M.S. Patients perceptions regarding local reaction from allergen immunotherapy injections. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2008,v. 101, p. 569-574.
9. Rey S.R., Sigman J.R., Oliver J. et ai. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. Ann. Allergy Asthma Immunol 2007, v.93,p. 82-86.
10. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 undate. World Allergy Organ J. 2014, v.7, p.6.

## ПРОГНОЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ ДИНАМИКИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА РАННИХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ

Белан Э.Б., Садчикова Т.Л., Тибирькова Е.В., Желтова А.А., Панина А.А., Кляусов А.С.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия

## THE PROGNOSIS OF THE EFFICIENCY OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY BASED ON EARLY DYNAMICS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES

Belan EB, Sadchikova TL, Tibirkova EV, Zheltova AA, Panina AA, Klyausov AS

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным методом лечения IgE-опосредованных заболеваний, способным изменить естественное развитие атопического процесса, и представляет один из способов лечения аллергического ринита [1, 2, 3]. Эффективность АСИТ обусловлена множественными системными изменениями в работе иммунной системы, результатом которых является индукция толерантности

к этиологически значимому аллергену. В большинстве работ на данную тему приводятся данные о динамике каких-либо параметров только в конечной точке относительно исходной без характеристики промежуточных этапов [3]. Вместе с тем, возможность прогнозирования эффективности лечения на основании оценки различных показателей в процессе АСИТ на ранних этапах лечения представляет значительный интерес.

**Целью** настоящей работы является изучение динамики некоторых провоспалительных цитокинов и СОЭ на ранних стадиях АСИТ у детей с различным эффектом терапии.

Работа выполнена в дизайне проспективного исследования продолжительностью 2 года.

**Критерии включения:** наличие подтвержденного диагноза «среднетяжелый персистирующий аллергический ринит (ПАР)» с длительностью обострений не менее 50 дней/год; возраст 7-13 лет ( $9,5 \pm 1,81$  лет); клиническая (в том числе, фармакологическая) ремиссия заболевания на момент включения в исследование; подтвержденная сенсibilизация к пыльце сорных трав и клещу домашней пыли; 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; воспалительные заболевания другой локализации.

Все пациенты получали подкожный вариант АСИТ аллергеном клеща домашней пыли и пыльцы сорных трав. На 0, 7, 30, 90 дни лечения осуществлялся мониторинг уровня СОЭ, IL-4, IL-6, IL-8 и RANTES. Динамику показателей оценивали дифференцированно в группах с хорошим/отличным и удовлетворительным эффектом полного курса АСИТ (2 года).

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 «хорошая» – при сохранении эпизодических симптомов ПАР; как «удовлетворительная» – при сохранении симптомов ПАР, но менее выраженных, чем до лечения; как «неудовлетворительная» – при отсутствии изменений в состоянии больного или ухудшении.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программ «STATISTICA 6,0». Для количественной характеристики признака использовали медианное значение показателя с интерквартильным размахом (Me [Q2-Q3]). Для оценки достоверности различий между группами использовали критерии Уитни-Манна и Вилкоксона.

**Результаты и обсуждение:** анализ клинических симптомов ПАР после окончания полного курса АСИТ показал, что «хороший» или «отличный» эффект лечения был достигнут у 56,7% (17/30) детей (1 группа), а у 43,3% (13/30) он был квалифицирован как «удовлетворительный» (2 группа).

СОЭ в обеих группах исходно находились в пределах нормы и свидетельствовали об отсутствии воспалительного процесса, однако дети, имевшие впоследствии хороший/отличный результат лечения имели более

низкие значения показателя ( $5,2 \pm 1,61$  и  $7,8 \pm 1,03$ , соответственно). Последующая динамика показателя на протяжении 3 месяцев в первом случае отсутствовала, а во втором – снизилась до  $6,3 \pm 1,01$  ( $p < 0,05$ ) к 30 дню и до  $4,8 \pm 1,80$  ( $p < 0,05$  по отношению к предыдущему значению), достигнув сопоставимого уровня с пациентами 1 группы.

Как и СОЭ, концентрация раннего провоспалительного IL-6 исходно была сопоставимой между группами (Me 1,6 [0-3,15] пг/мл и Me 2,0 [1,45-2,85] пг/мл), однако снижение ( $p < 0,05$ ) до неопределяемого уровня в большинстве случаев было достигнуто у пациентов 1 группы к 7 дню наблюдения, а при менее выраженном впоследствии эффекте лечения снижение продолжалось на протяжении всего срока наблюдения (соответственно, Me 1,6 [1,1-1,6] пг/мл ( $p < 0,05$ ), Me 1,0 [0-1,2] пг/мл ( $p < 0,05$ ), Me 0 [0-0] пг/мл ( $p < 0,05$ ) на 7, 30 и 90 дни).

Вместе с тем, продукция позднего провоспалительного цитокина IL-8 имела противоположную направленность. Так, вне зависимости от результата лечения его сывороточный уровень достоверно увеличился в 1 группе с Me 1,48 [0-3,11] пг/мл до 3,9 [3,1-6,9] пг/мл ( $p < 0,05$ ) к 30 дню, а к 90 несколько снизился до Me 3,8 [3,1-6,9] пг/мл ( $p < 0,05$ ), но оставался достоверно более высоким, чем в начале исследования. В группе же детей с удовлетворительным эффектом лечения исходно сывороточный уровень IL-8 был сопоставимым с 1 группой (Me 0,0 [0,0-4,2] пг/мл), однако его нарастание, начавшееся с 7 суток (Me 2,0 [0,0-3] пг/мл ( $p < 0,05$ )), продолжалось и к 30 дню (Me 2,85 [0-3,5] пг/мл ( $p < 0,05$ )) и к 90 (Me 5,0 [3,6-7,0] пг/мл ( $p < 0,05$ )). Провоспалительная активность IL-8 определяется, в первую очередь, хемоаттрактивными свойствами в отношении лейкоцитов различных типов, но может действовать и как аутокринный фактор роста, промотирующий ангиогенез и пролиферативные процессы; участвует также в формировании болевого синдрома; может быть IL-4-независимым антагонистом IgE; IL-8 отменяет апоптогенное действие TNF- $\alpha$  [4].

RANTES (CCL5) принадлежит к семейству хемокинов, являющихся хемоаттрактантами для эозинофилов, Т-лимфоцитов, базофилов и играет активную роль в привлечении клеточных элементов в очаг аллергического воспаления [5]. В настоящем исследовании мы не выявили особенностей продукции цитокина на разных этапах лечения, которые ассоциировались бы с различной эффективностью лечения. В целом, определяемые значения RANTES исходно имели место у 60,0% (21/35) и их частота не изменялась на протяжении наблюдения ( $p > 0,05$ ). У пациентов с определяемым RANTES его динамика имела разнонаправленный характер и зависела от исходных значений. Так, при значениях  $< 10000$  пг/мл имело место повышение сыво-

роточного уровня RANTES с Me 2559 [1944-3541] пг/мл до 19872 [16215-38426] пг/мл, причем достоверное нарастание произошло только между 30 и 90 днем. Напротив, при значениях >10000 пг/мл уровень снижался с Me 30450 [95%ДИ 21225-70275] в исходе до Me 13997 [95%ДИ 4425-23569] пг/мл на 90 день; при этом достоверные изменения наблюдались как к 7 дню ( $p<0,05$ ), так и между 7 и 30 ( $p<0,05$ ). Можно предположить, что для поддержания противовоспалительной активности оптимальным уровнем RANTES в случае определяемых значений является в пределах 10000-20000 пг/мл. Различное участие RANTES в развитии и поддержании аллергического воспаления указывают несколько авторов. В целом, цитокин рассматривается как поддерживающий эозинофильную инфильтрацию дыхательных путей при астме, однако в то же время он может способствовать сдвигу фенотипа иммунного ответа от Th2- к Th1-варианту и усиливать продукцию Th1-зависимых цитокинов; имеются также данные о снижении выраженности бронхиальной гиперреактивности при увеличении продукции RANTES [5].

IL-4 и IL-13 играют основную роль в переключении синтеза иммуноглобулинов на класс IgE, экспрессии VCAM-1 на клетках эндотелия, а IL-4 также принимает участие в дифференцировке Th2-клеток [3]. В нашем исследовании уровень IL-4 у пациентов с хорошими результатами лечения исходно составлял Me 4,5 [0-15] пг/мл и снизился до Me 2,0 [0-6,1] пг/мл ( $p<0,05$ ) к 90 дню, в то время как дети, у которых результат оказался впоследствии удовлетворительным, в большинстве случаев имели неопределяемый уровень цитокина как в начале лечения, так и в конце третьего месяца терапии (Me 0,0 [0-0] пг/мл и Me 0,0 [0-3,4] пг/мл, соответственно).

Полученные результаты позволяют предположить, что на ранних этапах АСИТ ассоциируется с индукцией противовоспалительных механизмов. Сохранение/индукция провоспалительной активности в первые

недели лечения приводит к снижению эффективности терапии впоследствии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. – М.; 2018. [Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov. Allergicheskiy rinit. Klinicheskiye rekomendatsii. – М.; 2018. (In Russ.)].
2. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. – М.; 2013. [Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po provedeniyu allergen-spetsificheskoy immunoterapii. – М.; 2013. (In Russ.)].
3. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2017; 72: 1156-1173.
4. Белан ЭБ, Пахуридзе РФ, Смолова НВ, Андреева МВ. Уровень IL-8 в сыворотке крови как маркер течения воспалительного процесса у больных с гинекологической патологией. Цитокины и воспаление. 2011; (3): 55-60. [Belan EB, Pakhuridze RF, Smolova NV, Andreyeva MV. Uroven' IL-8 v syvorotke krovi kak marker techeniya vospalitel'nogo protsessa u bol'nykh s ginekologicheskoy patologiyey. Tsitokiny i vospaleniye. 2011; (3): 55-60. (In Russ.)].
5. Cavallari FE, Valera FCP, Gallego AG, Malinsky RR, Küpper DS, Milanezi C. Expression of RANTES, eotaxin-2, ICAM-1, LFA-1 and CCR-3 in chronic rhinosinusitis patients with nasal polyposis. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2012; 27: 645.