

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) виявлено вірогідне (порівняно з особами контрольної групи) збільшення рівня протизапального цитокіна інтерлейкіна-6, зниження рівня протизапального цитокіна інтерлейкіна-10, підвищення рівня С-реактивного білка плазми крові;

2. Дисбаланс системи цитокінів (ступінь збільшення секреції прозапального цитокіна інтерлейкіна-6 та зниження секреції протизапального цитокіна інтерлейкіна-10) та ступінь підвищення рівня С-реактивного білка залежали від вираження атеросклеротичних змін в артеріях нижніх кінцівок;

3. Активність хронічного запального процесу була більш виражена у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця та III стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського, ніж у хворих з хронічною ішемічною хворобою серця та II стадією атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок за класифікацією Покровського;

4. Наявність хронічного запалення у пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) потребує призначення комплексної медикаментозної терапії зазначеній категорії пацієнтів із обов'язковим використанням статинів (у цільових дозах), які мають як гіполіпідемічні, так і протизапальні ефекти.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Галактионов В.Г. Иммунология / В.Г. Галактионов. – М.: Академия, 2004. – 520с.

2. Павликова Е.П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология. – 2003. - № 8. – С. 68-71.

3. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) / В.Н. Титов // Клинич. лаб. диагностика. – 2003. – № 12. – С. 3-12.

4. Dinarello C. Proinflammatory cytokines / C. Dinarello // Chest. – 2000. - Vol. 118. - P. 503 – 508.

5. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P.M. Rid-

ker, M. Cushman, M.J. Stampfer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 973-979.

6. Kroop I. Levels of C-reactive protein as a measure of acute myocardial infarction / I. Kroop, N. Shackman // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1954. – Vol. 86. – P. 95-97.

7. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study / L.H. Kuller, R.P. Tracy, J. Shaten [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 1996. – Vol. 144. – P. 537-547.

8. Ridker P.M. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke / P.M. Ridker // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1 – 3.

9. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease // Ann. Intern. Med. – 1998. - Vol. 128. – P. 127 – 137.



УДК 616-022.854.2:612.017-08:615.37

Є.М. Дитятковська

ВПЛИВ АСИТ ПИЛКОВИМИ АЛЕРГЕНАМИ НА СТАН Т- КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ

Міський алергологічний Центр (міська клінічна лікарня № 7)
м. Дніпропетровськ

Ключові слова: поліноз, АСИТ, Т-лімфоцити

Key words: pollinosis, ASIT, T-lymphocytes

Резюме. В статті представлені результати дослідження впливу різного количества курсов предсезонной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) на динамику основных субпопуляций Т-лимфоцитов в сыворотке крови (CD4+, CD8+, CD4/CD8) у 90 больных поллинозом в возрасте от 18 до 55 лет. Установлено, что положительная динамика продукции всех изученных показателей отмечается, начиная с третьего курса АСИТ, что свидетельствует об устойчивой тенденции к переключению иммунного ответа с Т-хелперов 2 типа на Т-хелперы 1 типа.

Summary. *In the article the results of studies of influence of different number of courses of pre-season allergen-specific immunotherapy (ASIT) on dynamics of main sub-populations of T-lymphocytes in blood serum (CD4+, CD8+, CD4/CD8) in 90 patients with pollinosis aged from 18 to 55 years are presented. Positive dynamics of production of all investigated indices is noted to begin with the third ASIT course; this is an evidence of a stable tendency to immune response switchover from T-helpers of the 2nd type to T-helpers of the 1st type.*

У наш час експериментально і клінічно доведено, що алергічний стан – імунозалежне захворювання, в патогенезі якого особливе значення мають порушення як клітинної, так і гуморальної ланки імунної системи. Головну роль в імунних реакціях відіграють лімфоцити, які за допомогою клітинних рецепторів розпізнають антигени. Тому їх називають антиген-реактивними або імунокомпетентними клітинами. Різноманіття функцій, які виконують Т-лімфоцити в межах реалізації імунної відповіді організму, пов'язане з існуванням різних субпопуляцій Т-лімфоцитів, «запрограмованих» на виконання конкретної функції при формуванні імунних реакцій.

Серед Т-лімфоцитів прийнято розрізняти регуляторні (Th) й ефекторні клітини, зокрема Т-цитотоксичні (CtI). Ймовірно, функціональна заданість у Т-лімфоцитів відсутня, і ті ж самі клітини досить швидко можуть змінюватися фенотипічно і трансформуватися в Т-клітини з іншими функціями. Регуляторні Т-лімфоцити забезпечують регуляцію антиген-специфічної відповіді, а також регуляцію функціональної активності імунної системи в цілому. Ці клітини, продукуючи безліч цитокінів, значною мірою відповідають за взаємодію з іншими системами організму. Наявність у лімфоїдній системі величезної кількості клонів Т-лімфоцитів дозволяє кожному індивідууму відповідати Т-клітинною імунною відповіддю на 10^7 - 10^8 різних антигенних детермінант. У процесі розпізнавання Т-клітинами антигену за допомогою TCR-CD3 комплексу білків залучаються також інші мембранні білки клітини, що одержали позначення CD4 і CD8. У зрілих Т-клітин експресія цих білків – альтернативна, і клітини здебільшого є або CD4+ CD8-, або CD4- CD8+. CD4 -білки виявляються у хелперних регуляторних Т-лімфоцитах, CD8- білки – у Т-супресорних і Т-цитотоксичних лімфоцитах. CD4 - білок на мембрані Т- хелперних лімфоцитів сприяє пізнаванню антиген-рецептором лімфоцитів антигену в комплексі з білками 2 класу головного комплексу гістосумісності (HLA). Такі комплекси вбудовуються в мембрану допоміжних клітин і, маючи високу імуноність, представляють

CD4- лімфоцити. CD8 - комплекс забезпечує взаємодію антиген-специфічного рецептора Т-лімфоцитів з антигеном на поверхні якої-небудь соматичної клітини в асоціації з білками HLA 1 класу.

Таким чином, в антигенній активації CD4+ і CD8+ субпопуляцій Т-лімфоцитів беруть участь різні клітини організму. Показано, що взаємодія CD4+ або CD8+ на поверхні Т-лімфоцитів сприяє проведенню сигналу від цих рецепторів до ядра для активації Т-клітини, яка виявляється продукцією і секрецією цитокінів, підсилюючих процеси проліферації і диференціювання самих Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів і макрофагів.

Відомо, що патогенетичним методом лікування полінозу є алерген-специфічна імунотерапія пилковими алергенами (АСІТ), що діє на всі ланки алергічного запалення, перемикаючи Т-хелперну відповідь 2 типу на 1 тип (Th2 на Th1). Проте дотепер механізми перебудови Т-клітинної ланки вивчено недостатньо.

Все вищевикладене дозволяє визначити значущість дослідження вмісту CD4+ і CD8+ у сироватці крові хворих на поліноз у динаміці АСІТ, що й стало метою цього дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилось серед 90 хворих на поліноз, віком від 18 до 55 років, середній вік ($M \pm s$) становив $35,6 \pm 10,9$ року. Серед обстежених було 37 (41,1%) чоловіків і 53 (58,9%) жінки. Клінічними проявами полінозу в абсолютної більшості пацієнтів на початку дослідження були сезонний алергічний риніт (97,8% пацієнтів) і кон'юнктивіт (95,6%), переважно у поєднаній формі ринокон'юнктивіту (95,6%).

У роботі використані клініко-імунологічні та алергологічні методи дослідження, що проводились до і після лікування АСІТ в період ремісії полінозу.

У всіх хворих була виявлена сенсibilізація до алергенів полину, амброзії, лободи, кукурудзи, циклахени, соняшника за допомогою прік-тестів з відповідними алергенами виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна).

Всім пацієнтам була проведена передсезонна АСІТ причинно-значущими алергенами методом підшкірних ін'єкцій за експрес – схемою або

сублінгвальним методом у вигляді драже. Для ін'єкцій використовували водно-сольові розчини алергенів (в 1 мл розчину – 10000 PNU алергену), виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). 43 (47,8%) хворих одержали один курс, 16 (17,8%) – два курси, 12 (13,3%) – три курси, 19 (21,1%) пацієнтів – п'ять курсів АСІТ. Всі виділені за кратністю курсів АСІТ підгрупи були порівняними за віком ($p>0,10$ при всіх порівняннях) і статтю ($p>0,20$) пацієнтів.

Імунологічне дослідження включало визначення субпопуляційного складу лімфоцитів у сироватці крові (CD3+, CD4+, CD8+) методом непрямой реакції імуофлюоресценції з моноклональними антитілами.

Обробка отриманих даних проводилась з використанням пакету програм Statistica v6.1® (Statsoft Inc., США). У таблицях, тексті і рисунку наведені статистичні характеристики: кількість спостережень (n), середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (s), медіана (Me), 95% довірчий інтервал (95% ДІ), відносні показники (%), рівень статистичної значущості (p). Пере-

вірка відповідності розподілу показників, що вивчалися, нормальному закону за критерієм Колмогорова-Смирнова показала наявність відмінностей в окремих групах і на окремих етапах дослідження, причому в більшості випадків (близько 70%) гіпотеза про нормальний закон розподілу не відхилялася ($p>0,05$). З урахуванням цього, при порівняннях використовували параметричні (критерій Стьюдента) і непараметричні методи (критерії Дункана і Вілкоксона) оцінки вірогідності відмінностей. Порівняння відносних показників проводилось за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу стану клітинного імунітету у хворих на поліноз, як перед, так і в динаміці АСІТ, свідчать про знижений рівень відносної кількості Т-лімфоцитів (CD3+). Середнє значення показника до початку АСІТ знаходилось на нижній межі референтного інтервалу регіональної норми (40-60%) – $40,2\pm 1,01\%$, а після терапії знизилось до $39,6\pm 1,17\%$ ($p>0,30$) (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів у сироватці крові хворих на поліноз під впливом АСІТ (n=90)

Показник	Референтні інтервали	M±s (Me)		p за критерієм	
		До АСІТ	Після АСІТ	Стьюдента	Вілкоксона
CD3+, %	40-60%	40,2±9,51 (39,0)	39,6±11,11 (38,0)	p=0,687	p=0,305
CD4+, %	30-40%	26,2±7,21 (25,0)	22,1±6,40 (22,0)	p<0,001	p<0,001
CD8+, %	15-20%	13,1±4,85 (12,0)	13,2±5,26 (13,0)	p=0,906	p=0,749
IPI (ум. од.)	0,9-2,39	2,22±0,85 (2,0)	2,06±1,24 (1,72)	p=0,367	p=0,160

Спостерігалось вірогідне ($p<0,001$) зниження відносного вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів, що експресують CD4+ і CD8+ рецептори, порівняно з регіональними нормами. У динаміці лікування АСІТ середній вміст CD4+ зменшився на 15,6% ($p<0,001$), CD8+ практично не змінився ($p>0,70$). При цьому співвідношення CD4+/CD8+ (імуnoreгуляторний індекс – IPI) на початку дослідження відповідало верхній межі референтного інтервалу ($p=0,057$), а після АСІТ дещо знизилось ($p>0,10$), переважно за рахунок зниження хелперної функції Т-лімфоцитів (CD4+).

Вірогідних розбіжностей між вихідними рівнями показників CD3+ і CD4+ залежно від

кількості курсів не було ($p>0,30$ при всіх множинних порівняннях груп за дисперсійним аналізом ANOVA і Крускала-Уолліса). Відносна кількість Т-супресорів (CD8+) до початку дослідження була вірогідно зниженою, а IPI – підвищеним у пацієнтів, яким проводилось три і більше курсів АСІТ ($p<0,05-0,001$ порівняно з групами з меншою кількістю курсів за критерієм Дункана).

Аналіз впливу різних за кількістю курсів АСІТ на динаміку вищезазначених показників у хворих на поліноз дозволив установити такі закономірності (табл. 2-5).

Як видно з табл. 2, після першого курсу АСІТ відзначаються як загальні тенденції, характерні для всієї групи хворих на поліноз в цілому, так й особливості змін рівнів основних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Зокрема, майже всі показники, що вивчаються, знаходяться в межах умовної норми

(крім CD4+); під впливом АСІТ відносна кількість CD3+ не змінюється ($p>0,60$), а середнє значення CD4+ вірогідно зменшується ($p<0,05$). Проте відбувається вірогідне зниження кількості CD8+ клітин ($p<0,05$) і відповідне збільшення ІРІ ($p>0,30$).

Таблиця 2

Динаміка субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих на поліноз під впливом першого курсу АСІТ (n=43)

Показник	M±s (Me)		p за критерієм	
	До АСІТ	Після АСІТ	Ст'юдента	Вілкоксона
CD3+, %	41,9±10,33 (40,0)	43,0±12,33 (40,0)	p=0,625	p=0,995
CD4+, %	27,4±7,77 (28,0)	23,8±6,55 (24,0)	p=0,014	p=0,009
CD8+, %	15,1±4,62 (14,0)	13,3±5,23 (12,0)	p=0,049	p=0,049
ІРІ (ум. од.)	1,93±0,60 (2,00)	2,13±1,16 (1,78)	p=0,318	p=0,600

Таблиця 3 відбиває динаміку відносної кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів після двох курсів АСІТ, аналізуючи яку слід відзначити, що практично всі показники (крім ІРІ) на початку дослідження були зниженими порівняно з регіональною нормою. У динаміці спостереження відбувалось подальше їх зниження, але статистично значущими були лише зміни CD8+ клітин ($p<0,05$). У результаті цього величина співвідношення популяцій Т-лімфоцитів зрушилась вправо – з $2,00\pm0,70$ до $2,74\pm1,54$ ум.од.

Найкраща динаміка показників Т-лімфоцитарного комплексу наголошувалася після трьох курсів АСІТ. Як видно з таблиці 4, незважаючи на суттєво знижені вихідні значення відносної кількості CD4+ і CD8+ клітин і підвищення ІРІ, під впливом АСІТ відбулося вірогідне зниження вмісту CD4+ ($p<0,01$), збільшення відносної кількості Т-регуляторних клітин (CD8+) ($p<0,05$) і нормалізація їх співвідношення ($p<0,05$).

Таблиця 3

Динаміка субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих на поліноз під впливом двох курсів АСІТ (n=16)

Показник	M±s (Me)		p за критерієм	
	До АСІТ	Після АСІТ	Ст'юдента	Вілкоксона
CD3+, %	37,4±10,05 (34,5)	35,5±9,30 (34,0)	p=0,516	p=0,918
CD4+, %	24,5±7,33 (23,5)	22,1±6,35 (22,5)	p=0,255	p=0,379
CD8+, %	13,4±5,69 (11,5)	9,5±3,93 (8,5)	p=0,039	p=0,031
ІРІ (ум. од.)	2,00±0,70 (1,90)	2,74±1,54 (2,38)	p=0,114	p=0,013

Такі ж самі закономірності відзначались і після п'ятикратного застосування передсезонної АСІТ пиловими алергенами у хворих на поліноз, що дозволило стабілізувати баланс основних субпопуляцій Т-лімфоцитів (табл. 5). Зокрема, відзначено вірогідне збільшення відносної

кількості CD8+ клітин (в 1,4 разу; $p<0,01$) на тлі зменшення кількості CD4+ (в 1,2 разу; $p<0,05$) і відповідної нормалізації імунної відповіді – зменшення ІРІ в 1,6 разу ($p<0,01$) до $1,54 \pm 0,81$ ум. од.

Таблиця 4

**Динаміка субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих на поліноз
під впливом трьох курсів АСІТ (n=12)**

Показник	M±s (Me)		p за критерієм	
	До АСІТ	Після АСІТ	Стьюдента	Вілкоксона
CD3+, %	40,7±9,75 (38,5)	36,7±9,16 (34,0)	p=0,378	p=0,272
CD4+, %	27,9±7,40 (26,5)	20,1±6,36 (20,0)	p=0,002	p=0,008
CD8+, %	9,5±2,15 (10,0)	15,9±6,80 (18,0)	p=0,017	p=0,019
ІРІ (ум. од.)	3,07±1,00 (3,13)	1,71±1,33 (1,22)	p=0,033	p=0,041

Аналізуючи все вищевикладене, слід відзначити, що стан Т-клітинної ланки імунітету у хворих на поліноз залежить від кратності курсів АСІТ. Під впливом АСІТ відбувається процес перемикання імунної відповіді з Th2 на Th1-клітини, які входять до CD4+ субпопуляції Т-лімфоцитів. Цей процес набуває сталості лише починаючи з третього курсу АСІТ, про що

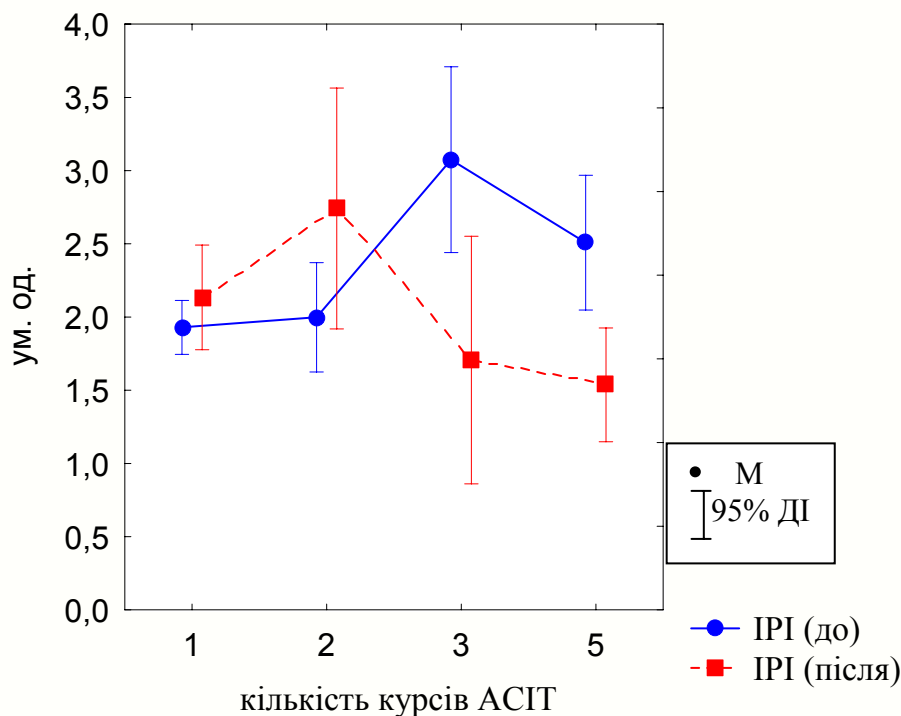
свідчить активізація Т-регуляторних клітин, що пригнічують імунну відповідь і регулюють клітинну проліферацію, та нормалізація співвідношення імунорегуляторних субпопуляцій (рис. 1).

Ці дані ствердно свідчать про позитивний вплив АСІТ на Т-лімфоцитарний профіль хворих на поліноз і перемикання відповіді з Th2 на Th1-клітини.

Таблиця 5

**Динаміка субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих на поліноз
під впливом п'яти курсів АСІТ (n=19)**

Показник	M±s (Me)		p за критерієм	
	До АСІТ	Після АСІТ	Стьюдента	Вілкоксона
CD3+, %	38,4±6,20 (40,0)	37,3±8,84 (38,0)	p=0,634	p=0,398
CD4+, %	23,9±4,94 (22,0)	19,8±5,38 (20,0)	p=0,013	p=0,011
CD8+, %	10,5±3,29 (10,0)	14,3±3,65 (14,0)	p=0,004	p=0,008
ІРІ (ум. од.)	2,51±0,95 (2,33)	1,54±0,81 (1,38)	p=0,004	p=0,008



Динаміка середніх рівнів імунорегуляторного індексу у хворих на поліноз під впливом різних за кількістю курсів АСИТ

ВИСНОВКИ

1. У хворих на поліноз спостерігаються суттєво знижені вихідні значення кількості CD4+CD8+ і підвищення IPI.
2. Під впливом АСИТ відбулося вірогідне зниження вмісту CD4+ ($p < 0,01$), збільшення кількості Т-регуляторних клітин CD8+ ($p < 0,05$) і нормалізація їх співвідношення.
3. Найкраща динаміка показників Т-лімфо-

цитарного комплексу наголошується після трьох курсів АСИТ.

4. Після п'ятикратного застосування передсезонної АСИТ пилковими алергенами у хворих на поліноз баланс основних субпопуляцій Т-лімфоцитів вдалося стабілізувати.

5. Стан клітинної ланки імунітету у хворих на поліноз залежить від кількості проведених курсів АСИТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Астафьева Н.Г. Поллиноз - пыльцевая аллергия / Н.Г. Астафьева, Л.А. Горячкина // Аллергология. – 1998. – №2. – С. 34-40.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К.: ООО «Полиграфия Плюс», 2006. – 482с.
3. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – 432с.
4. Частная аллергология. Т.2. / под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб: Юрмедиздат, 2001. – 464с.
5. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis / M. Bonay, C. Neukirch, M. Grandsaique [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61, 1. – P.111-118.
6. Classification and managements of allergic rhinitis patients in general practice during pollen season / H. Van Hoecke, N. Vastesaegeer, L. Dewulf [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – P. 705-711.

