

УДК 615.37;616.248-085

© Л. К. Знаменская, 2010.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИТ АЛЛЕРГЕНАМИ У БОЛЬНЫХ СЕЗОННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Л. К. Знаменская

Кафедра внутренней медицины №2 (заведующий кафедрой – профессор В.А. Белоглазов), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

CLINICAL EFFICACY OF SIT AT PATIENTS WITH SEASONAL BRONCHIAL ASTHMA

L. K. Znamenska

SUMMARY

98 patients with bronchial asthma (I-II step) were randomized into 3 clinical group. 1st group – 25 patients with BA got standard's therapy, 2nd group – 49 patients got specific immunotherapy with allergen, 3rd group – 24 patient with BA who obtained allergens SIT and simultaneous probiotics. Treatment with SIT lead to control of BA in 79.6% patients. Simultaneous usage of probiotics in SIT patients with BA lead to increase clinical effectiveness of SIT on 12.1%.

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СИТ АЛЕРГЕНАМИ У ХВОРИХ НА СЕЗОНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Л. К. Знаменська

РЕЗЮМЕ

98 хворих на бронхіальну астму I і II ступеня було рандомізовано на 3 клінічні групи. В 1 групу увійшли 25 хворих, які отримали стандартну терапію, в 2 групу – 49 хворих, які отримали специфічну імунотерапію алергенами СИТ, в 3 групу – 24 хворих, які поряд з СИТ отримали курс лікування пробіотиками. Було вивчено клінічну ефективність СИТ та вплив сінгультантних курсів пробіотичної терапії. Доведено, що СИТ призводить до збереження повного контролю у 79,6% хворих в період цвітіння причинного алергену, поєднане використання пробіотиків з СИТ підвищує її клінічну ефективність на 12,1%.

Ключевые слова: бронхиальная астма, СИТ, пробиотики.

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (РПКИ), показали, что подкожная СИТ индуцирует развитие длительной ремиссии при БА [1]. В противоположность симптоматической терапии с использованием фармпрепаратов, СИТ может предотвратить начало новой сенсибилизации и обладает свойством модификации течения аллергического заболевания [2, 3], уменьшения прогрессирования АР и БА [4].

Несмотря на достаточно высокую эффективность применения СИТ при лечении больных БА и строгими требованиями отбора больных для лечения этим методом специалистом-аллергологом, в 30% случаев лечение оказывается малоэффективны [5]. Одной из причин неэффективности СИТ является недостаточность образования аллерген-специфических Т-рег клеток, которые подавляют пролиферацию клеток Th-2 типа и цитокиновый ответ на важные антигены [6, 7, 8], недостаточность синтеза блокирующих антител (IgG1, IgG2, IgG4 и IgA) и формирования Th0/

Th1-типа цитокинового баланса [9]. Кроме известных факторов окружающей среды, микрофлора кишечника также претендует на роль эндогенного регулятора баланса между Т-хелперами 1 и Т-хелперами 2 типов. Воздействие кишечной микрофлоры на мукозальный иммунитет в раннем детстве приводит к изменению баланса Th1/Th2 в сторону иммунного ответа по Th1 типу [10, 11]. Проведено лишь два рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения пробиотиков в лечении БА [12, 13].

Работ по изучении роли пробиотиков как адьювантной терапии при СИТ у больных БА не проводилось. Вместе с тем, вышеописанные эффекты пробиотиков способны потенцировать влияние СИТ на модификацию аллерген-специфического Т-лимфоцитарного ответа, что является, как известно, решающим фактором в снижении синтеза антител IgE и концентрации активированных воспалительных клеток в слизистой оболочке дыхательного тракта. По-

этому изучение симультантного назначения пробиотиков при СИТ у больных БА соответствует основным целям научных исследований СИТ при бронхиальной астме в XXI веке, которые должны решить такие проблемы как повышение ее эффективности и безопасности, умение научно прогнозировать клинический ответ на СИТ.

Связи с этим целью нашей работы стало изучение эффективности СИТ аллергенами у больных БА и влияние на нее симультантных курсов пробиотической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включено 98 больных с бронхиальной астмой находившиеся на обследовании и лечении в аллергологическом кабинете Отделенческой клинической больницы станции Симферополь. Критериями включения в исследование были: бронхиальная астма I и II степени, сезонная; отсутствие обострения астмы в течение 8 недель, предшествующих включению в исследование; наличие дисбактериоза кишечника II-III степени; ограниченный спектр причинно-значимых аллергенов (не более 4); положительные кожные аллерготесты с пыльцевыми аллергенами; начальный титр разведения аллергена, определенный методом алергометрического титрования, $1:10^{-8}$; отсутствие предшествующих курсов СИТ.

Диагностика бронхиальной астмы осуществлялась на основании критериев приказа Минздрава Украины 19.03.2007 №128.

В комплекс обследования больных включены: сбор аллергологического анамнеза, физикальное обследование, проведение кожных аллергопроб скарификационным методом или prick-тестом, спирометрия, лабораторные методы исследования. Спирометрия проводилась прибором «Flow Screen» (Viasys Healthcare GmbH), серийный номер 38210212, с использованием критериев ATS/ERS 2005.

Для определения должных величин использовались данные Crapo R.O. [14].

Кожные аллергопробы и СИТ проводились водно-солевыми экстрактами бытовых и пыльцевых аллергенов производства Винницкого предприятия «Имунолог», которые содержат в 1мл 10000 PNU. Методика выполнения скарификационных и prick-тестов и оценка результатов проводилась согласно инструкции.

Все больные были методом простой рандомизации разделены на 3 клинические группы в соотношении 1:2:1.

В 1 группу вошли 25 больных БА, которым проводилась только стандартную терапию согласно ступенчатой схеме лечения БА (контрольная группа).

2 группа - 49 пациентов с БА, которым проводилась СИТ; в ходе исследования в зависимости от эффективности СИТ 1 группа была разделена на 1А подгруппу – 39 человек (респондеров на СИТ – позитивным ответом на СИТ – средний суммарный

балл в периоде поллинииции причинно-значимого аллергена по опроснику ACQ Elizabeth F. Juniper, 1999 0,75 и ниже) и 1Б подгруппу – 10 человек (нонреспондеров на СИТ - средний суммарный балл в периоде поллинииции причинно-значимого аллергена по опроснику ACQ Elizabeth F. Juniper, 1999 выше 0,75).

3 группа - 24 пациента с БА, получавших СИТ с курсами пробиотической терапии.

Назначение пробиотиков проводилось в 3 этапа.

I этап – препарат Энтерол 250 с прямым антагонистическим эффектом в отношении патогенных и условнопатогенных микроорганизмов по 2 капсулы 2 раза в день – 14 дней.

II этап Хилак форте – по 40 капель 3 раза в день 14 дней. Препарат регулирующий равновесие кишечной микрофлоры, нормализующий ее состав. Молочная кислота и продукты обмена микробов-антагонистов способствуют поддержанию стерильности желудка и верхних отделов тонкого кишечника

III этап Линекс по 2 капсулы 3 раза в день 1 месяц (лактобактерии и бифидобактерии)

IV этап – Йогурт «Institut Rosell Inc.» - по 1 капсуле 1 раз в день 1 мес.

Эффективность СИТ оценивали по опроснику ACQ (Elizabeth Juniper et al., 1999) и проводили дважды: 1. – до начала СИТ. 2 – на пике поллинииции причинно-значимого аллергена. Разрешение на использование опросников ACQ Elizabeth Juniper, инструкции по использованию и анкеты ACQ были получены по почте от персонального ассистента Elizabeth Juniper – Lilly Styles. Опросник ACQ включает 7 пунктов, 6 из которых касаются выраженности наиболее важных симптомов (ночные симптомы/пробуждения, дневные симптомы астмы, ограничение ежедневной активности, одышки, хрипов), использования препаратов неотложной помощи и 7 пункт – оценка функции внешнего дыхания - ОФВ1. Оценка выраженности симптомов происходит по визуальной-аналоговой бальной шкале от 0 баллов (симптом отсутствует) до 6 баллов – максимально выраженный симптом. Верхней границей контролируемой астмы считали средний балл – 0,75, что согласно рекомендациям Elizabeth Juniper означает, что 85% вероятности того, что астма хорошо контролируется. Средний балл 1,50 – 88% вероятности, что БА частично или не контролируемая.

Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «MedStat» (серийный №MS0011) ДНПП ТОВ «Альфа», г.Донецк.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены данные распределения больных в клинических группах по гендерному признаку, возрасту, степени тяжести БА,

продолжительности заболевания.

Таблица 1

Клинические характеристики клинических групп наблюдения

Параметры распределения	Группы пациентов			
	1 группа	2 группа	3 группа	Всего
По гендерному признаку				
Мужской	11 чел. (44,0%)	23 чел. (46,9%)	12 чел. (50,0%)	46 чел.
Женский	14 чел. (56,0%)	26 чел. (53,1%)	12 чел. (50,0%)	52 чел.
По возрасту				
18 – 25 лет	1 чел (4,0%)	18 чел (36,7%)	3 чел (12,5%)	22 чел
26 – 39 лет	13 чел (52,0%)	22 чел(44,9%)	13 чел (54,2%)	48 чел
40 – 50 лет	11 чел (44,0%)	9 чел (18,4%)	8 чел (33,3%)	28 чел
По степени тяжести астмы				
БА 1 степень	20 чел (80,0%)	35 чел (71,4%)	16 чел (66,7%)	71 чел
БА 2 степень	5 чел (20,0%)	14 чел (28,6%)	8 чел (33,3%)	27 чел
По длительности заболевания				
До 2 лет	9 чел (36,0%)	9 чел (18,4%)	7 чел (29,2%)	25 чел
3-4 года	10 чел (40,0%)	27 чел (55,1%)	11 чел (45,8%)	48 чел
5-6 лет	5 чел (20,0%)	13 чел (26,5%)	5 чел (20,8%)	23 чел
Более 6 лет	1 чел (4,0%)	0	1 чел (4,2%)	2 чел

Как видно из таблицы, в 1 и во 2 клинических группах преобладали лица женского пола соответственно 14 чел. (56,0%) и 26 чел. (53,1%), в 3 группе гендерное распределение было поровну – по 50%. В таблице 1 представлены данные о возрастном диапазоне в клинических группах.

Таблица 2

Распределение больных клинических групп по сенсibilизации к причинно-значимому аллергену (позитивная проба (%))

Аллерген	Группы пациентов			
	1 группа	2 группа	3 группа	Всего
Амброзия	15 (60,0%)	33 (67,3%)	21 (87,5%)	69 чел. (70,4%)
Полынь	12 (48,0%)	18 (36,7%)	8 (33,3%)	38 чел. (38,8%)
Луговые травы	6 (24,0%)	10 (20,4%)	2 (8,3%)	18 чел. (18,4%)
Подсолнечник	5 (20,0%)	5 (10,2%)	2 (8,3)	12 чел. (12,2%)
Злаки	1 (4,0%)	3 (6,1%)	1 (4,2%)	5 чел. (5,1%)
Лебеда		2 (4,1%)	7 (29,2%)	9 чел. (9,2%).

Из данных таблицы видно, что во всех клинических группах преобладали больные в возрастном диапазоне от 26 – 39 лет – от 44,9% до 54,2%. Из данных представленных в таблице следует, что во всех клинических группах существенно преобладали больные с интермиттирующей БА: от 20 чел (80,0%) в 1 группе до 16 чел (66,7%) в 3 группе.

Данные представленные в таблице 1 свидетельствуют о том, что большинство больных во всех клинических группах имели длительность заболевания в диапазоне 3-4 лет. В таблице 2 представлены данные о спектре причинно-значимых

аллергенов в клинических группах. Из таблицы видно, что ведущим причинно-значимым аллергеном во всех клинических группах был аллерген амброзии: в 1 группе - 15 (60,0%), во 2 группе - 33 (67,3%), в 3 группе - 21 (87,5%), на 2 месте – аллерген полыни, на третьем месте – луговых трав в 1 и во 2 клинической группе, а в 3 – аллерген лебеды. У всех больных в периоде поллинии причинно-значимого аллергена наблюдались симптомы рино-конъюнктивита.

В таблице 3 представлены данные опросника по контролю астмы (Elizabeth F. Juniper, 1999) у больных БА.

Таблица 3

Влияние СИТ аллергенами на уровень контроля БА по ACQ ((Elizabeth F. Juniper, 1999).

Стат. показатель	1 группа БА контрольная		2 группа БА СИТ		3 группа БА СИТ+пробиотики	
	1 этап	2 этап	1 этап	2 этап	1 этап	2 этап
Me ± m	0,28 ± 0,14	2,0 ± 1,42 P ₁ < 0,01	0,28 ± 0,02 P ₁₋₂ =0,290	0,42 ± 0,12 P ₁ < 0,01 P ₁₋₂ < 0,01	0,213 ± 0,03 P ₂₋₃ =0,277	0,28 ± 0,15 P ₁ < 0,01 [^] P ₂₋₃ < 0,01 [∇]

Примечание: [^] - T критерий Вилкоксона, C - W-критерий Вилкоксона для двух независимых выборок, P₁ - достоверность различий до и после СИТ в одной группе больных БА ; P₁₋₂ - межгрупповая достоверность между соответствующими показателями 1 и 2 группы;

Как следует из данных представленных в таблице 3 у всех больных БА до периода цветения причинно значимого аллергена контроль астмы трактовался как хороший, медиана суммы баллов составляла от 0,213 до 0,28, что согласно данным интерпретации данных опросников означает, что практически во всех случаях астма являлась хорошо контролируемой. Статистически значимых различий между клиническими группами 1, 2 и 3 не выявлено.

В периоде поллинии причинно значимого аллергена в первой клинической группе медиана суммы баллов возрастает до 2,0 ± 1,42 (ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, критерий Данна, p₁ < 0,01). Оценка субъективных и объективных симптомов астмы свидетельствует о том, что у большинство больных в 1 клинической группе контроль астмы перестал быть адекватным.

Медиана суммы баллов несколько возрастает и во 2 группе больных получивших СИТ - до 0,42 ± 0,12 (p₁ < 0,01), при этом не пересекается границу в 0,75. Это означает, что у 85% больных астма является хорошо контролируемой и в периоде поллинии причинно-значимого аллергена.

На этом этапе, изучаемый показатель во 2 группе больных БА статистически значимо ниже, чем у больных 1 группы (p < 0,01). В 3 группе динамики показателя ACQ не выявлено (p > 0,05). Вероятно, это связано с тем, что во 2 группе из 49 больных БА у 10 (20,4%) в периоде поллинии медиана суммы

баллов ACQ выше границы 0,75 хорошего контроля астмы, в то время как при симультантном назначении пробиотиков из 24 больных лишь у 2 (8,3%) медиана суммы баллов в этот период обследования составляла 1,85 и 2,85 соответственно, что трактовалось нами как нон-респонеры на СИТ. Таким образом, ответ на СИТ терапию во 2 группе зарегистрирован у 39 больных (79,6% - респондеров на СИТ), а в 3 группе – у 22 больных (91,7% респондеров на СИТ). В таблице 4 представлены данные о медиане суммы баллов по опросникам ACQ у респондеров и норреспондеров на СИТ во 2 клинической группе.

Как следует из данных представленных в таблице 4, у всех больных БА, до начала СИТ (1 этап) БА была хорошо контролируемой, медиана суммы баллов по ACQ составляла в 2 А группе - 0,28 ± 0,03, во 2 Б группе - 0,14 ± 0,04. Следует отметить, что на 1 этапе показатель по ACQ в группе норреспондеров на СИТ был статистически ниже, чем в группе респондеров (W-критерий Вилкоксона для двух независимых выборок - центральные тенденции отличаются на уровне значимости p=0,031).

На 2 этапе исследования, в периоде поллинии причинно значимого аллергена, в группе респондеров на СИТ медиана суммы баллов по ACQ составляла - 0,28 ± 0,02 (T-критерий Вилкоксона для двух связанных выборок Выявлено отличие на уровне значимости p < 0,001). Таким образом, все больные с позитивным ответом на терапию в периоде

поллинии причинно-значимого аллергена имеют хороший контроль астмы. В противоположность этому у больных 2 Б группы медиана баллов ACQ возрастает до $1,85 \pm 0,2$, что существенно выше данного

показателя вне сезона поллинии и соответствующего показателя группы респондеров ($p < 0,01$ в обоих случаях) и означает, что БА в периоде поллинии не имеет адекватного контроля.

Таблица 4

Оценка уровня контроля БА у респондеров и нереспондеров на СИТ по ACQ (Elizabeth F. Juniper, 1999).

Группа	К-во исследований	Медиана суммы баллов	Первый квартиль, Q_I	Третий квартиль, Q_{III}
		$Me \pm m$ Статистический показатель (p)		
Респондеры на СИТ БА (1 этап)	39	$0,28 \pm 0,03$	0,14	0,28
Респондеры на СИТ (2 этап)	39	$0,28 \pm 0,02$ $P_1 < 0,001^{\wedge}$	0,3	0,42
Нереспондеры на СИТ (1 этап)	10	$0,14 \pm 0,04^*$	0,1	0,14
Нереспондеры на СИТ (2 этап)	10	$1,85 \pm 0,2^*$ $P_1 < 0,01$	1,3	2,42

Примечание: P_1 - достоверность различий до и после СИТ в одной группе больных БА ; * - межгрупповая достоверность между соответствующими показателями, \wedge - Т-критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Симультантное с СИТ аллергенами применение пробиотиков, как показали наши исследования, способно привести к повышению эффективности лечения больных БА за счет, вероятно, девиации иммунного ответа на аллерген в направлении Т-хелперов 1 типа в условиях существенного уменьшения воздействия ЭТ на иммунную систему желудочно-кишечного тракта (GALT).

ВЫВОДЫ

1. Проведение СИТ аллергенами у больных с сезонной БА приводит к сохранению хорошего контроля астмы у 79,6% больных в периоде поллинии причинно-значимого аллергена

2. Установлено, что назначение с СИТ рекомендованной комбинации пробиотиков влияет на клиническое течение БА в периоде поллинии причинно значимого аллергена у 91,7% больных.

3. Симультантное применение пробиотиков повышает эффективность СИТ аллергенами у больных БА на 12,1%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Durham S.R., Walker S.M., Varga E.M. et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.341 – P.468-75.

2. Pajno G.B., Barberio G., De Luca F. et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy: a six-year follow-up study // *Clin. Exp. Allergy.* – 2001. Vol.31. – P.1392-7.

3. Purello-D'Ambrosio F., Gangemi S., Merendino R.A. , et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not: a retrospective study // *Clin. Exp. Allergy.* – 2001. – Vol.31. – P.1295-302.

4. Moller C., Dreborg S., Ferdousi H.A. et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol.109. – P.251-6.

5. Хутуева С.Х., Федосеева В.Н. Аллерген-специфическая терапия бронхиальной астмы. - 2000.- М., Экон. - 250с.

6. Akdis CA, Akdis M, Blesken T, Wymann D, Alkan SS, Muller U, et al. Epitope specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 in vitro. // *J Clin Invest.* – 1996. – Vol. 98. – P.1676-83.

7. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of IL-10 in specific immunotherapy. // *J Clin Invest.* – 1998. – Vol.102. – P.98-106.

8. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF- β cooperate in regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy // *Eur J Immunol.* - 2003. – Vol. – 33. – P. 1205-1214.

9. Akdis CA, Blaser K. Bypassing IgE and targeting T cells for specific immunotherapy of allergy. // *Trends Immunol.* – 2001. – Vol.22. – P. 175-8.

10. Ouwehand A.C. Antiallergic effects of probiotics // *J Nutr.* - 2007. – Vol.137(3Suppl 2). – P.194-7.

11. Ogden N.S., Bielory L. Probiotics: a complementary approach in the treatment and prevention of pediatric atopic disease // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2005. – Vol. 5(2). – P. 179-84.

12. Giovannini M., Agostoni C., Riva E., Salvini F., Ruscitto A., Zuccoti G.V., Radaelli G. // A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic

asthma and/or rhinitis // *Pediatr Res.* – 2007. – Vol. 62 (2). – P. 215-20.

13. Wheller J.G., Shema S.J., Bogl M.I., Shirrell M.A., Burks A.W., Pittler A.W., Hilm R.M. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 1997. – Vol. 79(3). – P. 229-33.

14. Reference values for lung function test // *Respiratory CRE 1989* – Vol. 34. – P. 626-637.