

Б.М. ПУХЛИК, І.В. ГОГУНСЬКА, І.В. КОРИЦЬКА, О.К. ЯКОВЕНКО

ЕФЕКТИВНІСТЬ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Повідомлення 1

Центр алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка АМН України»

(дир. – чл.-кор. АМНУ, проф. Д.І. Заболотний);

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

В останні десятиріччя в світовій алергології стає аксіомою те, що специфічна імунотерапія (СІТ) є одним з найбільш ефективних методів лікування пацієнтів з алергічними захворюваннями (АЗ) (И.И. Балаболкин, 1998; С.М. Недельська, 2004; Б.М. Пухлик, 2008; Canonica, Passalacqua, 2003). У 2006 році Всесвітня організація по алергії (World Allergy Organization, WAO) провела опитування в усіх країнах світу і виявила, що тільки в Бангладеш і Монголії метод СІТ не використовується.

Незважаючи на те, що цьому методу вже близько 100 років, його своєрідний «ренесанс» пояснюється, по-перше, певними досягненнями у вивченні патогенезу АЗ, механізмів фармакотерапії і СІТ. Зокрема, в останні десятиріччя доведені наступні імунологічні механізми СІТ (І.С. Гуцин, 2002, та інші):

- збільшення кількості розеткоутворюючих Т- і В-лімфоцитів;
- збільшення напрацювання блокуючих антитіл;
- зменшення виділення медіаторів алергії;
- підвищення активності супресорних клітин і механізмів;
- збільшення кількості клітин, що продукують ІЛ₁₂;
- посилення функції Т-лімфоцитів – хелперів І типу і зниження функції Т-лімфоцитів – хелперів ІІ типу;
- переключення CD₄⁺ клітин з Th₂-на Th₁-фенотип;

- підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів;
- зменшення бластоутворення лімфоцитів під впливом специфічного АГ;
- підвищення виділення МІФ;
- індукування толерантності В-лімфоцитів, що продукують ІgЕ;
- посилення функції ізотипових Т-супресорів;
- регуляція індукції ІgЕ ідіотиповими антитілами;
- зниження реактивності медіаторопродукуючих клітин.

Відомий документ Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) -WHO POSITION PAPER «Allergen immunotherapy therapeutic vaccines for allergic diseases», Geneva, January 27-29, 1997» – свідчить, що:

- застосування імунотерапії алергенами показало її справжню ефективність у хворих на алергічний риніт, кон'юнктивіт, алергічну астму, з алергічними реакціями на укуси комах;
 - імунотерапія, при якій вводяться високі дози алергенів в порожнину носа, під язик чи перорально, також може бути ефективною;
 - імунотерапія є єдиним методом, що може вплинути на природний перебіг АЗ, вона також може попередити перехід алергічного риніту у бронхіальну астму.
- За даними цього документу ефективність СІТ складає:
- при інсектній алергії – 85-95%,
 - при полінозі – 80-90%,

- при цілорічному риніті – 70-80%,
- при бронхіальній астмі – 70-75%.

На думку І.С. Гущина (1998) та інших провідних алергологів світу, перевагами СІТ перед фармакотерапією при АЗ є:

- збереження тривалої (іноді – на десятки років чи навіть на все життя) ремісії після завершення успішних курсів СІТ;
- попередження розширення спектру АГ, до яких формується підвищена чутливість;
- попередження посилення тяжкості захворювання та перехід більш легких клінічних проявів алергії у тяжкі;
- зменшення потреби в протиалергічних препаратах.

При аналізі світової літератури за останні 20 років виявлено, що лікування пацієнтів з АЗ алергенами (інсектна алергія,

полінози, бронхіальна астма, побутові риннокон'юнктивіти) в умовах застосування передсезонної, інтенсивної або цілорічної СІТ дає у 60-80% випадків відмінні або добрі результати (Н.Н. Трубкина, 1997; Б.А. Черняк и соавт., 1997; С.В. Тихомирова, 1998; Е.В. Просекова и соавт., 1998; И.А. Урванцева и соавт., 1998; Т.И. Петрова, Г.А. Герасимова, 1998; Bonifazi et al., 1980; De Beule, 1983; Muller, 1983; Wuthrich, 1984; Bousquet, 2005; Bousquet et al., 1998; Passalacqua et al., 2004).

«Другому диханню» СІТ також сприяло створення нового класу фармакопрепаратів для лікування людей з АЗ (насамперед, інгаляційних глюкокортикостероїдів і бронхолітиків). Їх використання суттєво розширило коло хворих, яким показане проведення СІТ (табл. 1).

Таблиця 1

Фактори інгаляційної терапії і СІТ

Фактори інгаляційної терапії	Вплив на СІТ
Поліпшують клінічну структуру хворих	Збільшують питому вагу кількості осіб, у яких можна застосовувати СІТ
Мінімізують запальний процес у слизовій оболонці дихальних шляхів	Створюють оптимальні умови для початку проведення СІТ або швидко «знімають» наслідки рецидивів АЗОД
Швидко ліквідують бронхоспазм	Додають впевненості лікарю і не бентежать хворого при проведенні СІТ

І, нарешті, третім важливим аспектом розвитку СІТ стало створення лікувальних алергенів, які можна застосовувати неінвазійним шляхом.

Є багато підстав вважати, що в країнах колишнього СРСР наукові розробки і технологія СІТ мали один з найвищих рівнів у світі. Кращі традиції СІТ збереглися і розвинулися в пострадянській Україні. Цьому сприяла певна спрямованість підготовки алергологів, розвиток виробництва алергенів в Україні, а також низка переваг СІТ (у тому числі і економічних, що є важливим для незаможного населення) над фармакотерапією.

В останні роки з'явилося багато даних вітчизняних вчених (Р.М. Алешина, 2004; І.В. Корицька, 2004; Е.М. Дитятковская,

2007, та ін.), які свідчать про те, що в Україні ефективність СІТ не поступається вищевказаним цифрам ВООЗ, а інколи і переважає їх.

Так, за даними І.В. Корицької, через 8 міс безпосередні результати лікування 50 хворих на алергічну бронхіальну астму (АБА) були такими: «відмінні» – у 30,5%, «добрі» – у 41,7%, «задовільні» – у 11,1%, без змін – у 16,7%. Негативних результатів чи погіршення стану пацієнтів, побічних реакцій не було відмічено.

С.М. Недельська (2004) при проведенні СІТ у дітей з АБА побутової етіології досягла позитивних результатів у 90,94% випадків з легким перебігом і у 96,94% – з середньотяжким перебігом захворювання. Вона вважає, що тривалість СІТ у таких хворих має

складати 4-5 років. Це відповідає рекомендаціям вищенаведеного документу ВООЗ.

Найбільш широкі дослідження щодо ефективності СІТ при АР і БА за допомогою пероральних драже з сумішшю алергенів кліщів домашнього пилу і пір'я подушок було виконано в Україні під нашим керівництвом групою фахівців з 11 областей і наукових установ України у 2004 р. До розробки увійшло 1194 пацієнти, у тому числі 608 – з цілорічним алергічним ринітом (ЦАР) і 586 – з АБА з гіперчутливістю до побутових алергенів. Серед них було 575 дітей і 619 дорослих. 847 хворих застосовували СІТ на протязі 1 року, 347 – на протязі 2 років. В усіх практичних і наукових установах було отримано однотипні результати, що дало право аналізувати їх разом.

При пероральній імунотерапії за допомогою драже при ЦАР сумарно серед дорослих і дітей у перший рік лікування вдалося досягти 96,71 % позитивних результатів СІТ, причому сумарно питома вага відмінних і добрих результатів складала 73,11%. Останнє відповідає вищенаведеним у офіційному документі ВООЗ даним.

Другий рік дозволив дещо покращити результати імунотерапії при ЦАР: сумарно питома вага відмінних і добрих результатів становила 85,87%.

Сумарно всі позитивні результати СІТ за допомогою драже у обстежуваних з БА (96,25%) не поступалися таким при ЦАР, як і сумарний показник відмінних і добрих результатів – 76,45%, що також відповідає наведеним у документі ВООЗ результатам СІТ при БА (70-75%).

Другий рік імунотерапії при БА теж дозволив підвищити ефективність СІТ: 99,39% позитивних результатів, а сума „відмінних” та добрих” складала 85,27%. Важливим було і те, що жодного випадку погіршення перебігу ЦАР і БА не відмічено.

Зареєстровано всього 9 випадків мало виражених небажаних реакцій на 1194 обстежених, які лікувалися за цим методом (0,75 %) і не потребували відміни СІТ. Серед дітей такі дані виявлялися частіше (у 7), ніж серед дорослих (у 2).

Щодо питання безпечності СІТ, то воно, на наш погляд, є головним засобом „відлякування” пацієнтів з АЗ і малокваліфіко-

ваних лікарів від проведення СІТ, який продовжує використовуватися деякими фармацевтами з метою некоректної конкуренції і просування власних фармпрепаратів на ринку України. Якщо не вдаватися у деталі, можна зауважити, що за 50 років застосування цього методу в СРСР і, зокрема, в Україні діагностику алергенами було здійснено у десятків мільйонів людей, а СІТ – у сотень тисяч. За цей час невідомо про хоча б один випадок смертельних ускладнень використання алергенів з діагностичною і лікувальною метою.

Зокрема, І.В. Корицька (2007) вказує, що при проведенні СІТ парентеральним способом на протязі 3 років у 103 осіб з ЦАР і АБА місцеві реакції (сверблячка, гіперемія, локальний набряк в місці введення АГ) виникали у 17,5% випадків, системні реакції (легке загострення АР та БА) – у 2,9%, гостра кропив'янка – у 1,9%. 62,9% небажаних реакцій виникало під час фази збільшення дози алергену і тільки 37,1% – під час підтримуючої терапії. Протягом 3-річної СІТ у жодного пацієнта не виникло загрозливих для життя станів.

Оскільки в останні роки все більше фахівців потребують, щоб переваги одних методів лікування перед іншими були доведені за допомогою доказових методів дослідження або доказової медицини (evidence-based medicine), коротко зупинимося на останній.

Як вказує В.З. Нетяженко (2005), доказова медицина зародилася наприкінці 80-х років як концепція нового клінічного мислення, і її можна визначити як новітню технологію збору, аналізу, синтезу та застосування наукової медичної інформації, яка дозволяє приймати оптимальні клінічні рішення як з погляду допомоги хворому, так і економічної ефективності. Це розділ медицини, який базується на доведеннях, передбачає пошук, порівняння, узагальнення та широке поширення доказів з метою використання в інтересах хворого. Основним гаслом доказової медицини стало впровадження таких принципів, як оптимізація якості надання медичної допомоги з точки зору її ефективності та вартості.

У практичному аспекті медицина, яка базується на доказах, є інтеграцією індиві-

дуальних клінічних знань та досвіду в галузі лікування та профілактики. Важливим аспектом доказової медицини є визначення ступеня достовірності результатів досліджень, що беруться за основу при складанні систематизованих даних. На думку Шведської ради з методології оцінки в системі охорони здоров'я, достовірність різних джерел неоднакова та знижується в такому порядку: рандомізовані контрольовані дослідження, нерандомізовані контрольовані дослідження з одночасним контролем, нерандомізовані контрольовані дослідження з історичним контролем, когортні дослідження, дослідження типу «випадок-контроль», перехресні клінічні дослідження, результати спостережень, описи окремих випадків.

Градації та рівні доказів, а також їх обґрунтування для рекомендацій, які були розроблені в Оксфорді, представлені наступним чином.

Градація А, яка складається з 4 рівнів:

рівень 1a – докази базуються на досягненнях рандомізованих контрольованих досліджень великого об'єму чи спеціальних оглядах (мета-аналізах) великої кількості рандомізованих досліджень, які в своєму складі мають хоча б одне дослідження, в якому проведений методичний опис отриманих даних; **рівень 1b** – докази, які базуються на даних хоча б одного дослідження високого ступеня якості з оцінкою наслідків лікування за принципом «все або нічого», в якому: а) в одній групі всі хворі померли чи в них прогресувало захворювання при звичайному лікуванні, порівняно з іншою групою, в якій частина пацієнтів залишилися живими чи спостерігалось поліпшення їх стану внаслідок новітнього лікування; б) в одній групі більшість обстежуваних померли чи у них прогресувало захворювання при звичайному лікуванні, порівняно з іншою групою, в якій жоден з хворих не помер і не було випадків прогресування захворювання за умови новітнього лікування; **рівень 1в** – докази, які базуються на даних хоча б одного рандомізованого контрольованого дослідження середнього об'єму чи даних мета-аналізу низки досліджень малого об'єму, в яких сумарно була помірна кількість пацієнтів; **рівень 1г** – докази, які базуються на

даних хоча б одного рандомізованого клінічного дослідження.

Градація Б, яка складається з 3 рівнів: **рівень 2** – докази, які базуються на даних одного дослідження з високим ступенем якості, в якому хворі не були рандомізовані в групи, що підлягали та не підлягали новітньому лікуванню; **рівень 3** – докази, які базуються на даних хоча б одного дослідження з високим ступенем якості, в якому була контрольна група; **рівень 4** – докази, які базуються на даних дослідження з високим ступенем якості обстеження хворих.

Градація В, яка складається з одного рівня: **рівень 5** – думка експертів без посилань на певні провідні аргументи з різних сфер знань.

Представлені градації, зрозуміло, не можуть повністю відтворити всі типи доказів, які базуються на результатах рандомізованих контрольованих та нерандомізованих досліджень, епідеміологічних досліджень чи експериментальних даних.

Найбільш вживаними термінами при описі доказових досліджень є такі (з посиланням на Zancetti, 2005):

РКИ – дослідження, що забезпечує найбільш високий на сьогоднішній день рівень об'єктивності отриманих результатів;

рандомізоване (randomized) – дослідження, у якому відбір пацієнтів проводиться випадковим (random) способом; можуть застосовуватися різні способи рандомізації;

контрольоване (controlled) – дослідження, при якому ефект одного виду лікування порівнюється з ефектом іншого (якщо з плацебо, то дослідження визначається як плацебо-контрольоване);

подвійне сліпе (double-blinded) – дослідження, при якому ні лікар, ні пацієнт не знають, який метод (препарат) лікування застосовується;

ретроспективне (retrospective) – дослідження, в якому аналізуються результати минулих досліджень або раніше проведеного лікування;

проспективне (prospective) – дослідження, в якому використовуються дані сучасного спостереження за хворими.

За А. Zancetti (2005), існують наступні рівні доказових наукових досліджень.

1. Метааналіз.
2. Рандомізовані контрольовані дослідження.
3. Ретроспективний аналіз контрольованих досліджень.
4. Проспективні спостереження у групах (когортах) хворих.
5. Популяційні (епідеміологічні) дослідження.
6. Огляди даних, які є в наявності.
7. Клінічний досвід (з нерандомізованих досліджень).

Як вказує В.М. Коваленко, основні поняття доказової медицини такі: експеримент; стандартизація та метрологічна перевірка приладів; використання сучасної науково обґрунтованої технології; дотримання вимог рандомізації, статистичної обробки, критеріїв включення та виключення при проведенні наукових досліджень; правильне та об'єктивне використання наукової інформації; застосування загальноприйнятих стандартів діагностики та лікування; подвійні сліпі рандомізовані багатоцентрові дослідження; мета-аналіз; Кокранівське співробітництво. А. Li Wan Po (1998) розташував різні варіанти досліджень за зниженням в них переконливості доказів ефективності лікування.

1. Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване дослідження.
2. Нерандомізоване дослідження з одночасним контролем (контрольоване дослідження без рандомізації).
3. Нерандомізоване дослідження з історичним контролем.
4. Дослідження типу “випадок-контроль”.
5. Перехресне дослідження.
6. Результати спостережень (відкрите дослідження).
7. Опис окремих випадків.

Проведення клінічних випробовувань лікарських засобів регламентується суворими вимогами щодо дотримання прав людей, які беруть у них участь, а також довірою до результатів цих досліджень, що регулюється загальновизнаними етичними правилами, визначеними Нюрнберзьким кодексом (1947) та Хельсінкською декларацією (1964), з пізнішими переглядами в Токіо (1975), Венеції (1983), Гонконгу (1989),

Единбурзі (2000); Спільним документом ВООЗ і Міжнародної Ради медичних товариств (CIOMS) «Попередні міжнародні етичні вимоги до біомедичних досліджень за участю людини» (1982), а також впровадженням так званої належної клінічної практики «Good Clinical Practice» (GCP) [1].

Вперше термін GCP запропоновано ВООЗ у 1975 р. у «Рекомендаціях з оцінки лікарських засобів для людини». В 1977 р. FDA (США) запропонували правила GCP, в 1986-1990 рр. GCP було прийнято у Великій Британії, Німеччині, Франції, Іспанії, Ірландії, а в 1990 р. Комісія ЄС видала посібник “Належна клінічна практика для випробовувань лікарських засобів у Європейському Співтоваристві”.

Інформацію, що надходить з різних джерел способом, який можна відтворити, дозволяє отримувати мета-аналіз – систематизований аналіз зі статистичними узагальненнями (зіставленням доказів), який включає в себе мету аналізу, вибір способів оцінки результатів, систематизований пошук інформації, аналіз інформації за допомогою статистичних методів, інтерпретацію результатів. Важлива роль у доказовій медицині належить Кокранівському співробітництву (засноване Арчі Кокраном – Cochrane A.L – у 1972 р.) – міжнародній організації, метою якої є пошук і узагальнення достовірної інформації про результати медичних втручань. Серед її засновників – провідні країни світу. До складу цієї організації входить Кокранівський центр, структура якого наведена на рис. 1.

Результати рандомізованих досліджень можуть відрізнятися між собою, особливо при невеликій кількості обстежених. Тому, приймаючи самостійне рішення, лікар повинен використовувати найвищий рівень доказів з приводу діагностики і лікування при конкретному захворюванні. Цей принцип покладено в основу побудови сучасних рекомендацій, в яких вказується рівень доказів:

А – базуються на результатах кількох рандомізованих контрольованих досліджень великого об'єму, мета-аналізі багатьох рандомізованих досліджень або результатах хоча б одного рандомізованого контрольованого дослідження;

В – базуються на результатах принаймні одного нерандомізованого дослідження високої якості;

С – базуються на думці експертів за відсутності результатів якісних клінічних досліджень.

Наводиться і більш поглиблена градація доказових досліджень.

Якщо керуватися цими постулатами, то наведене вище мультицентрове вітчизняне дослідження ефективності пероральної СІТ можна віднести за рівнем доказовості

до 2a і 2c, дослідження І.В. Корицької і С.М. Недельської – до рівнів 3a.

В Україні є й інші дослідження, у яких рівень доказовості можна віднести до 2c і 3a. Так, Є.М. Дитятковська (2005) при проведенні 3-річної СІТ парентеральним методом у хворих на поліноз досягла 45% відмінних, 40% добрих, 10% задовільних і лише у 5% незадовільних результатів. У осіб з ЦАР і АБА побутової етіології частота відмінних результатів складала 70,3%, добрих – 23%, задовільних – 5%, незадовільних – 2%.

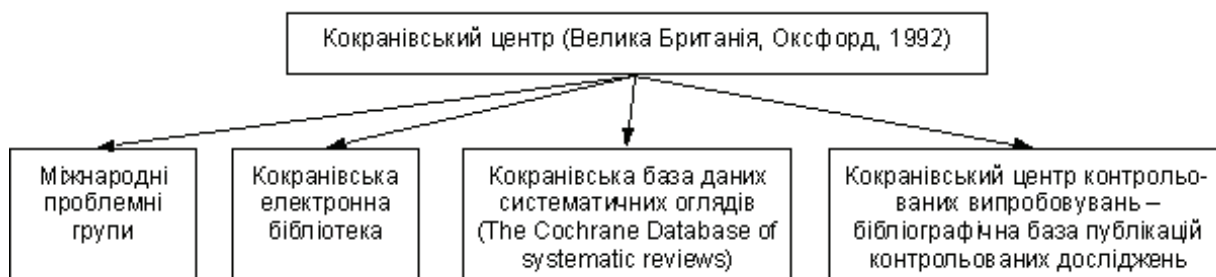


Рис. 1. Структура Кокранівського центру.

Таблиця 2

Рівні переконливості доказових досліджень

Градація точності рекомендацій	Рівень переконливості доказів	Вид дослідження
A	1a	Систематичний огляд однорідних рандомізованих контрольованих досліджень
	1b	Окреме рандомізоване контрольоване дослідження
	1c	Все або нічого
	2a	Систематизований огляд (однорідний за своїм характером) когортних досліджень
B	2b	Окреме когортне дослідження
	2c	Науковий аналіз наслідків
	3a	Систематизований огляд досліджень «випадок-контроль»
	3b	Окреме дослідження «випадок-контроль»
C	4	Вивчення серій випадків (низькоякісні когортні дослідження і дослідження «випадок-контроль»)
D	5	Заключення експерта.

В своїй дисертаційній роботі Р.М. Альошина (2004) наводить наступні дані: ретроспективний аналіз результатів СІТ у 85 пацієнтів показав, що через 5 і більше

років у хворих на ЦАР частота позитивних результатів лікування зменшилася з 76,9±6,7 % до 66,7±7,5, у хворих на АБА – з 89,7±5,6 до 72,4±8,3. Як вказує автор, най-

більша тривалість ремісії визначалася у людей з пилковою БА – до 8 років, а з полінозом – до 18 років. Наведені дані переконливо свідчать про те, що ефективно проведена СІТ має дуже тривалий ефект. На наш погляд, оскільки виконані авторкою дослідження були рандомізованими, їх можна віднести до градації А.

Як ми вже вказували, все ширше в світі застосовуються неінвазивні способи СІТ, зокрема СЛІТ (під'язикове введення крапель розчиненого алергену). У своїй статті «Успіхи сублінгвальної імунотерапії» (2006) відомі вчені Giovanni Possalacqua, Laura Guerra, Federica Fumagalli, Enrico Compalati, G. Walter Canonica роблять наступні висновки:

- низка детальних доказових досліджень підтвердила ефективність СЛІТ при АР;

- постмаркетингові дослідження виявили, що побічні ефекти реєструються у 5% випадків при частоті зустрічаємості менше 1/1000 доз. Безпечність цілком задовільна при лікуванні дітей, віком менших за 5 років;

- з 1986 р. не було жодного тяжкого або летального випадку при застосуванні СЛІТ.

Дослідження продемонстрували тотожність між СЛІТ і підшкірним методом у тривалості ефекту, попередженні розвитку БА, а також механізмах дії.

Аналогічні висновки наводять і фахівці ВАО.

У методичних рекомендаціях («Теоретичні основи сублінгвальної СІТ та окремі аспекти її практичного застосування», К., 2007) Г.М. Драннік, І.П. Кайдашев наводять дані про численні доказові дослідження щодо СЛІТ і позитивних її результатів.

Таким чином, дані, отримані вітчизняними фахівцями, збігаються з висновками закордонних колег, а де в чому їх переважають. Слід зауважити, що в Україні класична СЛІТ поступилася пероральній СІТ за допомогою драже з алергенами, виготовленими за особливою технологією. Вони довгий час розсмоктуються в роті, що: а) дає змогу алергену, який внесено до їх складу, повільно надходити до організму; б) включати всі механізми СЛІТ; в) контактувати з

імунокомпетентними клітинами спочатку лімфоцитарного кільця, а потім – кишечника.

Як свідчить Г.Н. Драннік [1998], феномен пероральної імунологічної толерантності було відкрито у 1911 р. Wells. Після перорального введення алергену в межах GALT (імунової системи, що асоційована з шлунком і кишечником) формуються специфічні супресорні клітини, що пригнічують здатність продукувати антитіла класів IgG, IgM і IgE або індукувати клітинну імунну відповідь після введення відповідного алергену. Зрілі В-лімфоцити залишають GALT і розселяються у власній слизовій пластинці різних органів і систем.

М. Якобісяк (2004) відмічає, що при проходженні алергену через шлунково-кишковий тракт може виникати загальна толерантність. Проявляється вона, на думку автора, у вигляді супресії як клітинного, так і гуморального типу.

З другого боку, слід враховувати анатомо-фізіологічні особливості орофарингеальних утворень людини: 6 мигдаликів лімфоцитарного кільця (2 піднебінних, 1 – язиковий, 2 – трубних, 1 – глотковий). Крім них, у стінці глотки є так звані лімфоїдні вузлики, які розташовані практично у всіх відділах глотки. До цього слід додати, що лімфоїдні утворення є і на всьому протязі стравоходу. Завдячуючи унікальній здатності імуноцитів всі три основні групи імунокомпетентних клітин функціонують як єдине ціле, а лімфоїдні органи шлунково-кишкового тракту функціонально пов'язані з іншими компонентами цієї системи. Таким чином, при пероральній СІТ створюється можливість для надходження алергену до імунокомпетентних клітин двома шляхами: безпосередньо через лімфоцитарне кільце та кишечник, при ковтанні слини. В СРСР метод орофарингеальної аплікації алергену на твердому носії був вперше застосований С.Н. Купріяновим в 1982 р.

Поки що немає єдиної думки щодо механізму СІТ при пероральному введенні алергену (Fadel, Andre, 2003), хоча, як свідчать автори, такі найбільш авторитетні у світі алергологічні організації, як ВООЗ, ЕААСІ і АRIA, визнали цей метод.

Як показали наші порівняльні дослідження, при проведенні СІТ парентеральним і пероральним методами у хворих на АБА (рис. 2) ефективність СІТ пероральним методом виявилася вищою, ніж парентеральним.

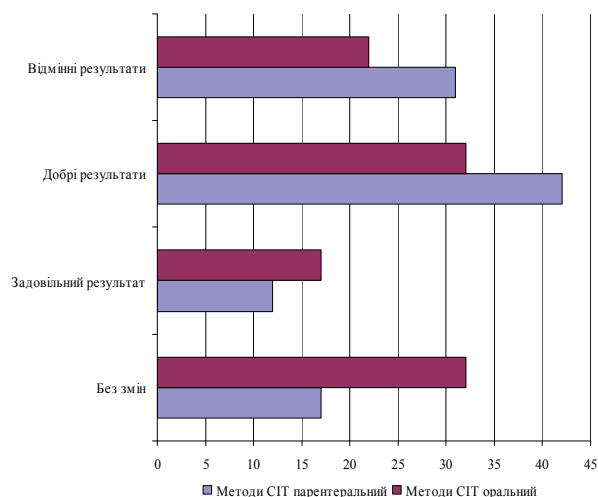


Рис. 2. Результати СІТ хворих на БА різними методами

Дуже важливим для хворих і для лікарів (з огляду на співпрацю з хворим) є економічний аспект СІТ, особливо пероральної. Вона є суттєво дешевшою за базову фармакотерапію при ЦАР і АБА, оскільки інтенсивність (а отже, і вартість) СІТ з роками зменшується, а фармакотерапія, в кращому разі, залишається незмінною. За нашими розрахунками (використовувалися ціни докризового періоду в Україні), при ЦАР в перший рік фармакотерапія була дорожчою за СІТ на 20-200% (в залежності від виду препарату), у наступні 3-5 років, коли проводилася підтримуюча СІТ, ця різниця зросла до 50-400%. У подальші роки, при відмінних і добрих результатах СІТ (а, як видно з вищенаведених даних, саме вони мають місце в Україні) можна рахувати тільки витрати на фармакотерапію при ЦАР, припиняється СІТ, оскільки досягнуто сталої ремісії.

Для АБА у перший рік фармакотерапія є дорожчою за СІТ на 50% – 200-1000%,

у наступні 3-5 років – на 100-400-1000% (в залежності від препарату або благодійних програм, що застосовуються певними фірмами). 2009 рік приніс в Україні подорожчання фармакопрепаратів на 100-300%, тоді як вартість алергенів для СІТ збільшилась на 20%.

Підсумовуючи, можна до переваг перорального методу СІТ віднести наступні.

1. Менший ризик виникнення гіперчутливих реакцій.
2. Менша потреба у контролі алергологом (відкривається можливість для проведення СІТ в умовах периферії).
3. Зручність для медпрацівників та хворих.
4. Більша естетичність методу, менше неприємних відчуттів (зменшується прощарок хворих, що відмовляються від СІТ, можна проводити багаторічні курси СІТ, більша привабливість для дітей).

5. Краща можливість комбінувати з фармакотерапією та іншими методами СІТ.

6. Виключається небезпечність парентеральних інфекцій.

7. Нижча вартість як при порівнянні з фармакотерапією, так і (в значно меншій мірі) в порівнянні з парентеральним методом СІТ.

Якщо ж користуватися сучасними вимогами до нового лікувального засобу, то відносно пероральної СІТ можна зафіксувати наступне (табл. 3).

Зважаючи на вищенаведене, а також дотримуючись сталих традицій щодо СІТ, використання цього методу в Україні постійно зростає. Так, за даними головних алергологів регіонів України, у 2006-2008 роках СІТ отримували понад 30 тис. осіб (табл. 4).

Таким чином, як видно з табл. 4, щорічно має місце зростання показника охоплення СІТ хворих на АЗ в Україні. Основних недоліків 2:

1) СІТ охопила всього 7,79% хворих на АЗ, які (за розрахунками) потребують лікування за цим методом в Україні;

2) педіатри-алергологи у порівнянні з алергологами-терапевтами застосовують СІТ майже вдвічі рідше, хоча повинно бути навпаки, адже СІТ є більш ефективною саме в дитячому віці.

Таблиця 3

Переваги пероральної СІТ над парентеральним методом

Вимоги до препарату	Пероральний метод СІТ за допомогою драже з алергенами
Бути ефективнішим за відомі препарати аналогічної дії	Так
Мати кращу переносимість, аніж відомі препарати (за умови однакової ефективності)	Так
Бути ефективним у тих випадках, коли лікування відомими препаратами не дає очікуваних результатів	Ні
Бути економічно вигіднішим	Так
Мати більш простий спосіб застосування	Так
Мати більш зручну лікарську форму	Так
За умови комбінованої терапії повинен підвищувати ефективність уже існуючих лікарських засобів, не підвищуючи їх токсичність	Так

Таблиця 4

Інформація про хворих, що отримували СІТ в Україні

Роки	Отримували СІТ всього (без НДІ, кафедр)	В середньому 1 алерголог-терапевт проводить СІТ	В середньому 1 алерголог-педіатр проводить СІТ	У тому числі парентерально	
				У тому числі перорально	число хворих
2006	5812			3652	2160
2007	7000			4000	3000
2008	19527	66,9	36,0	15818	3709

Завершуючи цю статтю, слід підкреслити наступне:

- алергологи України, володіючи всією сучасною технологією лікування пацієнтів з АЗ, інтенсивно розвивають метод СІТ;
 - спектр і якість алергенів для СІТ в Україні відповідає високим стандартам, а пероральні алергени у вигляді драже не мають прямих аналогів у світі;

- результати СІТ в Україні відповідають орієнтирам ВООЗ, а при деяких формах АЗ (ЦАР, АБА) їх переважають;

- як недолік слід відмітити недостатню кількість доказових досліджень в галузі вітчизняної клінічної алергології, які б могли всебічно висвітлити якість лікування при АЗ в Україні.

1. Альошина Р.М. Клініко-імунопатогенетичні особливості atopічних алергічних захворювань і їх профілактика в промисловому регіоні Донбасу: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Луганськ, 2004.
2. Балаболкин И.И. Распространенность, диагностика и лечение поллиноза у детей // Аллергология. – 1998. – №2. – С. 41-46.
3. Гуцин И.С. Преимущества специфической иммунотерапии и возможные пути ее совершенствования // Аллергология. – 1998. – №3. – С. 3-7.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астропринт, 1999. – С. 433-466.
5. Заболотний Д.І., Пухлик Б.М. Алергічний риніт // Ринологія. – 2002. – №1. – С. 24-38.

6. Клиническая аллергология / Под ред. Р.М. Хайтова. – М.: МЕДпрессинформ, 2002. – 624 с.
7. Клиническая иммунология и аллергология / Под редакцией Г. Лолора младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
8. Корицька І.В. Специфічна імунотерапія хворих на АЗ // Астма та алергія. – 2004. – №4. – С. 38-41.
9. Корицька І.В. Побічні ефекти СІТ у хворих на респіраторні алергічні захворювання // Вісн. Він. мед. ун-ту. – 2004. – С. 81-86.
10. Недельська С.М. Профілактика і лікування бронхіальної астми у дітей методом специфічної алерговакцинації: обґрунтування і клініко-імунологічна ефективність: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2004. – 36 с.
11. Паттерсон Р., Грэммер Л, Гринберг П. Аллергические болезни (диагностика и лечение). – М.: Гектар, 2000. – 734 с.
12. Передкова Е.В., Медуницын Н.В., Порошина Ю.А., Титова С.М. и соавт. Пероральный метод специфической иммунотерапии поллинозов // Клин. мед. – 1996. – №2. – С. 49-51.
13. Протоколи надання медичної допомоги хворим на алергічні захворювання. – Київ-Вінниця: Асоціація алергологів України, 2007. – 40 с.
14. Пухлик Б.М. Конспект алерголога. – Вінниця: ИТИ, 2008. – 95 с.
15. Райкис Б.Н., Казиев А.Х. Настоящее и будущее лечебных аллергенов. – М.: Триада-Х, 2001. – 246 с.
16. Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные аллергены. – М.: Медицина, 1990. – 256 с.
17. Bousquet J., Lockey R., Mailing H.J. (Eds). World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases // Allergy. – 1998; 53(suppl).
18. Canonica G.W., Passalacqua G. Non injection routes for immunotherapy // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003; 111:437-448.
19. Passali D., Mosges R., International Conferenze on Allergic Rhinitis in Childhood // Allergy-European Journal of allergy and clinical immunology. – Munksgaard, Copenhagen. – 1999. – N55. – Vol. 54.
20. Passalacqua G., Guerra L., Pasquali M., Lombardi C., Canonica G.W. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2004; 93:3-12.
21. Who Pozition Paper. Alergen imunoterapi: therapeutic vaccines for alergic diseases // Allergy - European Journal of allergy and clinical immunology. – Munksgaard, Copenhagen. - 1998. - V. 53, N44.

Надійшла до редакції 22.10.09.

© Б.М. Пухлик, І.В. Гогунська, І.В. Корицька, О.К. Яковенко, 2009

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. СООБЩЕНИЕ 1

Пухлик Б.М., Гогунская И.В., Корицкая И.В., Яковенко О.К. (Винница, Киев)

Резюме

В статье изложены основные принципы изучения эффективности специфической иммунотерапии у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями органов дыхания с позиции доказательной медицины. Показано, что применение иммунотерапии аллергенами эффективно у пациентов с аллергическим ринитом, конъюнктивитом, бронхиальной астмой и аллергическими реакциями на укусы насекомых. Иммунотерапия – единственный метод, который может влиять на природный ход аллергических заболеваний, предупреждает прогрессирование аллергического ринита и его переход в бронхиальную астму. Доказано, что спектр и качество аллергенов для проведения СИТ, производимых в Украине, отвечает высоким стандартам. Показано, что результаты СИТ в Украине соответствуют данным ВОЗ при аллергическом рините и бронхиальной астме.

EFFICACY OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN ALLERGIC DISEASES OF RESPIRATORY ORGANS ON POSITION OF EVIDENCE-BASED MEDICINE. ANNOUNCEMENT 1

Puchlik B.M., Gogunskaya I.V., Koritzkaya I.V., Yakovenko O.K. (Vinnitza, Kiev)

Summary

The main principles of studying of specific immunotherapy efficiency at the patients with allergic diseases of respiratory organs on a position of evidence-based medicine are stated in the article. It is shown that application allergens for immunotherapy are effective at patients with allergic rhinitis, conjunctivitis, bronchial asthma and allergic reactions to stings of insects. Immunotherapy is the unique method which can influence a natural course of allergic diseases, warns progressing of an allergic rhinitis and its transition in a bronchial asthma. It is proved that the spectrum and quality of allergens for carrying out of systemic immunotherapy (SIT), which made in Ukraine, correspond to high standards. It is shown that SIT results in Ukraine correspond to the data of the WHO at allergic rhinitis and bronchial asthma.