

Є.М. ДИТЯТКОВСЬКА

ВПЛИВ РІЗНИХ МЕТОДІВ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ КЛІНІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ У ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ

Міськ. алерголог. центр (міськ. клін. лікарня № 7), м. Дніпропетровськ

Алергічні захворювання є одними з найпоширеніших нозологічних форм у всьому світі. Найбільша питома вага у структурі алергічних захворювань належить алергічному риніту і, перш за все, полінозу. В даний час досягнутий істотний прогрес в розумінні механізмів розвитку алергічних процесів. Є серйозні успіхи у фармакотерапії полінозу. Проте сучасні методи лікування не дозволяють ні перервати перебіг захворювання, ні попередити трансформацію у важчі форми при припиненні медикаментозного лікування.

На відміну від цього специфічна імунотерапія діє на патогенетично значущі ланки алергічного процесу. Клінічна ефективність алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами (АСІТ), за даними літератури, досягає 90% і виражається у гальмуванні зовнішніх проявів захворювання і зменшенні потреби у лікарських препаратах. Зниження неспецифічної тканинної гіперреактивності і протизапальна дія, так само як і специфічна гіпосенсибілізація утримуються впродовж тривалого періоду спостережень після завершення АСІТ.

Існують парентеральні (підшкірний, аплікаційний, у вигляді сітки Бламуати) і неінвазивні (оральний, сублінгвальний інтраназальний, кон'юнктивальний, інгаляційний тощо) методи. В Україні перші вітчизняні алергени виробництва ТОВ «Імунолог» (Вінниця) з'явилися в 1994 році, а з 2007 року почалося виробництво лікувальних алергенів у вигляді цукрових драже, які не мають прямих аналогів у світі. В основі позитивної ефективності пероральної АСІТ лежить вплив алергену на дендритні клітини слизової оболонки рота, що модулюють дію Т-хелперних і Т-регуляторних клітин, зміну продукції цитокінів і синтез блокуючих антитіл. Крім того, перевагами цього методу є більша безпека, безболісність, можливість забезпечення лікуванням пацієнтів, що проживають в населених пунктах, де немає алергологічних кабінетів.

Певну нішу в терапії алергічних захворювань в наш час знаходять імуномодулятори, як

допоміжний засіб у комплексному лікуванні алергічної патології. Доцільність призначення імуномодуляторів, насамперед при проявах вторинної імунологічної недостатності, обґрунтовується різними авторами їх здатністю змінювати активність Т-лімфоцитів і гальмувати продукцію IgE, підвищуючи тим самим ефективність терапії.

У зв'язку з вищевикладеним, метою нашого дослідження було вивчення впливу різних методів АСІТ на динаміку клінічної симптоматики у хворих на поліноз на тлі імуномодуляторів і без них.

Об'єкт і методи дослідження. Під нашим спостереженням перебували 75 хворих на поліноз у формі алергічного риніту і ринокон'юнктивіту, віком від 18 до 55 років. Середній вік ($M \pm s$) обстежених склав $35,4 \pm 11,2$ років, серед них жінок було 45 (60,0%), чоловіків – 30 (40,0%). Тривалість захворювання (від моменту постановки діагнозу) коливалась від 2 до 31 років, в середньому складаючи $9,9 \pm 6,2$ роки.

Для виявлення причинно-значущих алергенів всім хворим виконано шкірні проби методом прік-тестів зі стандартними алергенами пилку полину, амброзії, лободи, кукурудзи, циклахени, соняшника, весняно-літніх трав (тимофіївка, вівсяниця лугова, їжака збірна тощо) та побутовими алергенами (домашній пил, кліщі, епідермальні агенти) виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). Дослідження проводились в період ремісії полінозу (з листопада по березень). У всіх хворих виявлена сенсибілізація до пилових рослин літньо-осінньої ($n=73$; 97,3%) і/або весняно-літньої полінації ($n=11$; 14,7%). Крім того, у 32 (42,7%) пацієнтів виявлено полівалентну сенсибілізацію до пилових і побутових алергенів, переважно до домашнього пилу ($n=27$; 36,0%) і кліщів *Dermatophagoides farinae* і *pteronyssinus* ($n=17$; 22,7%).

Дослідження проводилось в дизайні паралельних груп. Всі пацієнти були розділені на три клінічні групи в залежності від методу АСІТ:

Динаміка ступеня вираженості основних клінічних симптомів полінозу під впливом підшкірної АСИТ (n=36)

Симптом		До АСИТ (1 дослідження)	Після АСИТ	
			2 дослідження	3 дослідження
Чихання	Абс. (%)#	35 (97,2%)	35 (97,2%)	33 (91,7%)
	M±s	2,72 ± 0,70	2,36±0,72*	1,50±0,61**
Свербіння і подразнення слизової оболонки носа	Абс. (%)	35 (97,2%)	34 (94,4%)	32 (88,9%)
	M±s	2,42±0,77	2,08±0,73*	1,31±0,71**
Кон'юнктивіт	Абс. (%)	35 (97,2%)	33 (91,7%)	32 (88,9%)
	M±s	2,25±0,69	1,94±0,58*	1,30±0,58**
Бронхоспазм	Абс. (%)	11 (30,6%)	11 (30,6%)	10 (27,8%)
	M±s	0,69±1,12	0,58±0,97	0,39±0,69*
Інтегральна оцінка	M±s	8,08±1,87	6,97±1,90**	4,50±1,56**
Примітки:	1. # – кількість осіб з наявністю симптому; 2. * – p<0,01; ** – p<0,001 порівняно з дослідженням до АСИТ.			

I група – 36 (53,8%) пацієнтів, які одержували АСИТ причинно-значущими алергенами методом підшкірних ін'єкцій за експрес-схемою;

II група – 24 (32,0%) пацієнти, одержували АСИТ методом підшкірних ін'єкцій за експрес-схемою з додаванням імуномодулятора «Галавіт»;

III група – 15 (20,0%) пацієнтів, які одержували сублінгвальну АСИТ у вигляді драже.

Препарат призначали у дозі 100 мг протягом 3 діб та 200 мг протягом 2 діб.

Всі виділені групи хворих на поліноз були порівняними за віком (p>0,50 при всіх порівняннях), статтю (p>0,30) пацієнтів, тривалістю захворювання (p>0,20).

У всіх хворих до і після проведення АСИТ визначався рівень IL-4, 5, 10, 12, IFN-γ у сироватці крові методом твердофазного імуносорбентного ензимов'язаного аналізу за допомогою діагностичних реагентів компанії «Diacclone» (Франція), а також показники клітинного і гуморального імунітету (CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, IgE, Ig A, Ig M, Ig G).

Оцінку ступеня вираженості основних клінічних симптомів полінозу проводили тричі (до початку АСИТ і протягом двох сезонів полінації після її проведення) за бальною оцінкою: 0 – симптом відсутній, 1 – легко виражений, 2 – помірно виражений, 3 – сильно виражений, 4 – дуже сильно виражений. Інтегральна оцінка інтенсивності клінічної симптоматики полінозу обчислювалась як сума

балів за основними симптомами. Крім того, за допомогою стандартизованої анкети вивчалась задоволеність пацієнтів результатами лікування, яка оцінювалась в 0 балів при відсутності ефекту, 1 бал – задовільний, 2 – добрий, 3 – відмінний результат.

Обробка отриманих даних проводилась з використанням пакету програм Statistica v6.1® (Statsoft Inc., США). В таблицях і тексті наведені статистичні характеристики: кількість спостережень (n), середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (s), відносні показники (P); на рисунках – M і 95% довірчий інтервал для середнього. Для співставлення статистичних характеристик в динаміці і в різних групах спостереження застосовувались методи парного (критерій Стьюдента і Вілкоксона для зв'язаних вибірок) і множинного порівняння – дисперсійний аналіз (ANOVA і Крускала-Уолліса) з наступним попарним порівнянням за критерієм Дункана. Вірогідність відмінностей відносних показників оцінювалась за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ²).

Результати та їх обговорення. Результати дослідження показали, що в I-й клінічній групі в першій після АСИТ сезон полінації рослин кількість пацієнтів, у котрих зникають ринальні і кон'юнктивальні симптоми полінозу, практично не змінюється (p>0,30), але при цьому інтенсивність їх проявів знижується вірогідно (p<0,01) – в середньому на 13,2-14,0% (табл. 1).

Динаміка ступеня вираженості основних клінічних симптомів полінозу під впливом підшкірної АСІТ на тлі імуномодулятора «Галавіт» (n=24)

Симптом		До АСІТ (1 дослідження)	Після АСІТ	
			2 дослідження	3 дослідження
Чихання	Абс. (%)#	23 (95,8%)	22 (91,7%)	20 (83,3%)
	M±s	2,63±0,82	2,13±0,74**	1,54±0,59***
Свербіння і подразнення слизової оболонки носа	Абс. (%)	23 (95,8%)	22 (91,7%)	20 (83,3%)
	M±s	2,25±0,90	1,79±0,78*	1,17±0,76***
Кон'юнктивіт	Абс. (%)	21 (87,5%)	20 (83,3%)	18 (75,0%)
	M±s	2,21±1,06	1,75±0,90**	1,08±0,65***
Бронхоспазм	Абс. (%)	13 (54,2%)	13 (54,2%)	11 (45,8%)
	M±s	1,29±1,33	1,08±1,10*	0,63±0,77***
Інтегральна оцінка	M±s	8,38±2,22	6,75±2,01***	4,42±1,82***
Примітки:	1. # – кількість осіб з наявністю симптому; 2. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з дослідженням до АСІТ.			

У другій після АСІТ сезон полінації в цій групі спостерігається стійка тенденція до зменшення кількості пацієнтів з проявами алергічного риніту і кон'юнктивіту (p>0,10) і майже вдвічі (на 42,2-45,9%) порівняно з початковим станом знижується інтенсивність їх вираженості (p<0,001). Кількість хворих з бронхіальними симптомами полінозу до цього часу практично не змінюється, проте ступінь вираженості їх проявів також вірогідно (в 1,8 рази; p<0,01) зменшується порівняно з вихідним рівнем.

З даних, представлених в табл. 2, видно, що під впливом підшкірної АСІТ на тлі імуномодулятора «Галавіт» також відбувається поступове зменшення кількості хворих з проявами алергічного риніту і кон'юнктивіту впродовж двох періодів спостереження і вірогідне зниження (p<0,05-0,001) інтенсивності їх проявів, починаючи з першого сезону полінації (в середньому на 19,0-20,8%), а до другого – на 41,4-51,1%. Слід відмітити, що в цій групі було в 1,8 рази більше пацієнтів з проявами бронхіальних симптомів полінозу, ніж в I групі ($\chi^2=3,35$; p=0,067), проте додаткове включення до АСІТ імуномодулятора «Галавіт» призвело до вірогідного зменшення інтенсивності проявів бронхоспазмів до другого дослідження в середньому на 16,3% (p<0,05), до третього – на 51,2% (p<0,001).

У хворих на поліноз, які одержували АСІТ пилковими алергенами сублінгвальним

методом у вигляді драже, також відмічалась стійка тенденція (p<0,10) до зменшення ринокон'юнктивальних симптомів відразу в перший після АСІТ сезон полінації рослин, а до другого сезону, як і в попередніх випадках, інтенсивність їх проявів зменшувалась в 1,7-2,1 рази (p<0,001) (табл. 3). Кількість пацієнтів з бронхоспазмами за цей період не змінилась, але їх вираженість зменшилась у 1,5 рази (p<0,05).

Порівняльний аналіз впливу різних методів АСІТ на динаміку клінічної симптоматики у хворих на поліноз показав, що для всіх методів характерні загальні тенденції: стійке, починаючи з першого сезону полінації після АСІТ, зниження інтенсивності вираженості ринальних (в середньому на 13,2-20,4%; p<0,10-0,01), кон'юнктивальних (на 13,8-20,8%; p<0,10-0,01) та бронхіальних симптомів (на 15,9-16,3%; p<0,10-0,05 після підшкірних методів АСІТ). До третього дослідження (другий сезон полінації алергенів після АСІТ) вказані показники вірогідно (p<0,05-0,001) зменшились на 33,8-52,9% від початкового рівня в усіх групах. Інтегральна оцінка вираженості клінічної симптоматики на початку дослідження була дещо вищою в II групі хворих (8,38±2,22 балів проти 8,08±1,87 в I групі і 7,80±1,70 балів у III групі; p>0,30 при всіх порівняннях за критерієм Дункана), але до третього дослідження ці відмінності практично нівелювались (p>0,70) (табл. 1-3). Найкраща динаміка показників інтенсивності вираженості бронхіальної симптоматики відзна-

Динаміка ступеня вираженості основних клінічних симптомів полінозу під впливом пероральної АСІТ у вигляді драже (n=15)

Симптом		До АСІТ (1 дослідження)	Після АСІТ	
			2 дослідження	3 дослідження
Чихання	Абс. (%)#	15 (100%)	15 (100%)	14 (93,3%)
	M±s	2,53±0,52	2,07±0,59*	1,53±0,64**
Свербіння і подразнення слизової оболонки носа	Абс. (%)	15 (100%)	14 (93,3%)	13 (86,7%)
	M±s	2,20±0,41	1,80±0,68•	1,13±0,64**
Кон'юнктивіт	Абс. (%)	15 (100%)	14 (93,3%)	13 (86,7%)
	M±s	2,27±0,46	1,87±0,64•	1,07±0,59**
Бронхоспазм	Абс. (%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)
	M±s	0,80±1,21	0,73±1,10	0,53±0,83*
Інтегральна оцінка	M±s	7,80±1,70	6,47±2,20*	4,27±1,71**
Примітки:	1. # – кількість осіб з наявністю симптому; 2. • – p<0,10; * – p<0,05; ** – p<0,001 порівняно з дослідженням до АСІТ.			

Таблиця 4

Самооцінка пацієнтів результатів лікування полінозу (абс., %)

Група	Результат		
	задовільний	добрий	відмінний
I група (n=36)	4 (11,1%)	24 (66,7%)	8 (22,2%)
II група (n=24)	3 (12,5%)	14 (58,3%)	7 (29,2%)
III група (n=15)	2 (13,3%)	11 (73,3%)	2 (13,3%)
В цілому (n=75)	9 (12,0%)	49 (65,3%)	17 (22,7%)

Примітка: при всіх порівняннях між групами p>0,20.

чалась при проведенні передсезонної АСІТ із застосуванням імуномодулятора «Галавіт».

Аналіз суб'єктивної оцінки пацієнтами результатів лікування також показав відсутність вірогідних відмінностей між ними, в залежності від методу АСІТ (табл. 4). На відсутність ефекту від проведеної терапії не вказав жоден пацієнт, а задовільну оцінку надали лише 9 (12,0%) пацієнтів. Найбільш оптимістично ефективність терапії оцінили пацієнти після АСІТ з додаванням імуномодулятора – 29,2% із них оцінили результат на «відмінно». Водночас, більшість пацієнтів, які одержували сублінгвальну АСІТ у вигляді драже, (73,3%) оцінили результат як «добрий».

Узагальнюючи викладений матеріал, можна зробити **висновки**:

1. Підшкірна АСІТ у дорослих пацієнтів, хворих на поліноз, залишається ефективним методом патогенетичної терапії, що підтверджується вірогідним зниженням проявів рино-кон'юнктивальних симптомів вже в перший після АСІТ сезон полінації алергенів.
2. Застосування АСІТ сублінгвальним методом у вигляді драже позитивно впливає на зменшення вираженості основних клінічних проявів полінозу і на задоволеність пацієнтів результатами лікування.
3. Комплекс лікувальних заходів, що включає передсезонну підшкірну АСІТ пилюковими алергенами на тлі імуномодулятора «Галавіт», є ефективною схемою профілактики загострення полінозу, особливо у пацієнтів з алергічною реакцією з боку бронхів.

1. Булгакова В.А. Иммунофармакотерапия детей с аллергическими болезнями / Булгакова В.А., Балаболкин И.И. // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т.3, №5. – С.22-28.
2. Гушин И.С. Аллергия и аллергические болезни // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1998. – №11. – С.1-16.
3. Гушин И.С. Лечение сезонного и хронического ринита // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1998. – Т.9, №3. – С.5-32.
4. Кайдашев І.П. Теоретичні основи сублінгвальної специфічної імунотерапії та окремі аспекти її практичного застосування: Метод. рекомендації / Кайдашев І.П., Драннік Г.М. – К., 2007. – 27 с.
5. Паттерсон Р. Аллергические болезни (диагностика и лечение) / Паттерсон Р., Грэмер Л., Гринберг П. – М.: Гэотар, 2000. – 734 с.
6. Хаитов Р.М. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия / Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Российский аллергологический журнал. – 2005. – №4. – С.30–43.
7. Canonica G.W. Non injection routes for immunotherapy / Canonica G.W., Passalacqua G. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol.111. – P.437-448.

Надійшла до редакції 25.05.11

© Є.М. Дитятковська, 2011

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ У БОЛЬНЫХ ПОЛИНОЗОМ

Дитятковская Е.М. (Днепропетровск)

Резюме

В статье представлены результаты сравнительного анализа влияния парентеральной и сублингвальной предсезонной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) на динамику основных клинических симптомов у 75 больных поллинозом в возрасте от 18 до 55 лет. Установлено устойчивое снижение интенсивности выраженности клинической симптоматики поллиноза, начиная с первого после АСИТ сезона полликации растений, особенно после подкожной АСИТ с использованием иммуномодулятора «Галавит».

THE DIFFERENT ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY METHODS' IMPACT ON CLINICAL SYMPTOMATICS DYNAMICS AT PATIENTS SUFFERING FROM POLLINOSIS

Dytyatkovs'ka Ye.M. (Dnipropetrovs'k)

Summary

The results of comparative analysis of the impact of parenteral and sublingual allergen-specific immunotherapy (ASIT) at main clinical symptoms' dynamics at 75 patients suffering from pollinosis aged from 18 to 55 years. The stable clinical symptomatic intensity decrease was revealed, starting from the 1-st from ASIT plants' pollination season, especially after subcutaneous using the immune modulator «Galavit».