

Изучение клинической эффективности аллергенспецифической иммунотерапии *Neisseria perflava* у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами инфекционно-аллергической бронхиальной астмы

Е.М.Костина, Н.И.Баранова, Б.А.Молотилов

Пензенский институт усовершенствования врачей, кафедра аллергологии и иммунологии
(зав. кафедрой – проф. Б.А.Молотилов)

Цель работы – оценить эффективность аллергенспецифической иммунотерапии *Neisseria perflava* при разных клинико-патогенетических вариантах инфекционно-аллергической бронхиальной астмы. Обследовано 65 больных с инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы с сенсibilизацией к аллергену *Neisseria perflava*. Аллергоиммунологическое обследование включало постановку кожных проб с нативным бактериальным аллергеном *Neisseria perflava*, определение уровней общего и специфических IgE-антител (IgE-АТ) к бактериальным аллергенам. В соответствии с целью работы больные были разделены на 3 группы: с преобладанием специфических механизмов (19 пациентов); сочетанием специфических и неспецифических механизмов (36 человек); преобладанием неспецифических механизмов (10 человек). Наибольший эффект от иммунотерапии бактериальными аллергенами с учетом отличных, хороших и удовлетворительных результатов получен у больных 1-й группы (89,5%) в сравнении с 80,5% и 60% у пациентов 2-й и 3-й групп. Отмечено значительное снижение показателей общего IgE с $110,1 \pm 10,1$ до $54,3 \pm 11,3$ после АСИТ ($p < 0,05$) и интенсивности кожно-аллергических реакций с $3,1 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) в 1-й группе больных с иммунными механизмами. У пациентов 3-й группы с преобладанием неиммунных механизмов не отмечено статистически достоверного снижения уровня общего IgE, специфических IgE-антител и интенсивности кожных реакций с бактериальными аллергенами. Эффективность АСИТ *Neisseria perflava* определяется патогенетическим механизмом развития заболевания. Для успешного проведения иммунотерапии необходимо проводить отбор больных с учетом механизмов развития инфекционно-аллергической бронхиальной астмы.

Ключевые слова: инфекционно-аллергическая бронхиальная астма, бактериальные аллергены, аллергенспецифическая иммунотерапия

The study of clinical effect of allergenspecific immunotherapy *Neisseria perflava* with different patogenetic mechanism of infectious-allergic bronchial asthma

Е.М.Kostina, N.I.Baranova, B.A.Molotilov

Penza Institute of Post Graduate Education, Department of Allergology and Immunology
(Head of the Department – Prof. A.I.Kislov)

The aim of the study was to analyze 10-year experience of using of specific immunotherapy with *Neisseria perflava* in patients with different patogenetic mechanisms of infectious-allergic bronchial asthma. 65 patients with infectious bronchial asthma with verified sensibilization to bacterial allergen *Neisseria perflava* were divided into 3 groups. The first group of 19 patients – with prevailing immunological mechanisms; the second group of 36 patients – with specific immunological and non-specific mechanisms; the third group of 10 patients – with prevailing non-specific mechanisms. Our study demonstrated that immunotherapy with bacterial allergens of *Neisseria perflava* was more effective in the 1st group (89.5%) in comparison with 80.5% (the 2nd group) and 60% (the 3d group). For the success of immunotherapy it is necessary to select patients with regard to the immunological mechanisms of infectious-allergic bronchial asthma.

Key words: infectious-allergic bronchial asthma, bacterial allergens, allergenspecific immunotherapy

Для корреспонденции:

Костина Елена Михайловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры аллергологии и иммунологии Пензенского института усовершенствования врачей

Адрес: 440060, Пенза, ул. Стасова, 8А

Телефон: (841) 43-4357

E-mail: giuv@sura.ru

Статья поступила 26.03.2009 г., принята к печати 31.03.2010 г.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) остается наиболее эффективным патогенетическим методом лечения у больных с аллергическими заболеваниями. По данным разных авторов, ее клиническая эффективность составляет от 70 до 92% [1, 2]. Однако сохраняется часть больных, у которых эффективность АСИТ остается малоэф-

фективной, а в ряде случаев и неэффективной, что требует более глубокого изучения причин неудовлетворительных результатов и разработки дифференцированных подходов к проведению иммунотерапии.

Аллергическая гиперчувствительность развивается через включение иммунных механизмов, которые могут быть IgE-опосредованными и не IgE-опосредованными. IgE-опосредованные механизмы могут быть атопическими и неатопическими [3].

Это приводит к выделению, как минимум, двух групп больных, которые различаются между собой по своей реактивности и клиническим проявлениям. По биологическому значению атопия является синдромом и одним из проявлений аллергических реакций. Кроме того, нельзя не учитывать вовлечение в процесс неиммунных (неспецифических) механизмов, которые в патогенезе атопических заболеваний играют важную роль [4–6]. Наличие неспецифических механизмов и их выраженность отражаются на эффективности АСИТ [7–9]. Много работ посвящено изучению механизмов АСИТ и ее эффективности при аллергических заболеваниях, обусловленных бытовой и пылевой сенсibilизацией. Вопросы проведения иммунотерапии у больных с бактериальной сенсibilизацией остаются дискуссионными. Недостаточно разработаны критерии отбора больных для проведения АСИТ бактериальными аллергенами [2]. Учитывая вышеизложенное, нам было интересно провести изучение эффективности АСИТ при различных клинко-патогенетических вариантах инфекционно-аллергической бронхиальной астмы. В ранее проведенных исследованиях было показано, что бактериальная сенсibilизация характеризуется рядом особенностей в механизмах развития: сочетанием специфических и неспецифических механизмов; сочетанием различных аллергических реакций (4 типа по классификации Джелла и Кумбса) у одного больного; наличием вторичной иммунной недостаточности в различных звеньях иммунной системы [2, 5]. При выборе метода иммунотерапии необходимо учитывать эти патогенетические особенности [2].

Цель работы – оценить эффективность аллергенспецифической иммунотерапии *Neisseria perflava* при разных клинко-патогенетических вариантах инфекционно-аллергической бронхиальной астмы.

Пациенты и методы

Проанализирован 10-летний опыт проведения иммунотерапии бактериальными аллергенами на базе аллергологического отделения Пензенской городской клинической больницы №4.

Обследованы 65 больных с инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы (ИАБА) с сенсibilизацией к *Neisseria perflava*. Учитывая, что АСИТ противопоказана больным с тяжелым течением заболевания, мы включали в исследование пациентов с легким (25 человек – 38,5%) и средне-тяжелым (40 человек – 61,5%) течением бронхиальной астмы. Всем больным до и после курса АСИТ проводилось клинко-лабораторное и аллергоиммунологическое обследование.

Клинко-лабораторное обследование включало сбор аллергологического анамнеза, результаты объективного осмотра, общеклинические методы исследования с целью выявления очагов хронической инфекции (рентгенографическое

обследование органов грудной клетки, ультразвуковое обследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия, дуоденальное зондирование с микроскопией и посевом желчи, анализы крови, мочи, кала). Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проведено у больных с респираторными заболеваниями на компьютерном виталографе «Alpha». Для выявления сопутствующих заболеваний проводились консультации врачей других специальностей (ЛОП-врача, гинеколога, стоматолога, гастроэнтеролога) с целью коррекции неспецифической терапии. У больных заболеваниями дыхательных путей для подтверждения специфических механизмов проведено цитологическое исследование мазка из полости носа. Комплексное общеклиническое обследование позволило определить показания и противопоказания для проведения специфического аллергологического тестирования и иммунотерапии.

Аллергоиммунологическое обследование включало постановку кожных проб с нативным бактериальным аллергеном *Neisseria perflava*, разработанных В.Н.Федосеевой. Проведено определение уровней общего и специфических IgE-антител к бактериальным аллергенам. Специфические гуморальные факторы в сыворотке крови определяли методом непрямого твердофазного ИФА фирмы «Хема» (Москва) и НПО «Аллерген» (Ставрополь).

Каждый из симптомов заболевания оценивали по шкале тяжести в баллах от 0 (нет симптомов) до 3 баллов (легкая степень – 1, средняя – 2, тяжелая – 3 балла). Клиническую эффективность лечения аллергенами оценивали по 4-балльной шкале, предложенной А.Д.Адо [7].

У большинства больных (92,3%) отмечается четкая связь обострений основного заболевания с присоединением вирусной инфекции, что усугубляет состояние больного и приводит к хроническому течению бактериального воспаления. Кроме того, состояние больных чаще ухудшалось в холодное и сырое время года, преимущественно в осенне-зимний период. У 98% больных выявлялись различные сопутствующие заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта. При этом 50 (76,9%) больных отмечали связь обострений основного заболевания с обострением очагов хронической инфекции. В 49,2% случаев у больных бронхиальной астмой развитию клинически выраженных приступов удушья предшествовала хроническая патология верхних дыхательных путей, а у 34 (52,3%) пациентов выявлялся инфекционно-аллергический риносинусит в сочетании с бронхиальной астмой, значительно утяжеляя ее течение. Длительный, вялотекущий воспалительный процесс характеризовался торпидностью к противовоспалительной и антибактериальной терапии, что свидетельствует о клиническом проявлении у больных вторичной иммунной недостаточности. В большинстве случаев отмечалось от трех и более обострений основного и/или сопутствующих заболеваний в год. Эти больные вынуждены ежегодно получать от двух-трех, а иногда и более курсов антибактериальной терапии, эффект которой был кратковременным.

Результаты исследования и их обсуждение

При внутрикожном тестировании с аллергеном *Neisseria perflava* наблюдались кожно-аллергические реакции по немедленному типу (ГНТ) – через 20 мин, замедленному типу

(ГЗТ) – через 24–48 ч, а также сочетание немедленных и замедленных аллергических реакций (ГНТ+ГЗТ). Немедленные аллергические реакции выявлены у 34 (52,3%) человек, у 23 (35,4%) отмечено сочетание немедленных и замедленных аллергических реакций. Гиперчувствительность замедленного типа зарегистрирована всего у 8 пациентов (12,3%). Кожно-аллергические реакции на бактериальные аллергены характеризовались разной степенью интенсивности (от 1+ до 3–4+). Наиболее выраженной интенсивности наблюдались реакции по ГНТ, что и является одним из факторов подтверждения атопических механизмов при бактериальной сенсibilизации. Полученные результаты подтверждают участие различных типов аллергических реакций в патогенезе инфекционно-аллергической бронхиальной астмы. При специфическом тестировании помимо местных регистрировались общие системные реакции. Так, у 5 больных наблюдались кратковременные приступы удушья, у 7 больных – появление приступообразного кашля, у 12 – заложенность носа, ринорея, 18 больных отмечали общую слабость, недомогание, чувство озноба и повышение температуры до субфебрильных значений. Общие реакции купировались самостоятельно в течение суток или при приеме симптоматических средств (бронхолитики, антигистаминные препараты).

Большую роль в возникновении бактериальной сенсibilизации играет состояние реактивности организма. Так, 34 (52,3%) пациента имеют отягощенную аллергическую наследственность (наличие близких родственников с атопией); на ранее перенесенные аллергические заболевания указывали 84,6% больных. Показатели общего IgE в сыворотках крови обследуемых больных колебались от 25 МЕ/мл до 300 МЕ/мл, в среднем составили $109,30 \pm 10,20$ МЕ/мл. У 1/3 больных (40%) наблюдались повышенные значения показателей общего IgE от 100 до 300 МЕ/мл. У этой группы больных наблюдались выраженные кожно-аллергические реакции (3–4+) по немедленному типу.

Исследование уровней специфических IgE показало их значимость у группы больных с феноменом ГНТ. Регистрировались значения специфических IgE-АТ к аллергену *Neisseria perflava* в пределах низкого и среднего и у части больных – высокого уровня (I и II, III классы). Вышеизложенное подтверждает участие специфических механизмов в патогенезе ИАБА.

В соответствии с целью работы больные были разделены на 3 группы:

1-я группа – с преобладанием специфических механизмов (19 пациентов);

2-я группа – с сочетанием специфических и неспецифических механизмов (36 человек);

3-я группа – с преобладанием неспецифических механизмов (10 человек).

Для пациентов 1-й группы было характерно: наличие положительного аллергоанамнеза, отягощенная наследственность по атопическим заболеваниям, положительные результаты кожного тестирования с аллергеном *Neisseria perflava* значительной интенсивности в пределах $3,1 \pm 0,1$ балла по типу ГНТ; выявление повышенного уровня общего IgE $110,1 \pm 10,1$ МЕ/мл, наличие специфических IgE-антител к бактериальному аллергену *Neisseria perflava* высокого и

среднего уровня у 17 пациентов (89,5%). В мазке из полости носа определялось повышенное содержание числа эозинофилов более 5–10% у 9 человек, а у 5 – более 25% (в среднем $12,3 \pm 0,5$) (табл. 1). При этом из сопутствующей патологии преобладали аллергические заболевания респираторного тракта и кожи. Наличие перечисленных показателей, характеризующих иммунные механизмы, служило критериями отбора пациентов в эту группу.

Во 2-ю группу были включены пациенты с ГНТ и сочетанными (немедленными и замедленными, ГНТ + ГЗТ) аллергическими реакциями на аллерген *Neisseria perflava* меньшей интенсивности при кожном тестировании, менее значимым повышением уровня общего IgE. Только у 25% пациентов этой группы выявлены специфические IgE-АТ к аллергену *Neisseria perflava* низкого уровня (3-го класса). При проведении микроскопического исследования мазка из носовой полости у данной группы больных не выявлено высоких значений количества эозинофилов, отмечены цифры в пределах 3–10% у 10 человек, что в среднем значительно менее выражено по сравнению с результатами у пациентов 1-й группы (см. табл. 1). Вместе с тем, более чем у 2/3 пациентов наблюдались умеренно выраженные неспецифические реакции в виде бронхиальной и назальной гиперреактивности на физические, химические факторы, холодный воздух и наличие очагов хронической инфекции. Полученные результаты дали нам основание сделать выводы о сочетании иммунных и неиммунных механизмов заболевания у пациентов этой группы.

В 3-ю группу были включены пациенты со слабыми кожными реакциями на аллерген *Neisseria perflava* по типу ГЗТ и значениями общего IgE в пределах нормального диагностического уровня. У всех пациентов выявлено отсутствие специфических IgE-АТ к аллергену *Neisseria perflava* в сыворотке крови. При этом у всех больных (10 человек – 100%) наблюдались выраженные неспецифические реакции; аллергическая наследственность отрицательная. Содержание ко-

Таблица 1. Дифференциально-диагностические критерии иммунных и неиммунных механизмов у больных ИАБА

Показатели	Группа больных		
	1-я группа (n = 19)	2-я группа (n = 36)	3-я группа (n = 10)
Отягощенная наследственность	14 (73,7%)	20 (55,5%)	отсутствует
Сопутствующие аллергические заболевания	17 (89,5%)	22 (61,1%)	2 (20,0%)
Неспецифические факторы	5 (26,3%)	28 (77,7%)	10 (100%)
Очаги хронической инфекции	7 (36,8%)	33 (91,7%)	10 (100%)
Специфические IgE-АТ	17 (89,5%)	9 (25,0%)	отсутствует
Общий IgE, МЕ/мл	$110,1 \pm 10,1$	$100,1 \pm 10,3$	$24,1 \pm 10,1^{***,****}$
Содержание эозинофилов в мазке из полости носа	$12,3 \pm 0,5$	$4,4 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,3^{***,****}$
Интенсивность КП в +	$3,1 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,2^*$	$1,6 \pm 0,1^{***,****}$
Количество положительных КП по:			
ГНТ	19	13	2
ГНТ + ГЗТ	0	23	0
ГЗТ	0	0	8

* $p < 0,05$ достоверность различий показателей 1-й и 2-й групп;
 ** $p < 0,05$ достоверность различий показателей 2-й и 3-й групп;
 *** $p < 0,05$ достоверность различий показателей 1-й и 3-й групп.

Таблица 2. Анализ эффективности АСИТ *Neisseria perflava* в зависимости от клинико-патогенетических механизмов развития ИАБА

Показатели	Группа больных					
	1-я группа (n = 19)		2-я группа (n = 36)		3-я группа (n = 10)	
	до АСИТ	после АСИТ	до АСИТ	после АСИТ	до АСИТ	после АСИТ
Общий IgE, МЕ/мл	110,1 ± 10,1	54,3 ± 11,3	100,1 ± 10,3	87,3 ± 11,4	24,1 ± 10,1	22,3 ± 10,1
Специфические IgE-АТ	17 (89,5%)	8 (36,8%)	9 (25,0%)	5 (13,9%)	–	–
Интенсивность КП в +	3,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1*	2,7 ± 0,2	1,9 ± 0,2**	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,2
Эффективность АСИТ	17–89,5%		29–80,5%		6–60,0%	

p < 0,05 достоверность различий показателей до и после АСИТ у больных 1-й группы;
 ** *p* < 0,05 достоверность различий показателей до и после АСИТ у больных 2-й группы.

личества эозинофилов в мазке регистрировалось от 1 до 3% (см. табл. 1). У всех больных отмечено наличие очагов хронической инфекции дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта с частыми рецидивами и торпидностью к проведению традиционной неспецифической терапии, что, несомненно, утяжеляет течение основной патологии. Ведущее значение в патогенезе заболеваний у данной группы больных имели неспецифические механизмы.

Нами проведено изучение клинической эффективности АСИТ бактериальным аллергеном *Neisseria perflava* у пациентов трех групп. Наилучший эффект с учетом отличных, хороших и удовлетворительных результатов получен у больных 1-й группы (89,5%) в сравнении с 80,5% и 60% у пациентов 2-й и 3-й групп (табл. 2, 3). Клинически у больных с положительным эффектом АСИТ наблюдалось значительное уменьшение частоты и тяжести основного заболевания, снизилась потребность в базисной терапии, улучшились показатели бронхиального и назального дыхания, уменьшилась частота рецидивов сопутствующих очагов хронической инфекции. При этом отмечено значительное снижение показателей общего IgE и интенсивности кожно-аллергических реакций с аллергеном *Neisseria perflava* (табл. 2). После проведенной алерговакцинации специфические IgE-АТ выявлены только у 8 (36,8%) обследованных пациентов 1-й группы, что практически вдвое меньше по сравнению с исходными данными. По нашему мнению, вышеперечисленные моменты свидетельствуют о значимости специфических механизмов при проведении АСИТ *Neisseria perflava*.

У пациентов 3-й группы с преобладанием неиммунных механизмов после лечения не отмечено динамики в уровнях общего IgE и интенсивности КП с аллергеном *Neisseria perflava* (табл. 2). Клиническая эффективность составила всего 60%. В равной мере у пациентов 1-й и 2-й групп при проведении иммунотерапии отмечены отличные и хорошие результаты. Однако число неудовлетворительных результатов АСИТ значительно больше у больных 3-й группы (у 4 человек – 40%) при снижении отличных и хороших результатов (табл. 3).

При проведении АСИТ *Neisseria perflava* у части больных наблюдались побочные реакции в виде субфебрильной температуры, слабости, недомогания, обострения основного

заболевания (появление высыпаний, кашля, одышки). АСИТ приостанавливалась, проводилась неспецифическая терапия, после чего курс возобновляли с прежней дозы или на разведение выше. Мы не отметили значительных различий в появлении побочных реакций у больных с разными механизмами ИАБА.

Вывод

Эффективность АСИТ аллергеном *Neisseria perflava* определяется клинико-патогенетическими механизмами развития ИАБА. Наилучшие результаты наблюдаются в группе больных с иммунными (IgE-опосредованными) и сочетанными механизмами, что необходимо учитывать при отборе больных для проведения специфической иммунотерапии.

Литература

1. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: Фармарус-принт, 1998.
2. Пыцкий В.И. Механизмы возникновения и развития бронхиальных астм и основные принципы их лечения. – М.: Фармарус-принт Медиа, 2008. – 53 с.
3. Johanson S.G.O. A revised nomenclature for allergy – a condensed version of the EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy and Clin. Immunol. Intern.* – 2002. – V.14 (6). – P.279–287.
4. Пыцкий В.И. Атопия и группа атопических и псевдоатопических заболеваний // *Тер. арх.* – 2000. – № 12. – С.64–67.
5. Пыцкий В.И. Неиммунные механизмы в патогенезе атопической группы заболеваний // *Аллергол. и иммунол.* – 2005. – Т.6. – №1. – С.98–105.
6. Федосеев Г.Б. Заключение. – В кн.: Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия. – СПб.: Нормед-издат, 1998. – С.679–687.
7. Федосеева В.Н., Молотилев Б.А., Ларина О.Н., Федоскова О.Ю. Бактериальная аллергия. – Пенза, 2004. – 213 с.
8. Федосова Л.Б., Пыцкий В.И., Филатов О.Ю. Эффективность специфической алерговакцинации у больных с различным сочетанием иммунных и неиммунных механизмов развития атопии // *Аллергол. и иммунол.* – 2005. – №3. – С.104–115.
9. Адо А.Д., Андрианова Н.В., Алексеева В.Н., Федосеева В.Н. Специфическая терапия инфекционно-аллергических заболеваний дыхательных путей // *Сов. мед.* – 1976. – №11. – С.112–116.

Информация об авторах:

Баранова Надежда Ивановна, кандидат биологических наук, ассистент кафедры аллергологии и иммунологии Пензенского института усовершенствования врачей
 Адрес: 440060, Пенза, ул. Стасова, 8А
 Телефон: (841) 43-4357
 E-mail: giuv@sura.ru

Молотилев Борис Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии Пензенского института усовершенствования врачей
 Адрес: 440060, Пенза, ул. Стасова, 8А
 Телефон: (841) 43-4357
 E-mail: giuv@sura.ru

Таблица 3. Эффективность парентеральной АСИТ *Neisseria perflava* в зависимости от клинико-патогенетических механизмов развития ИАБА

Группа больных	Число больных	Результаты лечения				Эффективность АСИТ %
		отл.	хор.	удов.	неуд.	
1-я группа	19	10	5	2	2	89,5
2-я группа	36	9	16	4	7	80,5
3-я группа	10	2	2	2	4	60,0
Всего	65	21	23	8	13	80,0