

© ДЕМКО И.В., СОБКО Е.А., ИЩЕНКО О.П., СОЛОВЬЕВА В.А.
УДК 616.248:615.37

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

И.В. Демко, Е.А. Собко, О.П. Ищенко, В.А. Соловьева

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. И.В. Демко;

Красноярская краевая клиническая больница № 1, гл. врач – Заслуженный врач РФ Б.П. Маштаков.

***Резюме.** Изучали клиническую эффективность аллергенспецифической иммунотерапии у больных бронхиальной астмой, наблюдавшихся в аллергологических кабинетах КГБУЗ ККБ с 1998 по 2008 годы. Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность АСИТ является высокой. При повторных курсах эффективность АСИТ возрастает. Клиническая эффективность АСИТ повышается при ее проведении в первые 5 лет от дебюта заболевания. Проведение АСИТ у больных аллергической бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести позитивно влияет на характер противовоспалительной терапии, позволяя существенно снизить дозу базисного препарата. Отмена противовоспалительной терапии возможна в случае успешно проведенной АСИТ у пациентов с легким течением бронхиальной астмы*

***Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергия, аллергенспецифическая иммунотерапия.*

Демко Ирина Владимировна – д.м.н., проф. зав. каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: demko64@mail.ru, тел. 8(3912)283469.

Собко Елена Альбертовна – ассистент каф. внутренних болезней №2 с курсом ПО КрасГМУ; тел. 8(3912)283469.

Ищенко Ольга Петровна – КГУЗ «Краевая клиническая больница №1», врач аллерголог; тел. 8(3912)283469.

Аллерген – специфическая иммунотерапия – метод лечения Ig E – зависимых аллергических заболеваний, состоящий во введении в организм пациента возрастающих доз того аллергена, к которому выявлена повышенная чувствительность и который ответственен за клинические проявления заболевания. Цель лечения – выработка у пациента толерантности к естественной экспозиции данного аллергена. Ожидаемые результаты:

клинический параметр – улучшение симптомов аллергического заболевания и лекарственный параметр – снижение потребления симптоматических препаратов.

Многолетний положительный опыт, накопленный отечественными и зарубежными аллергологами по аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) атопических заболеваний получил в последнее десятилетие строго научное подтверждение ее эффективности, благодаря рандомизированным, двойным слепым плацебо – контролируемым исследованиям, выполненным со стандартными аллергенами [3, 4, 11]. В них продемонстрирована клиническая эффективность АСИТ при бронхиальной астме, обусловленной аллергией к дерматофагоидным клещам [7, 9, 10]. Эффективность АСИТ подтверждается и результатами данных метанализа 20 опубликованных исследований, отобранных по строгим методическим критериям [11]. Показано, что достоверным результатом АСИТ является уменьшение симптомов бронхиальной астмы, улучшение показателей функции внешнего дыхания, снижение бронхиальной гиперреактивности, сохранение длительной ремиссии заболевания [7,11]. В настоящее время имеются немногочисленные исследования по комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и АСИТ, свидетельствующие о положительных результатах [5,6,7,8,12].

Цель работы: изучение эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у больных аллергической бронхиальной астмой легкой и средней тяжести.

Материалы и методы

Обследовано 140 больных бронхиальной астмой, получающих аллергенспецифическую иммунотерапию, страдающих бронхиальной астмой, наблюдавшихся в аллергологических кабинетах краевой клинической больницы (ККБ) Красноярска. Среди них было 62 женщины, 78 мужчин в возрасте от 15 до 50 лет.

Перед началом лечения АСИТ все больные проходили тщательное обследование, включающее сбор аллергологического анамнеза, клинический осмотр, оценку тяжести заболевания, общепринятые и специальные методы исследования. Всем больным были даны рекомендации по мероприятиям, направленным на уменьшение контакта с причинно – значимыми аллергенами. Все пациенты осматривались врачом ежедневно при проведении основного курса АСИТ и в день введения поддерживающей дозы аллергена. Диагноз бронхиальной астмы (БА) устанавливался на основании критериев, изложенных в международных согласительных документах [12].

Отбор больных для АСИТ осуществлялся на основе показаний, представленных в работах [1,2,3]. Эти показания включали:

- выполнение пациентом режима лечения;
- невозможность устранения контакта пациента с аллергеном;
- потребность в ежедневной фармакотерапии в течение длительного времени;

- ограниченный спектр причинно – значимых аллергенов (не более 3)
- интенсивность кожных проб от ++ до ++++;
- показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) или форсированный объём выдоха (ОФВ₁) не ниже 70% от должных величин;
- отсутствие противопоказаний.

Скарификационные пробы ставили по общепринятому методу [1]. Оценивали кожные тесты, давшие результат от ++ до ++++ для каждого аллергена.

При проведении АСИТ использовали аллергены клеща, представляющие собой водно-солевые экстракты, производства НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН (Москва). АСИТ проводили путем подкожных инъекций аллергена в плечевую область по классической схеме. Лечение начинали с разведения 10^{-6} . После окончания основного курса АСИТ достигалась 5976 PNU. После проведения основного курса больные получали поддерживающую дозу аллергена 1 раз в 3 недели в течение года.

Состояние бронхиальной проходимости оценивали путем измерения жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), теста Тиффно (соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ). Параметры ФВД регистрировали на аппарате «Pneumoscore» (Erich Yaeger, Германия), результаты выражали в процентах к должным величинам.

Для оценки уровня контроля использовался тест по контролю над астмой (АСТ). Тест АСТ на каждый из 5 вопросов предлагает 5 вариантов ответа, соответствующих определенному баллу. Сумма 25 баллов означает полный контроль БА. Сумма 20-24 балла означает, что астма контролируется хорошо, но не полностью. Сумма менее 19 баллов указывает на неконтролируемое течение БА.

Больные, получавшие АСИТ, были разделены на 2 группы:

1-я группа: больные бронхиальной астмой средней тяжести – 42 больных, среди них: женщин – 26, мужчин – 16, средний возраст пациентов составил $34,6 \pm 1,9$ года, давность заболевания – $11,3 \pm 0,96$ лет.

2-я группа: больные бронхиальной астмой лёгкой тяжести – 98 больных, среди них женщин – 36, мужчин – 62, средний возраст – $27,05 \pm 1,01$ года, давность заболевания – $10,1 \pm 0,6$ лет.

У 137 обследуемых больных ($94,2 \pm 1,99\%$) были выявлены сочетанные атопические заболевания, которые включали: АБА и аллергический персистирующий ринит – 65 больных ($46,4 \pm 4,26\%$), АБА + поллиноз – 52 пациента ($37,1 \pm 4,12\%$), АБА и атопический дерматит – 14 больных ($10 \pm 2,56\%$), АБА и крапивница 6 ($4,2 \pm 1,71\%$).

Оценку полученных результатов проводили с помощью прикладного пакета программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6,0. в сравнительном анализе групп по количественным признакам использовали непараметрический U – критерий Манна – Уитни. Частоту встречаемости признака оценивали с помощью

критерия χ^2 с поправкой Йейтса, при малом числе наблюдений использовали точный критерий Фишера. Нормальность изменений оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Описательная статистика по тексту статьи представлена как $M \pm m$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Критерии оценки эффективности АСИТ:

- ♦ отличный эффект – достижение полного контроля над симптомами заболевания. АСТ 25 баллов;
- ♦ хороший эффект – частичный контроль над симптомами заболевания. АСТ 20-24 балла;
- ♦ удовлетворительный эффект – показатель АСТ не менее 18-19 баллов.

Результаты и обсуждение

В процессе лечения системных аллергических реакций не наблюдалось, местные реакции в виде гиперемии и небольшого отека отмечались у 35 больных ($21,2 \pm 3,45\%$).

При анализе причинно – виновных аллергенов у всех пациентов выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам (аллергия к клещам пыли). У 38% больных отмечалась повышенная чувствительность и к пыльцевым аллергенам. Кроме основной болезни у наших пациентов встречались и сопутствующие заболевания, проявляющиеся: непереносимостью лекарственных препаратов ($4,2 \pm 1,69\%$), непереносимостью пищевых продуктов с различными клиническими проявлениями ($8 \pm 2,92\%$), паразитарной инвазией ($3,6 \pm 1,57\%$).

Из семейного анамнеза установлено, что 80 человек ($57,1 \pm 4,18\%$) имели отягощенную наследственность (наличие близких родственников с атопией).

Давность заболевания до первого курса АСИТ была различной от нескольких месяцев до 15 лет, но у большинства не превышала 5 лет ($56,4 \pm 4,19\%$).

До проведения АСИТ в 1-й группе пациентов все больные получали базисную противовоспалительную терапию: 27 больных ($64 \pm 7,4\%$) принимали монотерапию иГКС, $36 \pm 7,4\%$ пациентов получали комбинированную терапию (иГКС + длительно действующие β_2 агонисты (ДДБА)). После проведенной АСИТ и длительного введения поддерживающей дозы аллергена на фоне регулярного приема противоастматической терапии в случае достижения контролируемого течения заболевания, проводилось снижение дозы базисного препарата. Так, в 1-й группе больных удалось уменьшить дозу противоастматического препарата в 2 раза у 12 больных, у 5 пациентов лекарственный препарат был отменен, а у 25 пациентов доза базисного препарата осталась прежней.

Пациенты 2-й группы (БА легкой тяжести) преимущественно не имели постоянного приема противоастматической терапии ($45,9 \pm 5,03\%$). 25 больных получали кромоны ($25,5 \pm 4,4\%$), а 28 больных ($28,5 \pm 4,56\%$) низкие дозы иГКС. В процессе проводимого лечения значительно увеличилась доля пациентов не получавших лекарственную противоастматическую терапию ($82,6 \pm 3,83\%$). Практически в два раза уменьшилось число больных получавших низкие дозы иГКС (с $28,5 \pm 4,56\%$ до $17,3 \pm 3,82\%$).

Полученные результаты являются позитивными и свидетельствуют об эффективности АСИТ, позволяющей достигнуть контролируемого течения заболевания, и изменить характер лекарственной противовоспалительной терапии у больных БА как легкого, так и среднетяжелого течения.

Нами изучена зависимость клинической эффективности АСИТ от времени появления первых клинических симптомов.

Полученные данные о заболевании (до начала лечения) у больных БА среднетяжелого течения свидетельствуют о том, что проведение АСИТ впервые 5 лет от начала клинических проявлений дает более высокие показатели отличных результатов (табл. 1)

У больных бронхиальной астмой лёгкого течения клиническая эффективность АСИТ независимо от давности заболевания до лечения аллергеном является высокой, но больше отличных результатов от АСИТ ($78-80 \pm 4,18\%$) наблюдается в первые 3-5 лет от дебюта заболевания (табл. 1). Следовательно, чем раньше установлен диагноз, и проведено лечение аллергеном, тем выше клиническая эффективность АСИТ.

При анализе показателей функции внешнего дыхания как у пациентов 1-й, так и 2-й группы до начала проведения АСИТ изменений выявлено не было. Но обращало на себя внимание, что в процессе лечения у пациентов 1-й группы отмечалось достоверное увеличение такого показателя, как $ОФВ_1$ ($p < 0,05$) (табл. 2). У пациентов с легким течением аллергической бронхиальной астмы (2-я группа) на фоне лечения наблюдалось увеличение показателя ФЖЕЛ ($p < 0,05$) (табл. 3).

Проведена оценка уровня контроля над БА с помощью теста АСТ у пациентов 1-й и 2-й групп до начала лечения и в динамике через 12 месяцев.

Результаты оценки контроля над бронхиальной астмой с помощью теста АСТ у обследованных пациентов представлены на рис. 1.

Независимо от степени тяжести бронхиальной астмы, в процессе динамического наблюдения за пациентами, отмечалась положительная динамика в сторону увеличения суммарного показателя теста АСТ. Так, у пациентов 1-й группы суммарный показатель теста АСТ достоверно увеличился с $17,6 \pm 1,32$ до $22,1 \pm 1,25$ балла ($p < 0,05$), а у пациентов 2-й группы – с $21,5 \pm 0,57$ до $23,64 \pm 0,25$ баллов ($p < 0,05$).

Установлено, что клиническая эффективность АСИТу больных бронхиальной астмой высокая: через 12 месяцев лечения в 1-й группе отличные результаты (данные теста АСТ 25 баллов) были достигнуты у 17 пациентов ($40,5 \pm 7,57\%$), хорошие – у 21 больного ($50 \pm 7,71\%$) (данные АСТ 20-24 балла), удовлетворительные – у 4 больных ($9 \pm 4,41\%$). У пациентов 2-й группы (БА легкого течения) отличные результаты регистрировались у 71 больного ($72,5 \pm 4,51\%$), хорошие – у 24 ($24,4 \pm 4,33\%$) пациентов, удовлетворительные – у 3 больных, что составило $3,1 \pm 1,75\%$ (рис. 2).

Следовательно, полученные нами результаты свидетельствуют о высокой эффективности АСИТ у больных БА: отличные результаты были достигнуты у $72,5 \pm 4,51\%$ больных БА лёгкого течения и у $40,5 \pm 7,57\%$ пациентов БА средней тяжести. Анализ данных литературы и опыт, накопленный в

аллергологическом отделении Красноярской краевой клинической больницы, позволяют рассматривать комбинированное лечение (специфическая иммунотерапия и иГКС) в рамках синергического взаимодополняемого процесса. На начальном этапе лечения, пока не реализовалось терапевтическое действие специфической иммунотерапии, кортикостероиды, обеспечивая контролируемое течение астмы, позволяют осуществить СИТ, а постепенно нарастающий эффект последней способствует, в свою очередь, отмене иГКС или значительному снижению их дозы.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали высокую эффективность АСИТ у больных БА: отличные результаты достигнуты у $72,5 \pm 4,51\%$ больных БА лёгкого течения и у $40,5 \pm 7,57\%$ пациентов БА средней тяжести. Необходимо отметить, что клиническая эффективность АСИТ повышается при ее проведении в первые 5 лет от дебюта заболевания. Проведение АСИТ у больных аллергической БА легкой и средней степени тяжести позитивно влияет на характер противовоспалительной терапии, позволяя снизить дозу базисного препарата.

CLINICAL EFFICIENCY OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN BRONCHIAL ASTHMA

I.V. Demko, E.A. Sobko, O.P. Ishenko, V. A. Solov'eva

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. We studied the efficiency of allergen specific immunotherapy (ASIT) in patients with bronchial asthma that were under the observation in allergy department of Krasnoyarsk Regional Hospital in 1998 – 2008 years. The efficiency of ASIT is very high. The efficiency of ASIT increases during the repeated courses. The clinical efficiency of ASIT increases when the therapy is applied during the first five years of the disease manifestation. Application of ASIT in allergy bronchial asthma of light and mild severity has a positive effect on anti-inflammatory therapy and allows decreasing the dose of main drug. It is possible to cancel anti-inflammatory therapy in patients with light severity of bronchial asthma after ASIT.

Key words: bronchial asthma, allergy, allergen specific immunotherapy.

Литература

1. Андрианова Н.В. Титова С.М. Аллергический кабинет. – М: Медицина. – 1970. – 120 с.
2. Горячкина Л.А., Астафьева Н. Г. Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний. – 1999. – С. 1-8.
3. Гущин И.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия // Int. Immunorehabilitation. – 1997. – №7. – С. 68.
4. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: Фармарус Принт, 1998. – С. 119-140.
5. Камалтынова Е.М., Огородова Л.М., Шмигдаль В.М. Проведение специфической иммунотерапии на фоне ингаляционных кортикостероидных препаратов // Тез. Всерос. науч.- практич. конф. – Красноярск, 1997. – С. 53.
6. Климов В.В., Кошовкина Т.В., Чиканова Т.Ю., Акбашева О.Е. Специфическая иммунотерапия причинно – значимым аллергеном в сочетании с назначением фликсотида при atopической бронхиальной астме // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. – М.: Медицина, 1998. – С. 708.
7. Черняк Б.А., Сукманская Е.О. Эффективность специфической иммунотерапии в сочетании с ингаляционными кортикостероидами при atopической бронхиальной астме среднетяжелого течения // Аллергология – 1999. – № 2. – С. 4-9.
8. Costa J. C., Placido J.L., Silva J.P. Effect of immunotherapy on symptoms, PEF, spirometry and airway responsiveness in patients with allergic asthma to house – dust mites on inhaled steroid therapy // Allergy. – 1996. – Vol.51, № 4. – P. 238-244.
9. Franco C., Barbadori S., Freshwater L.L., Kordash T. R. A double-blind, placebo controlled study of Alpare mite D. pteronyssinus immunotherapy in asthmatic patients // Allergol. Immunopath. – 1995. – Vol. 23. – P. 58-66.
10. Olsen O.T., Larsen K.R., Jacobsen L. et al. A 1 year, placebo controlled, double – blind- dust mite immunotherapy study in asthmatic adults // Allergy. – 1997. – Vol.52, № 4. – P. 853-859.
11. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // Allergy. – 1998. – Vol.53. – P. 1-42.
12. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention: Revised 2006. Available at: www.ginasthma.org.