

Н.И. Косякова<sup>1</sup>, А.А. Лягина<sup>2</sup>, Л.А. Андреева<sup>1</sup>, Е.Б. Гражданкин<sup>1</sup>, А.А. Оснач<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Больница Научного центра Российской академии наук, Пущино

<sup>2</sup> Детская поликлиника Серпуховской Центральной районной больницы

<sup>3</sup> Санитарно-бактериологическая лаборатория Госсанэпиднадзора, Серпухов

## Влияние назального спрея флутиказона на показатели местного иммунитета у пациентов с аллергическим ринитом

У ПАЦИЕНТОВ С ПОДТВЕРЖДЁННЫМ ДИАГНОЗОМ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА ИЗУЧАЛАСЬ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА И СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА И ЗЕВА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ ТОПИЧЕСКИМ ГЛЮКОКОРТИКОИДОМ (ФЛИКСОНАЗЕ). ЧЕРЕЗ ГОД У ВСЕХ ПАЦИЕНТОВ УДАЛОСЬ УСТАНОВИТЬ ХОРОШИЙ КОНТРОЛЬ НАД СИМПТОМАМИ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА. ВЫЯВЛЕНО СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЕ ПОВЫШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В СЕКРЕТЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ПОЛОСТИ НОСА И ЗЕВА ЛИЗОЦИМА, IGA, СЕКРЕТОРНОГО IGA И ИНТЕРФЕРОНА  $\gamma$ , СНИЖЕНИЕ – КОНЦЕНТРАЦИИ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ И ЧАСТОТЫ ВЫСЕВА ДРОЖЖЕПОДОБНЫХ ГРИБОВ И ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, ДЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ФЛИКСОНАЗЕ СПОСОБСТВОВАЛА УСТОЙЧИВОЙ РЕМИССИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КРУГЛОГОДИЧНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, ПРИВЕЛА К СУЩЕСТВЕННОМУ УЛУЧШЕНИЮ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ, МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ, МИКРОБИОЦЕНОЗ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК, ТОПИЧЕСКИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ.

72

### Контактная информация:

Лягина Антонина Алексеевна  
кандидат медицинских наук, врач  
аллерголог-иммунолог Центральной  
районной больницы г. Серпухова,  
главный внештатный аллерголог-иммунолог  
г. Серпухова и Серпуховского района  
Московской области  
Адрес: 142207, Московская область,  
г. Серпухов, ул. Ворошилова д. 132,  
тел. 8 (27)35-51-65

По данным эпидемиологических исследований, проведённых в разных регионах Российской Федерации, аллергическим ринитом (АР) страдают 10–25% населения. Пик заболеваемости приходится на молодой возраст – 18–24 года [1–3]. Симптомы АР присутствуют у 80% больных бронхиальной астмой, а основные молекулярные механизмы развития аллергического воспаления при АР во многом сходны с таковыми при бронхиальной астме [4]. АР может также способствовать развитию других хронических заболеваний дыхательных путей и уха. Так, у 24% детей с АР развивается острый и хронический средний отит, у 28% – хронический риносинусит с частыми рецидивами хронического инфекционного процесса [5]. У детей симптомы АР часто связывают с острыми респираторными инфекциями, что приводит к длительной безуспешной антибактериальной терапии. Если же АР не лечить или лечить неправильно, то происходят необратимые гиперпластические процессы, существенно нарушается микробиоценоз слизистых оболочек полости носа. Целью настоящего исследования стало изучение показателей местного иммунитета и микробиоценоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей у больных с круглогодичным АР при длительной терапии топическим глюкокортикоидом флутиказоном (Фликсоназе, GSK, Великобритания).

N.I. Kosiakova<sup>1</sup>, A.A. Liagina<sup>2</sup>, L.A. Andreeva<sup>1</sup>,  
E.B. Grazhdankin<sup>1</sup>, A.A. Osnatch<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital of the RAS Research Center, Pushino

<sup>2</sup> Pediatric outpatient department of Serpukhov CRH

<sup>3</sup> Sanitary-bacteriologic laboratory SSES, Serpukhov

## The impact of the nasal spray flutikazon on the local immunity indices in allergic rhinitis patients

THE IMPACT OF A TOPICAL GLUCOCORTICOID FLUTIKAZON ON THE DYNAMICS OF THE LOCAL IMMUNITY INDICES AND MICROBIOCENOSIS CONDITION OF THE NASAL MUCOSA WAS STUDIED IN THE PATIENTS WITH THE CONFIRMED DIAGNOSIS OF ALL THE YEAR ROUND ALLERGIC RHINITIS. IN A YEAR ALL PATIENTS DEMONSTRATED A SUSTAINED CONTROL OF ALL THE YEAR ROUND ALLERGIC RHINITIS SYMPTOMS. A STATISTICALLY SIGNIFICANT INCREASE OF LYSOZYME, IGA, SECRETORY IGA, AND INTERFERON  $\gamma$  CONCENTRATION IN THE NASAL AND MOUTH MUCOUS SECRETION AS WELL AS THE DECREASE OF TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF)  $\alpha$  CONCENTRATION AND THE FREQUENCY OF YEAST LIKE FUNGI AND GRAM-NEGATIVE BACTERIA GROWTH WERE REVEALED. THUS, LONG-TERM FLUTIKAZON THERAPY HAS BROUGHT ABOUT A SUSTAINED REMISSION OF ALL THE YEAR ROUND ALLERGIC RHINITIS CLINICAL MANIFESTATIONS AS WELL AS A SIGNIFICANT IMPROVEMENT OF MICROBIOCENOSIS INDICES OF THE UPPER RESPIRATORY MUCOUS MEMBRANES AND LOCAL IMMUNITY INDICES.

**KEY WORDS:** ALLERGIC RHINITIS, LOCAL IMMUNITY, MUCOUS MEMBRANES MICROBIOCENOSIS, TOPICAL GLUCOCORTICOIDS.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под динамическим наблюдением находились 437 пациентов с верифицированным диагнозом круглогодичного АР [6]. Средний возраст пациентов составил  $19,4 \pm 4,2$  года. Лёгкое течение заболевания было установлено у 100 больных; среднетяжёлое – у 299 и тяжёлое – у 38. Кожные аллергические пробы были положительными у 341 пациента (78%). Среди причинно-значимых аллергенов чаще всего выявляли сенсibilизацию к антигенам клещей домашней пыли (49,3%), пыльцы берёзы (22,7%), ольхи (12,3%), тимopheевки (5,7%), полыни (5,4%). Методом случайной выборки пациенты были распределены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, давности заболевания и социально-бытовым условиям.

В 1-ю группу вошли 276 пациентов, которые получали в качестве базисной терапии Фликсоназе в течение 1 года по 100 мкг/сут в сочетании с блокаторами  $H_1$ -рецепторов гистамина II поколения; 2-ю группу составили 161 больной, в этой группе получали блокаторы  $H_1$ -рецепторов гистамина, деконгестанты интраназально и, периодически, кромоны интраназально.

Состояние местного иммунитета оценивали по показателям концентрации лизоцима, определяемой турбидиметрическим методом [7], и секреторного IgA (sIgA) в отделяемом из полости носа (1-я группа – 108, 2-я группа – 104). Отделяемое из носа центрифугировали в холодной центрифуге (4 °C) при 3000 оборотах/мин в течение 30 мин. Концентрацию IgA и sIgA определяли стандартным методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Продукцию цитокинов – фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и интерферона  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) (спонтанную и индуцированную липополисахаридом *Escherichia coli*) – определяли с помощью ИФА (1-я группа – 108, 2-я группа – 104), с использованием тестовых систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) до и после стимуляции взвеси мононуклеарных клеток, полученных путём смыва со слизистой оболочки полости носа. В качестве контроля использовали материал, полученный аналогичным способом у 79 практически здоровых лиц. Микробиоценоз слизистых оболочек изучали по результатам бактериологического исследования мазков со слизистой оболочки полости носа и зева. Для выделения чистых культур материал засеивали на кровяной и желточно-солевой агар, среды Эндо, Левина и Плоскирева. Идентификацию выделенных культур проводили с помощью стандартных методов [8]. Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ StatSoft Statistica.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До обращения в отделение иммунологии и аллергологии большая часть пациентов с круглогодичным АР лечились у оториноларингологов – 268 человек (61,3%), реже у терапевтов и педиатров – 31 человек (7%); 111 больных (25,4%) предпочитали самостоятельное лечение с использованием фитосборов и гомеопатических препаратов и только 27 пациентов (6,1%) ранее проходили курс терапии у аллерголога. Анализ проводимого ранее лечения выявил, что аллергенспецифическую иммунотерапию применяли у 18 пациентов (4,1%), топические глюкокортикоиды – у 43 (9,8%), блокаторы  $H_1$ -рецепторов гистамина II поколения – у 92 (21%), блокаторы  $H_1$ -рецепторов гистамина I поколения – у 118 (27%), глазные капли с дексаметазоном интраназально – у 281 (64,3%), глюкокортикоиды в форме внутримышечных и интраназальных инъекций – у 14 (3,2%) и 79 (18%) соответственно, блокаторы  $H_1$ -рецепторов гистамина и кромоны интраназально – у 38 (8,7%) и 96 (21,9%) соответственно. Обращает на себя внимание

высокая частота использования интраназальных деконгестантов – 381 пациент (87,2%). Оперативное лечение было проведено у 31 больного (7%). В аллергошоколах прошли обучение 23 больных (5,2%), устранили контакт с причинно-значимыми аллергенами 43 пациента (9,8%). Выраженность симптомов круглогодичного АР (чихание, ринорея, зуд в носу, заложенность носа, конъюнктивит) оценивали по общепринятой 5-балльной системе до начала лечения и через год после назначения Фликсоназе. К концу первой недели лечения у пациентов 1-й группы зуд в носу и чихание сохранялись в 38% случаев, у пациентов 2-й группы – в 69,2%; ринорея в 26 и 17% соответственно, заложенность носа – в 49 и 68,4% соответственно.

При исследовании микробиоценоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей до лечения патогенная флора была выявлена у 49,4% больных круглогодичным АР. Чаще всего выделяли грамположительные кокки (из полости носа – в 79,7% случаев, из зева – 65,6%). На долю стафилококков – *S. aureus* и *S. epidermidis* – приходилось 71,8 и 60,3% соответственно. Грамотрицательные кокки (нейссерии) из полости носа были выделены в 11,8% случаев, из зева – в 12,6%, стрептококки – в 5,6 и 4,9% соответственно, грамотрицательные палочки (*P. aeruginosa* и *E. coli*) – в 3,2 и 4,5% соответственно. Частота высева грибов составила 4,5% из полости носа и 8,2% из зева, причём на долю дрожжеподобных грибов приходилось 2,8% случаев при посеве материала из полости носа и 4,9% – из зева.

При исследовании местного иммунитета существенные нарушения были выявлены у всех больных. Так, до лечения у пациентов 1-й и 2-й групп концентрация лизоцима в секрете из носа была снижена в 3 раза по сравнению с контролем. Через год наблюдения у пациентов 1-й группы концентрация лизоцима возросла с  $49,72 \pm 12,3$  до  $135,3 \pm 23,8$  мкг/мл (у здоровых –  $150,61 \pm 21,1$  мкг/мл), у пациентов 2-й группы – с  $48,94 \pm 11,7$  до  $86,62 \pm 15,6$  мкг/мл. Такая же закономерность прослеживалась и в показателях концентрации IgA и sIgA (табл. 1). Концентрация TNF $\alpha$  до лечения была существенно повышена у 72,9% больных 1-й группы и 74,2% пациентов 2-й группы. После лечения концентрация TNF $\alpha$  снизилась в большей степени у пациентов 1-й группы ( $p < 0,05$ ). Динамика изменений концентрации IFN $\gamma$  представлена в табл. 1 и 2.

Через год лечения Фликсоназе интраназальными деконгестантами продолжали пользоваться 96 пациентов (21,9%) против 381 (87,2%) на начало лечения. Патогенная микрофлора высевалась только у 18% больных. Более чем в 2 раза снизилась частота высева дрожжеподобных грибов и грамотрицательных бактерий. Зуд и чихание через год лечения Фликсоназе отсутствовали у всех больных, хотя заложенность носа сохранялась у 17% больных ( $p < 0,005$  по сравнению с показателями до лечения). На фоне лечения Фликсоназе также существенно улучшились показатели местного иммунитета.

Как видно из представленных данных, концентрация IgA возросла в 1,8 раза, а sIgA – в 2,7 раза. Тем не менее, концентрация иммуноглобулинов не достигла показателей у здоровых пациентов. Такая же динамика прослеживается и при исследовании продукции IFN $\gamma$  мононуклеарными клетками слизи носа. Повышение концентрации IFN $\gamma$  в период стойкой ремиссии при лечении Фликсоназе возможно предполагает переключение местной иммунной реакции на Th $_1$  тип ответа и способствует уменьшению IgE-опосредованного воспаления. Повышение концентрации TNF $\alpha$  до лечения при наличии острых симптомов заболевания и её снижение под влиянием лечения топическими глюкокортикоидами укладывается в общепринятое представление о пусковой роли данного

**Таблица 1.** Показатели местного иммунитета до начала лечения Фликсоназе

Группы	IgA	sIgA	IFN $\gamma$ , пг/мл	
			спонтанная	индуцированная
1-я (n = 108)	0,043±0,004	0,027±0,009	25,2±2,8	478±63
2-я (n = 104)	0,041±0,002	0,029±0,006	23,7±3,4	475±72
3-я (n = 79)	0,1±0,02	0,096±0,004	56,8±8,9	1010±185

Примечание:  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

**Таблица 2.** Показатели местного иммунитета через год лечения Фликсоназе

Группы	IgA	sIgA	IFN $\gamma$ , пг/мл	
			спонтанная	индуцированная
1-я (n = 108)	0,083±0,01	0,078±0,006	49,2±4,8	1985±112
2-я (n = 104)	0,044±0,006	0,028±0,004	23,7±3,4	494±74
3-я (n = 79)	0,1±0,02	0,096±0,004	56,8±8,9	1210±185

Примечание:  $p < 0,01$  по сравнению с показателями до лечения

цитокина в генезе иммунного воспаления [9]. Таким образом, длительная терапия Фликсоназе способствовала устойчивой ремиссии клинических проявлений кру-

плоглодичного АР, привела к существенному улучшению показателей микробиоценоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей и показателей местного иммунитета.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ильина Н.И. Эпидемиология аллергического ринита // Росс. Ринология. – 1999. – №1. – С. 23–24.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита: пособие для врачей / Под ред. А.С. Лопатина. – СПб.: ООО «РИА-АМИ», 2004. – 48 с.
- Косякова Н.И., Лягина А.А., Гражданкин Е.Б. Распространённость аллергических заболеваний в городах Южного Подмосковья // Аллергия. Астма. Клиническая иммунология. – 2002. – №2. – С. 11–15.
- Van Cauwenberge P., Bachert C., Bousquet J. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis EAACI Position paper // Allergy. – 2000. – V. 55. – P. 116–134.
- Елкина Т.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика аллергозов верхних дыхательных путей у школьников Новосибирска // Автореф. дис...докт. мед. наук. – Новосибирск, 2000.
- ARIA. Allergic rhinitis and its impact on asthma. – WHO initiative, 2001.
- Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. – Томск, 1974.
- Скала Л.З., Сидоренко С.В., Нехорошева А.Г. и др. Практические аспекты современной клинической микробиологии. – М.: ТОО «Лабинформ», 1997.
- Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты / Руководство для врачей. – СПб.: НТФФ «Полисан», 1998.