

+На правах рукописи

БЕЗРУКОВА Елена Викторовна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ
ПРИ СОЧЕТАННЫХ ФОРМАХ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ
У БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2011

Работа выполнена на кафедре аллергологии и иммунологии в ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Молотилев Борис Александрович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Краснопрошина Людмила Ивановна
доктор медицинских наук
Федоскова Татьяна Германовна

Ведущее учреждение: ФГБУ «Государственный
научно-исследовательский институт
стандартизации и контроля медицинских
биологических препаратов
им. Л. А. Тарасевича» Министерства
здравоохранения и социального развития РФ

Защита диссертации состоится «___» _____ 2011 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.046.02 при Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке «Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского».

Автореферат разослан «___» _____ 2011 г.

Ученый секретарь
кандидат медицинских наук

Л. И. Новикова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

За последнее время в мире определяется неуклонный рост заболеваемости аллергией и бронхиальной астмой. Отмечено, что более 20 % жителей нашей планеты страдает аллергическими заболеваниями. Одно из самых распространенных аллергических заболеваний – это аллергический ринит. Данной патологией страдает 20–30 % от общей популяции в мире [Л. А. Горячкина, Н. М. Ненашева, О. С. Дробик, 2008]. Прогрессивный рост заболеваемости аллергическим ринитом, как одним из проявлений поллиноза, отмечен и в России, что определяет необходимость поиска эффективных методов лечения данной категории больных [О. М. Курбачева, Ф. Муажон, К. С. Павлова, М. Храбина, 2010]. Изучение поллинозов, как наиболее распространенных аллергических заболеваний, представляет собой важную медико-социальную проблему. По мнению ряда исследователей, в развитии аллергических заболеваний особую значимость имеют факторы внешней среды, поэтому аллергопатология является весомым экопатологическим состоянием [Р. М. Хаитов с соавт., 1995; И. И. Балаболкин, 1998]. Общеизвестно, что в промышленно развитых странах такие заболевания как астма, ринит, атопический дерматит по отдельности или в сочетаниях поражают до 25 % населения.

Пыльца растений – это важнейший ингаляционный аллерген. За последние 15 лет на территории России отмечено увеличение в 4–6 раз заболеваемости аллергическим ринитом, который регистрируется, в среднем, у взрослых в 20 % случаев, а у детей – 15–28,7 %, пик заболеваемости приходится на молодой возраст 18–24 года [Н. И. Ильина, 1996; 1998; 2004; В.А. Ревякина, 2002]. Проведенные исследования с 1990 г. в 8 странах, где под наблюдением находилось около 100 000 человек, показали, что средний уровень заболеваемости сезонным аллергическим ринитом составляет 15 % (от 0,9 до 18,6 % в разных регионах) (International Rhinitis Management Working Ugroup International Concensus report on the rhinitis). В Российской Федерации поллиноз составляет от 12 до 45 % в структуре аллергопатологии [Р. М. Хаитов, А. В. Богова, Н. И. Ильина, 1998]. В РФ страдает поллинозом 0,1–10 % человек. Данное заболевание не влияет существенно на продолжительность жизни, смертность, однако значительно ухудшает качество жизни пациентов, приводит к нарушению трудоспособности, значительным экономическим потерям [С. В. Рязанцев с соавт., 2006]. Часто аллергический сезонный ринит предшествует возникновению более тяжелого заболевания – бронхиальной астмы [А. В. Емельянов, 2002].

Необходимо отметить, что и в России и за рубежом отмечается несоответствие данных об аллергической заболеваемости по обращаемости

к врачу и по результатам популяционных исследований. Число обращений более чем в 10 раз ниже данных эпидемиологических исследований [И. С. Гушин, Н. И. Ильина, С. А. Польшер, 2002; Л. А. Горячкина, Н. Г. Астафьева, 2005].

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах СНГ за последние 15–20 лет, говорят о заметном росте заболеваемости поллинозом [А. В. Богова, 1984; А. И. Остроумов, Н. В. Коротков с соавт., 1992; Н. И. Ильина, 1997; Б. А. Черняк, 1998]. По мнению многих исследователей, на уровень заболеваемости поллинозом влияют характер растительности, климат, этнографические, экологические особенности. Наибольшая заболеваемость поллинозом в России отмечена в Северо-Кавказском, Поволжском, Уральском регионах. Пензенская область расположена в Средне-Волжском регионе, лесостепной зоне. Сезонный аллергический ринит в Пензенском регионе составляет 25–30 % от уровня аллергических заболеваний [М. В. Манжос, 2003].

Особенностью поллинозов на современном этапе является наличие у больных сочетанной сенсibilизации. По нашим данным, моносенсibilизация к пыльце растений встречается примерно у 10–15 % населения, в остальных случаях, как правило, чаще встречаются сочетанные формы поллинозов, т.е. сочетание пыльцевой с бытовой, грибковой, пищевой, эпидермальной сенсibilизацией.

Наиболее оправданным и широко используемым методом лечения поллинозов является аллерген-специфическая иммунотерапия – АСИТ. До последнего времени АСИТ проводилась водно-растворимыми экстрактами пыльцевых аллергенов, аллергоидами, которые вводились парентерально и введение прекращалось за 1–2 недели до цветения «виновного» аллергена.

В настоящее время на российском рынке появились новые формы аллергенов для перорального применения «Севафарма» (Чехия). Это позволяет значительно оптимизировать методы АСИТ. Механизмы сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии – слАСИТ до конца не изучены. Однако считается, что контакт аллергена со слизистой ротовой полости и ЖКТ является залогом успеха иммунотерапии [Л. А. Горячкина, Н. М. Ненашева, О. С. Дробик, 2008]. В биологических секретах организма присутствуют антитела различных классов. Но доминирующим являются sIgA. Недостаточность данного иммуноглобулина является одной из причин развития многих заболеваний, в том числе и аллергических. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, функционально связана с другими компонентами системы иммунитета. Поэтому воздействие на иммунокомпетентные клетки сублингвальными аллергенами приводит к изменению показателей как местного, так и общего иммунного ответа [М. В. Манжос, С. А. Шкадов, А. В. Никишин и соавт., 2006]. Авторы обзорной статьи [С. А. Akdis et al., 2006] о патогене-

незе формирования мукозальной толерантности главное внимание при этом уделяют воздействию аллергенов на антиген-представляющие дендритные клетки слизистых оболочек, накоплению блокирующих IgG4 антител [M. Jutel et al., 2003], девиации иммунного ответа в сторону Th1-зависимого пути [M. Akdis et al., 2004], росту уровня IL-10 и TGF- β вследствие изменения функции T-регуляторных клеток. T-регуляторные клетки включают 2 основных подтипа – постоянный подтип CD4 CD25 клеток, которые характеризуются экспрессией транскрипционного фактора FoxP3, а также индуцибельного подтипа (T-регуляторные – 1), который характеризуется секрецией IL-10 и TGF- β .

Далеко не решенным остается вопрос о проведении АСИТ при сочетанных формах сенсibilизации и использовании для проведения АСИТ различных форм аллергенов при комбинированном применении. Недостаточно изучены этиологические особенности сочетанной сенсibilизации в регионах, лабораторные критерии эффективности АСИТ. Все вышеизложенное послужило основой для выполнения данной работы.

Цель исследования

Оптимизировать подходы к выбору методов АСИТ, повысить ее эффективность у больных поллинозом при сочетанных формах сенсibilизации. Оценить клинико-иммунологическую эффективность различных методов АСИТ.

Задачи исследования:

1. Изучить этиологическую особенность сочетанной сенсibilизации у больных поллинозом в Средне-Волжском регионе (по данным Пензенской области).
2. Изучить клинико-иммунологическую эффективность АСИТ пыльцевыми аллергенами фирмы «Севафарма» (Чехия) у больных с моносенсibilизацией к пыльце растений.
3. Изучить клинико-иммунологическую эффективность АСИТ пыльцевыми аллергенами фирмы «Севафарма» (Чехия) у больных с сочетанной сенсibilизацией к пыльце растений.
4. Изучить эффективность АСИТ комплексными аллергенами (пыльцевые аллергены фирмы «Севафарма» и отечественные бытовые аллергены) у больных поллинозом при сочетанной сенсibilизации.

Новизна исследования

У больных поллинозом, независимо от характера сенсibilизации, установлено значительное снижение секреторного IgA в слюне и его увеличение в 2,5 раза во всех группах после проведения АСИТ.

Впервые дана характеристика сочетанных форм сенсibilизации у больных поллинозом в Средне-Волжском регионе (на примере Пензенской области). Установлено, что при сочетанной сенсibilизации, у больных, страдающих поллинозом, наиболее оптимальные результаты АСИТ получены при комбинированном применении аллергенов – пероральных аллергенов «Севафарма» в комбинации с отечественными водно-растворимыми экстрактами аллергенов, вводимыми парентерально.

Практическая значимость работы

В результате проведенного исследования получены данные, свидетельствующие о наличии у большинства (84 %) больных поллинозом сенсibilизации к различным (неродственным) аллергенам, что отражается на клинической картине заболевания. Полученные результаты позволяют оптимизировать метод проведения АСИТ у больных поллинозом при сочетанных формах сенсibilизации.

Апробация работы

Апробация проведена на объединенном заседании кафедр аллергологии и иммунологии, неврологии, инфекционных болезней, педиатрии, ЦНИЛ ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава. Материалы работы доложены и обсуждены на заседании кафедры аллергологии и иммунологии ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава (Пенза, 2008); II межрегиональной научной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования (Пенза, 2009); X Международном конгрессе «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (Казань, 2009); межрегиональной научно-практической конференции памяти академика Н. Н. Бурденко «Актуальные проблемы современного практического здравоохранения» (Пенза, 2010); Всероссийской научно-практической конференции «Вакцинология 2010» (Москва, 2010).

Положения, выносимые на защиту

1. Сезонный аллергический ринит, или поллиноз, занимает важное место среди аллергических заболеваний. На современном этапе поллиноз характеризуется сочетанной сенсibilизацией в 84 % случаев, когда течение поллиноза осложняется наличием сенсibilизации к различным (неродственным) аллергенам. У больных поллинозом наиболее важную роль играет сенсibilизация к аллергенам домашней пыли – 68,7 % случаев, к грибковым аллергенам – 10,6 % случаев.

2. Аллерген-специфическая иммунотерапия остается наиболее эффективным методом лечения больных поллинозом при наличии у них сочетанной сенсibilизации. Для проведения АСИТ можно использовать пыльцевые аллергены фирмы «Севафарма» (Чехия) для перорального при-

менения самостоятельно или в комбинации с отечественными бытовыми аллергенами. Эффективность АСИТ при сочетанной сенсibilизации повышается с использованием комплексного лечения аллергенами.

3. Критерием эффективности проводимой АСИТ являются показатели аллергоиммунологического статуса больных. В результате терапии отмечается значительное снижение специфических IgE-антител к этиологически значимым аллергенам, общего IgE в крови. После проведения АСИТ увеличивается sIgA в слюне в 2,5 раза.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре аллергологии и иммунологии ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», в областном аллергологическом центре ГУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко», городском аллергологическом центре МУЗ «Городская клиническая больница № 4» и аллергологических кабинетах города.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Работа изложена на 121 странице, включая иллюстрации. В диссертацию включено 28 таблиц, 10 рисунков. Библиографический список содержит 321 источник, из них 218 отечественных и 103 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данная работа основана на результатах аллергологического обследования 189 больных, страдающих поллинозом, в возрасте от 18 до 55 лет. По результатам обследования для проведения АСИТ отобраны 90 человек, средний возраст 26 (23; 34) лет (48 мужчин, 42 женщины), сформированы 3 группы пациентов по 30 человек в каждой. У всех пациентов имелись показания и отсутствовали противопоказания к проведению АСИТ. При этом изолированный риноконъюнктивальный синдром встречался у 30 больных, которые составили первую группу, у них отмечалась четкая сезонность заболевания. При аллергообследовании у этих пациентов выяв-

лена сенсibilизация к разным видам пыльцевых аллергенов – аллергенам пыльцы деревьев и аллергенам пыльцы сорных трав. Вторую и третью группу составили пациенты, у которых сенсibilизация к разным видам пыльцевых аллергенов сочеталась с бытовой сенсibilизацией, клиническая картина проявлялась соответствующими симптомами. При наличии «скрытой» сенсibilизации пациенты из наблюдений исключались. Во второй группе отмечалось сочетание круглогодичного ринита с сезонным, заболевание имело круглогодичный характер, здесь отмечено сочетание сенсibilизации к разным видам пыльцевых аллергенов – пыльцы деревьев и сорных трав – с бытовыми аллергенами. В третьей группе у 11 пациентов наблюдалось наличие сезонного ринита и бронхиальной астмы, легкого течения пыльцевой и бытовой сенсibilизации, а у 19 пациентов – круглогодичного и сезонного ринита.

Сублингвальная иммунотерапия проведена в три этапа. На первом этапе проводился отбор больных и включение их в исследование. На втором этапе проведена иницирующая фаза сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии – слАСИТ – в предсезонный период аллергенами «Весенняя смесь» и «Осенняя смесь» «Севафарма» (Чехия). Аллерген назначали один раз в день, утром натощак, за 30 мин до еды под язык, в возрастающих дозировках от 1PNU до 10000 PNU. На третьем этапе проводилась поддерживающая фаза слАСИТ – препарат назначали в поддерживающей дозе до начала периода палинации.

Пациенты первой группы получали предсезонное лечение пыльцевыми аллергенами «Севафарма» (Чехия) Н-АЛ лечебный «Весенняя смесь ранняя» и «Осенняя смесь» в нарастающих дозировках от 1 до 10 000 PNU сублингвально. Пациенты второй группы при сочетанной сенсibilизации к разным видам пыльцевых и бытовых аллергенов получали лечение только пыльцевыми аллергенами фирмы «Севафарма» (Чехия) Н – АЛ лечебный «Весенняя смесь ранняя» и «Осенняя смесь».

В третьей группе при наличии бытовой и пыльцевой аллергии для лечения использовались пыльцевые аллергены «Весенняя смесь ранняя» и «Осенняя смесь» и отечественные водно-солевые экстракты аллергенов домашней пыли «Биомед» (Россия). Последние вводились по ускоренной схеме в стационаре, доза основного курса составила – 5960 PNU, поддерживающей терапии – 500 PNU п/к, 1 раз в 14 дней, исключая сезон обострения поллиноза, что составило 1000 PNU в месяц [Порошина Ю. А., Полсачева О. В. Передкова Е. В., 1988]. Курс основного лечения аллергенами фирмы «Севафарма» (Чехия) составил 50 дней, одно разведение использовали в течение 10 дней от 1 до 10 капель, затем начинали лечение со следующего разведения (схема лечения в табл. 1). Поддерживающие дозы пациенты получали в течение 4–6 месяцев. Суммарная доза основного курса составила – 36,666 PNU, поддерживающего – 18,000 PNU в неделю.

Таблица 1

Схема проведения слАСИТ в течение 50 дней
(единая схема, рекомендованная для всех концентраций)

Концентрация	День	Дозирование
1 PNU/мл 10 PNU/мл 100 PNU/мл 1000 PNU/мл 10000 PNU/мл	1	1 капля
	2	2 капли
	3	3 капли
	4	4 капли
	5	5 капель
	6	6 капель
	7	7 капель
	8	8 капель
	9	9 капель
	10	10 капель

Существует и другая схема слАСИТ аллергенами «Севафарма» (Чехия) в течение 5 месяцев (табл. 2), по данной схеме лечение не проводилось, т.к. лечение по этой схеме доставляло неудобство пациентам. Схемы лечения отражены в инструкции, прилагаемой к аллергенам с 2005 г.

Таблица 2

Схема проведения АСИТ в течение 5 месяцев

Концентрация	Количество капель в день												
	день	1	3	5	8	10							
1 PNU/мл	день	1	3	5	8	10							
	кол-во капель	2	4	7	12	18							
10 PNU/мл	день	1	3	5	8	10							
	кол-во капель	2	4	7	12	18							
100 PNU/мл	день	1	4	8	12	16	20	24	28				
	кол-во капель	2	3	4	5	7	10	14	19				
1 000 PNU/мл	день	1	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44
	кол-во капель	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	17	20
10 000 PNU/мл	день	1	8	16	24	32	40	47	54				
	кол-во капель	2	3	4	5	6	7	8	10				

Методы клинического, аллергологического и иммунологического обследования

Клинические и аллергологические исследования выполнены в аллергологическом отделении ГУЗ «ПОКБ им Н. Н. Бурденко» (заведующая – Т. В. Касакиза). Комплекс иммунологических исследований включал определение показателей sIgA в слюне, общего IgE и специфических IgE-антител в крови. Иммунологические исследования выполнены на базе ЦНИЛ ГОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Росздрава старшими научными сотрудником кандидатом биологических наук Т. А. Дружининой (зав. ЦНИЛ – д.м.н., профессор Б. А. Молотилон).

Диагноз поллиноза основывался на результатах анализа данных аллергологического анамнеза, клинических проявлений заболевания, кожного тестирования с пыльцевыми, бытовыми аллергенами, определения общего IgE и специфических IgE-антител. Для обследования больных использовались общеклинические методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа, исследования функции внешнего дыхания. По показаниям больным проводилась консультация оториноларинголога, невролога, гастроэнтеролога, дерматолога.

Для постановки кожных проб наряду с бытовыми аллергенами фирмы «Биомед» (Россия) и пыльцевыми коммерческими аллергенами Ставропольского ФГУП «Аллерген» использовались аллергены серии Д-АЛ per os «Смесь весенняя ранняя» и «Смесь осенняя» «Севафарма» (Чехия). Аллергены серии Д-АЛ per os «Севафарма» (Чехия) для диагностики использовались методом прик-теста. Коммерческие аллергены Ставропольского ФГУП «Аллерген» – скарификационным методом. Одновременно выполнялись контрольные пробы с тест-контрольной жидкостью и гистамином в разведении 1:1000. Работы по изучению диагностической ценности и безвредности аллергенов серии «Д-АЛ прик-тест диагностический» «Севафарма» (Чехия) проводились на основании разрешения ГИСК им. Л. А. Тарасевича.

Оценка результатов кожного скарификационного тестирования (табл. 3) производилась через 20 мин по шкале, разработанной Н.Д. Беклемишевым и В. С. Мошкевичем [1974]; прик-тестов «Д-АЛ прик-тест диагностический» (табл. 4) – согласно инструкции, прилагаемой к аллергенам фирмы «Севафарма» (Чехия).

Слабоположительные и отрицательные кожные пробы при положительном анамнезе подтверждались провокационными эндоназальными тестами с причинно-значимыми аллергенами. Для уточнения диагноза проведены провокационные пробы у 7 человек. Эндоназальную пробу проводили следующим образом: ватный шарик после нанесения на него экстрак-

та аллергена вводили на 4–5 мин в полость носа между нижней раковиной и перегородкой. Оценивали пробу (см. табл. 5) через 15–20 мин по шкале, предложенной Н. Д. Беклемишевым и В. С. Мошкевичем [Н. Д. Беклемишев, Р. К. Ермакова, В. С. Мошкевич, О. М. Жукова, 1974].

Таблица 3

Схема оценки кожных скарификационных тестов

Реакции	Условные обозначения	Выраженность местной реакции
Отрицательная	–	Не отличается от контрольной
Сомнительная	+–	Гиперемия без волдыря в месте скарификации
Слабоположительная	+	Волдырь диаметром 2–3 мм с гиперемией
Положительная	++	Волдырь до 5 мм, небольшая гиперемия
Резко положительная	+++	Волдырь до 10 мм с гиперемией и псевдоподиями
Очень резкая степень положительной реакции	++++	Волдырь более 10 мм с обширной гиперемией и псевдоподиями

Таблица 4

Схема оценки прик-тестов серии «Д-АЛ прик-тест диагностический»

Степень реакции	Размер и характер реакции
0	Без реакции
1	Волдырь от 3 до 5 мм
2	Волдырь от 6 до 10 мм
3	Волдырь более 10 мм, возможны псевдоподии

Проводилась сравнительная характеристика диагностической эффективности пыльцевых аллергенов фирмы «Севафарма» и аллергенов ФГУП «Аллерген». Из 189 обследованных пациентов положительные прик-тесты с аллергенами «Севафарма» выявлены у 182 человек, положительные скарификационные тесты с аллергенами ФГУП «Аллерген» у 177 пациентов.

Отмечается корреляционная связь диагностической эффективности по методу Спирмена пыльцевых аллергенов «Севафарма» и ФГУП «Аллерген», $p = 0,000157$ ($p < 0,0500$).

Для исключения неспецифических реакций со стороны носа перед проведением провокационного теста проводили обязательное контрольное исследование раствором для разведения аллергенов.

Кожные и эндоназальные пробы проводились вне периода цветения растений, в период ремиссии аллергических проявлений и при отсутствии признаков респираторной инфекции. Больные не получали в период постановки кожных проб антигистаминных препаратов.

Таблица 5

Схема оценки эндоназальных проб

Реакция	Условные обозначения	Выраженность местной реакции
Отрицательная	–	Нет никакой реакции на введение аллергена
Сомнительная	+–	Отмечается легкое «щекотание» в носу, но риноскопическая картина без изменений
Слабоположительная	+	Появляются зуд в носу, чихание, незначительное выделение из исследуемой половины носа, риноскопически – отечность, бледность слизистой
Положительная	++	Выраженный зуд в носу, обильные выделения из обеих половин носа, зуд век, слезотечение, отечность конъюнктив; риноскопически – отечность, бледность
Резко положительная	+++	Резко выраженные аллергические явления со стороны носа, глаз, явления бронхоспазма, генерализованный кожный зуд, крапивница

После выявления этиологической роли сенсибилизации к пыльце растений проводилась АСИТ.

Критериями включения в исследование были:

- 1) возраст от 18 до 50 лет,
- 2) клинические проявления поллиноза в период цветения причинно-значимых растений,
- 3) наличие положительных кожных тестов с бытовыми и пыльцевыми аллергенами,
- 4) отсутствие ранее проводимых курсов АСИТ,

- 5) легкая/среднетяжелая степень тяжести аллергического ринита и легкая степень тяжести бронхиальной астмы,
- 6) информированное согласие пациента на проведение АСИТ и ведение «Дневника больного поллинозом» (ежедневно фиксировалась выраженность симптомов заболевания и регистрировался прием необходимых лекарственных средств в течение всего сезона палинации причинно-значимых растений),
- 7) отсутствие симптомов заболевания на момент включения в исследование.

Критериями исключения явились тяжелые проявления болезни, связанные с пыльцевой аллергией, а также общепринятые противопоказания для проведения АСИТ.

Эффективность лечения оценивали по общепринятой 4-балльной системе А. Д. Адо, дополненной Л. А. Горячкиной и Н. И. Рошаль [1991]. Критериями оценки служила динамика клинических проявлений заболевания (длительность периода обострения поллиноза, интенсивность назальных, глазных, респираторных симптомов, потребность в медикаментах), функциональных и лабораторных показателей.

Результат рассматривался как отличный (4 балла), когда у больного отсутствовали клинические симптомы заболевания и жалобы на аллергические проявления, и не были использованы бронхолитические и антигистаминные препараты. Терапевтический эффект оценивался как хороший (3 балла) при возникновении легких клинических признаков болезни, не требовавших лечения. При удовлетворительных результатах (2 балла) – длительность периода обострения сокращается, симптомы менее выражены, количество неспецифических лекарственных средств уменьшается по сравнению с периодом до лечения, но больной вынужден обращаться к врачу. При отсутствии положительной динамики (1 балл) – состояние больного не изменилось или ухудшилось.

Исходя из метода, предложенного Л. А. Горячкиной и Н. И. Рошаль, давали оценочные баллы симптомам (табл. 6), подсчитывали сумму баллов до и после проведения курса АСИТ [1991].

В течение всего периода палинации больной заполнял дневник, который еженедельно контролировался врачом. Наличие клинической симптоматики подтверждалось объективным клиническим осмотром. Использование схемы позволило с достоверностью статистических исследований судить об эффективности проведенной предсезонной иммунопрофилактики.

Состав аллергена серии Н-АЛ per os «Смесь весенняя ранняя» и «Смесь осенняя» представлен в табл. 7 и 8.

Таблица 6

Схема оценки эффективности специфической иммунотерапии

Симптоматика. Оценочные баллы (0 – никогда, 1 – случайно, 2 – часто, 3 – постоянно)	До лечения	После лечения		Общая оценка (разница между баллами до и после лечения)
		1 курс	2 курс	
Кашель				
Ночная одышка				
Астматические жалобы днем				
Сильный насморк				
Заложенность носа				
Чихание				
Зуд глаз				
Общая слабость				
Кожные высыпания				
Быстрая утомляемость				
Лечение:				
а) антигистаминные препараты				
б) бронхолитики				
в) топические гормоны				
г) кортикостероидные препараты				
Сумма баллов				

Таблица 7

Состав аллергена серии Н-АЛ per os «Смесь весенняя ранняя»

№	Название аллергена
1	Ольха клейкая
2	Береза висячая
3	Граб обыкновенный
4	Ясень стройный
5	Лещина обыкновенная
6	Ива козья

Таблица 8

Состав аллергена серии Н-АЛ per os «Смесь осенняя»

№	Название аллергена
1	Полынь обыкновенная
2	Полынь черныбыльник
3	Золотарник канадский

Безопасность проведения АСИТ бытовыми водно-солевыми аллергенами «Биомед» (Россия) оценивали в баллах по частоте местных и общих гиперэргических реакций, потребности в антигистаминных препаратах в период проведения лечения аллергенами. Местную реакцию в виде гиперемии и (или) инфильтрата до 5 см в диаметре оценивали как слабо выраженную (1 балл). Появление в месте инъекции отека или инфильтрата более 5 см в диаметре расценивали как выраженную местную реакцию (2 балла) [Г. А. Жуковская, 1995]. Системные реакции, согласно современной классификации подразделяли на:

1) неспецифические, проявляющиеся общим недомоганием, головной болью, артралгией (1 балл);

2) легкие системные (ринит или приступ астмы с ОФВ1 более 60 % от должной, легко купирующийся β -2-агонистами) (2 балла);

3) выраженные системные реакции не угрожающие жизни (крапивница, ангионевротический отек, выраженный приступ бронхиальной астмы), хорошо поддающиеся лечению (3 балла);

4) анафилактический шок (4 балла) (WHO Position Paper on Allergen immunotherapy, 1998).

Потребность в антигистаминных препаратах оценивалась по критериям – отсутствие потребности в препаратах (0 баллов), редкая (1 балл) – менее одного раза в неделю, частая (2 балла) – более двух раз в неделю.

Содержание общего IgE в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа набором фирмы «Хема» (г. Москва) на иммуноферментном анализаторе АИФ-Ц-01-С.

Определение аллерген-специфических IgE-антител к пыльцевым и бытовым аллергенам проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа на том же приборе с набором, поставляемым ФГУП «Аллерген» (Ставрополь). Уровень специфических IgE-антител выражали в классах реакции от нулевого до четвертого: 4-й класс реакции соответствовал очень высокому уровню аллерген-специфических IgE-антител; 3-й класс – высокому; 2-й класс – среднему и 1-й класс – низкому уровню IgE-антител в крови. Нулевой класс свидетельствовал об отсутствии специфических IgE-антител в крови. Данные аллергологического анамнеза, кожных и провокационных тестов, а также проведенного общеклинического и иммунологического обследования позволили установить особенности клинико-иммунологических проявлений течения поллинозов при сочетанной сенсибилизации в Пензенском регионе.

Мониторинг sIgA показателей проведен 90 пациентам, получавшим курс слАСИТ. Исследование выполняли до начала лечения и через 6 месяцев с момента проведения иммунотерапии в период ремиссии. Изучалась динамика показателей sIgA (мкг/мл) в слюне методом ИФА тест-системой

фирмы «Вектор-Бест». Все иммунологические исследования выполняли в утренние часы. Слюну собирали натошак после ополаскивания ротовой полости водой, сплевывая ее в пробирку в течение 10–15 мин. Далее собранную слюну центрифугировали (10000 об/мин) в течение 15 мин, собирали супернатант и хранили его при температуре – 20 °С.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики с использованием пакета «Statistika-6», русская версия, под редакцией О. Ю. Ребровой. Исследованные параметры имели несимметричное распределение относительно среднего значения, поэтому представлены в виде медианы Me (LQ ; UQ) с интерквартильным размахом (25–75 %). Достоверность различий в группах оценивали непараметрическими методами. При сравнении показателей внутри групп использовался критерий Вилкоксона ($p < 0,0500$), корреляционный анализ проведен по методу Спирмена.

Результаты исследования

Анализ результатов кожного тестирования 189 больных показал, что самой частой причиной поллиноза у населения Пензенской области является сочетание повышенной чувствительности к пыльце растений различных семейств. У 80 (42,3 %) больных мы наблюдали сочетанную сенсibilизацию к пыльце сорных трав (полыни). Сенсibilизация к луговым травам выявлена у 18 (9,5 %) больных, деревьям – у 62 (32,8 %). Таким образом, по данным наших исследований, ведущими краевыми аллергенами для Пензенской области являются пыльца сорных трав – 42,3 %, на втором месте сенсibilизация к пыльце деревьев – 32,8 % и на третьем месте – 9,5 % выявлена повышенная чувствительность к аллергенам луговых трав.

По результатам исследования сенсibilизация исключительно к пыльцевым аллергенам выявлена у 30 человек из 189 обследованных, что составило 15,8 %. Чаще встречаются сочетанные формы поллинозов, т.е. сочетание пыльцевой аллергии с бытовой 68,7 % или 130 человек, грибковой 10,58 % или 20 человек, пищевой 3 % или 6 пациентов и эпидермальной сенсibilизацией 1,5 % или 3 человека. Клиническая картина чаще всего была представлена риноконъюнктивальным синдромом – 149 (78,8 %) человек, бронхиальная астма выявлена у 11 (5,8 %) обследуемых. Пыльцевая бронхиальная астма – наиболее серьезное проявление поллиноза. Данные о частоте развития бронхиальной астмы у больных с аллергией к пыльце растений варьируют в разных регионах РФ от 6,5 до 76,6 % [А. Д. Адо, В. И. Шустова, Б. В. Дзантиев, 1985; И. И. Воржева, А. И. Остроумов, 1987; И. С. Гущин, Н. И. Ильина, С. А. Польшер, 2002; Л. В. Лусс, 2002]. По данным И. И. Воржевой, высокий уровень сенсibilизации к

пыльце полыни в условиях региона является прогностически неблагоприятным фактором в плане формирования пыльцевой бронхиальной астмы.

Положительный терапевтический эффект с учетом хороших и отличных результатов достигнут у 77 (85,5 %) человек. Исследования показали, что эффективность АСИТ повышается после повторных курсов лечения. Так, по результатам работы видно, что, в первой группе после первого курса лечения положительный терапевтический эффект отмечен у 15 (50 %) человек, а после третьего у 28 (93,3 %), во второй группе эти показатели составили 13 (43 %) и 20 (66,6 %) и в третьей 22 (73,3 %) и 29 (96,6 %), соответственно.

После проведенного лечения в следующий сезон палинации причинно-значимых растений все пациенты отметили уменьшение выраженности симптомов заболевания и значительное уменьшение потребности в медикаментах, как симптоматической, так и базисной терапии. В результате проведенной АСИТ отмечено статистически значимое уменьшение выраженности симптомов заболевания. Результаты исследования приведены в таблице 9.

Таблица 9

Клиническая эффективность АСИТ больных поллинозом по интенсивности симптомов (в баллах)

Группы больных	До лечения Me (LQ; UQ)	После лечения Me (LQ; UQ)	<i>P</i> критерий ($p < 0,0500$)
I группа	11 (10;13)	3,5 (3;4)	0,000000
II группа	14 (13;14)	4 (3;7)	0,000002
III группа	20 (20;22)	7 (6,8)	0,000002
Всего больных	$n = 90$	$n = 90$	$n = 90$

В первой группе показатели выраженности симптомов болезни снизились в 3,1 раза.

Во второй группе показатели интенсивности симптомов снизились в 3,5 раза. В третьей группе показатели выраженности симптомов болезни снизились в 2,9 раза.

Таким образом, в ходе проведенного исследования отмечено, что при сочетанной сенсibilизации более эффективной является АСИТ бытовыми и пыльцевыми аллергенами. Результаты оценки клинической эффективности приведены в табл. 10.

Исходя из вышесказанного, следует отметить высокий терапевтический эффект АСИТ, а также ее высокую безопасность. В ходе проведенного лечения у одного человека в первой группе отмечалось непродолжительное легкое жжение во рту, у двух пациентов второй группы отмеча-

лась повышенная саливация, данные нежелательные явления не повлияли на ход лечения. При использовании парентеральных аллергенов побочных эффектов от лечения не отмечалось. Симптомы появились в ходе проведения первого курса слАСИТ, купировались самостоятельно в течение 10 мин на разведении 1PNU, при последующих курсах лечения побочных реакций не отметил ни один пациент. Результаты исследования подтвердили хорошую переносимость слАСИТ. Ни одной анафилактической реакции и жизнеугрожающего состояния не было зарегистрировано.

Таблица 10

Сводная таблица оценки клинической эффективности АСИТ

Эффективность АСИТ	I группа	II группа	III группа
Отличный эффект	5 (16,6 %)	2 (6,6 %)	6 (20 %)
Хороший эффект	23 (76,6 %)	18 (60 %)	23 (76,6 %)
Удовлетворительный эффект	2 (6,6 %)	10 (33,3 %)	1 (3,3 %)
Неудовлетворительный эффект	0	0	0
Всего больных	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 30

Учитывая безопасность мукозальной АСИТ, аллергологи за рубежом чаще других используют данный метод в своей практике.

В рамках данного исследования дана оценка клинико-иммунологической эффективности АСИТ аллергенами «Севафарма» при сочетанных формах сенсibilизации у больных поллинозом.

Установлено влияние слАСИТ на показатели иммунологического статуса.

После проведения АСИТ выявлено статистически значимое снижение общего IgE в крови (табл. 11).

Таблица 11

Динамика показателей общего IgE (МЕ/мл) в крови у больных поллинозом

Группы больных	До лечения Me (LQ; UQ)	После лечения Me (LQ; UQ)	<i>P</i> критерий (<i>p</i> < 0,0500)
I группа	455 (353; 680)	315 (210; 497)	<i>p</i> = 0,000009
II группа	782 (470; 970)	510 (365; 668)	<i>p</i> = 0,000000
III группа	741 (510; 900)	319 (234; 518)	<i>p</i> = 0,000000
Всего больных	<i>n</i> = 90	<i>n</i> = 90	<i>n</i> = 90

Отмечено достоверное уменьшение и специфических IgE-антител к пыльцевым аллергенам в крови после проведения АСИТ (табл. 12).

Таблица 12

Динамика показателей специфических IgE-антител к пыльцевым аллергенам в крови у больных поллинозом (в классах реакции)

Группы больных	До лечения Me (LQ; UQ)	После лечения Me (LQ; UQ)	<i>P</i> критерий ($p < 0,0500$)
I группа	2 (1; 2)	1 (1; 2)	$p = 0,002218$
II группа	2 (2; 2)	2 (1; 2)	$p = 0,025071$
III группа	2 (2; 3)	1 (1; 1)	$p = 0,000004$
Всего больных	$n = 90$	$n = 90$	$n = 90$

Следует отметить, что после проведения АСИТ у пациентов второй и третьей групп отмечено статистически значимое снижение специфических IgE-антител к бытовым аллергенам в крови. Данные наблюдений отражены в табл. 13.

Таблица 13

Динамика показателей специфических IgE-антител к бытовым аллергенам в крови у больных поллинозом (в классах реакции)

Группы больных	До лечения Me (LQ; UQ)	После лечения Me (LQ; UQ)	<i>P</i> критерий ($p < 0,0500$)
II группа	2,5 (2; 3)	2 (2; 2)	$p = 0,001078$
III группа	2 (2; 3)	1 (1; 1)	$p = 0,000003$
Всего больных	$n = 60$	$n = 60$	$n = 60$

Исследования показали, что в период ремиссии у пациентов снижен уровень sIgA в секрете ротовой полости. Аналогичные данные приводит О.И. Атовмян с соавторами [1985].

На фоне проведения слАСИТ наблюдалась значительная положительная динамика показателей местного иммунитета. Содержание sIgA в секрете ротовой полости через 6 месяцев от начала слАСИТ выросло в 2,5 раза. Данные исследования приведены в табл. 14.

Таблица 14

Динамика показателей sIgA (мкг/мл) в секрете ротовой полости у больных поллинозом

Группы больных	До лечения Me (LQ; UQ)	После лечения Me (LQ; UQ)	<i>P</i> критерий ($p < 0,0500$)
I группа	91 (72; 111)	217,5 (175;280)	$p = 0,000002$
II группа	64 (53;76)	162 (115;190)	$p = 0,000002$
III группа	73,5 (64; 94)	198,5 (161; 240)	$p = 0,000002$
Всего больных	$n = 90$	$n = 90$	$n = 90$

Полученные данные согласуются с результатами других исследователей [Е. Г. Винниченко, 2007; М. В. Манжос, 2009].

ВЫВОДЫ

1. Особенностью поллиноза у обследованных больных является наличие сочетанной сенсibilизации, которая составляет 84 % случаев. Чаще всего имело место сочетание бытовой и пыльцевой (68,7 %), пыльцевой и грибковой (10,6 %) сенсibilизации.

2. АСИТ у больных поллинозом, с использованием аллергенов «Севафарма» (Чехия) для перорального применения, является высокоэффективным методом лечения. Ее эффективность с учетом хороших и отличных результатов достигает 93,3 % у пациентов с сенсibilизацией к разным видам пыльцевых аллергенов.

3. Наличие сочетанной сенсibilизации является определяющим фактором при выборе методов для проведения АСИТ. Наиболее высокая эффективность АСИТ отмечена у больных, получивших лечение комплексными аллергенами. Эффективность при этом методе составила 96,6 %.

4. Критериями эффективности АСИТ у больных поллинозом, наряду с клиническими данными, являются алергоиммунологические показатели. Так, в результате лечения, у больных поллинозом отмечено снижение общего IgE и специфических IgE-антител к этиологически значимым аллергенам, повышение секреторного IgA в 2,5 раза в слюне.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачу алергологу-иммунологу необходимо своевременно проводить профилактические мероприятия с целью снижения заболеваемости поллинозом.

2. Основным методом лечения поллинозов является специфическая иммунотерапия – АСИТ. Необходимо индивидуально подходить к выбору методов специфической иммунотерапии. Для больных с высокой степенью чувствительности следует использовать аллергены серии Н-АЛ для сублингвального применения «Севафарма» (Чехия), учитывая их высокую безопасность.

3. При проведении слАСИТ в качестве критериев эффективности следует использовать уровни общего IgE и специфических IgE-антител, sIgA в секрете ротовой полости.

4. Для достижения наибольшей эффективности АСИТ при сочетанной сенсibilизации необходимо комбинированное лечение причинно-значимыми аллергенами.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Безрукова, Е. В. Диагностическая ценность пыльцевых аллергенов производства «Севафарма» а.о. Чешской Республики / Е. В. Безрукова // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных : материалы XIII межрегиональной научно-практической конференции ГОУ ДПО «ПИУВ» Росздрава. – Пенза, 2007. – С. 41–43.

2. Безрукова, Е. В. Эффективность АСИТ чешскими аллергенами у больных поллинозом при сочетанных формах сенсибилизации / Е. В. Безрукова, Б. А. Молотилев // Вакцинология 2008 : тезисы Всероссийской научно-практической конференции. – Москва, 2008. – С. 21.

3. Манжос, М. В. Изучение безопасности пыльцевых пероральных аллергенов SevaPharma / М. В. Манжос, Е. С. Феденко, М. А. Мягкова, Б. А. Молотилев, Е. В. Безрукова // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2 (11), № 2–3. – С. 218–219.

4. Манжос, М. В. Результаты лечения поллиноза пероральными аллергенами «Осенняя смесь трав» («Севафарма», Чехия) / М. В. Манжос, Б. А. Молотилев, Е. С. Феденко, М. А. Мягкова, Е. В. Безрукова // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 1. – Приложение 1. – С. 171–172.

5. Молотилев, Б. А. Клиническая и иммунологическая эффективность АСИТ чешскими аллергенами у больных поллинозом при сочетанных формах сенсибилизации / Б. А. Молотилев, Е. В. Безрукова, Е. А. Демчук // Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии : материалы X Международного конгресса. – Казань, 2009. – С. 26.

6. Безрукова, Е. В. Эффективность сублингвальной АСИТ чешскими пыльцевыми аллергенами у больных поллинозом при сочетанных формах сенсибилизации / Е. В. Безрукова // Актуальные проблемы медицинской науки и образования : сборник трудов II межрегиональной научной конференции. – Пенза, 2009. – С. 25–26.

7. Безрукова, Е. В. Оценка эффективности чешских аллергенов «Севафарма» а.о. при поллинозах / Е. В. Безрукова, А. И. Гришаева, И. И. Темарцева, Б. А. Молотилев // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных : материалы XIV межрегиональной научно-практической конференции ГОУ ДПО «ПИУВ» Росздрава. – Пенза, 2009. – С. 36–37.

8. Безрукова, Е. В. Эффективность комбинированной аллерген-специфической иммунотерапии при сочетанных формах сенсибилизации у больных поллинозом / Е. В. Безрукова, Е. А. Демчук, А. И. Гришаева, И. И. Темарцева, Б. А. Молотилев // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1, Вып. 1. – С. 21–22.

9. Безрукова, Е. В. Динамика клинической картины и показателей локального иммунитета при проведении аллерген-специфической

иммунотерапии при сочетанных формах сенсibilизации у больных с поллинозом / Е. В. Безрукова, Б. А. Молотилев // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 14–18.

10. Безрукова, Е. В. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии на клиническую эффективность и динамика sIgA на фоне аллерген-специфической иммунотерапии у больных поллинозом при сочетанной сенсibilизации / Е. В. Безрукова, Б. А. Молотилев // Актуальные проблемы современного практического здравоохранения : сборник трудов межрегиональной научно-практической конференции. – Пенза, 2010. – С. 36–37.

11. Молотилев, Б. А. Аллерген-специфическая иммунотерапия у больных поллинозом при сочетанных формах сенсibilизации / Б. А. Молотилев, Е. В. Безрукова // Вакцинология 2010 : тезисы Всероссийской научно-практической конференции. – Москва, 2010. – С. 84–85.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	антигены
АСИТ	аллерген-специфическая иммунотерапия
АТ	антитела
БА	бронхиальная астма
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИГКС	ингаляционные кортикостероиды
ИФА	иммуноферментный анализ
ОФВ1	объем форсированного выдоха за первую секунду
слАСИТ	сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия
CD	поверхностный дифференцировочный маркер
ЕААСI	Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии
Ig	иммуноглобулин
IgG	иммуноглобулин класса G
IgA	иммуноглобулин класса A
IgE	иммуноглобулин класса E
IL	интерлейкин
PNU	единицы белкового азота
sIgA	секреторный иммуноглобулин A
TGF-β	трансформирующий фактор роста
Th 1	T-хелперы первого порядка
Th2	T-хелперы второго порядка
WHO	Всемирная организация здравоохранения.

Научное издание

БЕЗРУКОВА Елена Викторовна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ
ПРИ СОЧЕТАННЫХ ФОРМАХ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ
У БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Подписано в печать 11.08.2011. Формат 60×84¹/₁₆.

Усл. печ. л. 1,16.

Заказ № 001984. Тираж 100.

Пенза, Красная, 40, Издательство ПГУ
Тел./факс: (8412) 56-47-33; e-mail: iic@pnzgu.ru

