

УДК 615.37:616.24 – 056.3

Иммунотерапия у больных с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

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

ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей, г. Пенза, Россия

Clinical and immunological evaluation of different variants of immunotherapy in patients with bronchial asthma and allergic rhinitis

N.I. Baranova, B.A. Molotilov, E.M. Kostina

Penza's Institute of Post Studies, Penza, Russia

Аннотация

В исследование включено 188 больных АЗДП, из них – 72 получали АСИТ нативными бактериальными аллергенами (1 группа), 68 больных пролечились ликоидом в сочетании с АСИТ (2 группа) и 48 человек прошли 1 курс лечения препаратом рузам (3 группа). Иммунологическое обследование включало определение показателей клеточного иммунитета (маркеры CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺), гуморального иммунитета (Ig A, M, G, E), показателей цитокинов ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12. Самая высокая клиническая и иммунологическая эффективность отмечена у комплексного метода иммунотерапии. Иммунологические изменения были получены по маркерам CD16⁺, а также показателям цитокинов ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6. После лечения у больных 1 и 2 групп снижалась кожная реактивность и аллергическое воспаление, чего не наблюдалось у больных 3 группы.

Ключевые слова

Аллергенспецифическая иммунотерапия, комплексная иммунотерапия, ликоид, рузам.

В настоящее время во всем мире отмечается интенсивный рост аллергических заболеваний, профилактика и лечение которых является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем для здравоохранения. Особое место занимают аллергические заболевания дыхательных путей (АЗДП), при которых ведущую роль играют

Summary

The aim of our work was to study clinical and immunological efficacy of different variants of immunotherapy (specific immunotherapy with bacterial allergens (ASIT), ASIT with bacterial allergens in combination with licopid and immunotherapy with ruzam).

There were 188 patients with allergic rhinitis and bronchial asthma, 72 of them (1 st group) were administered ASIT with bacterial allergens, 68 patients (2 nd group) were administered ASIT+licopid and 48 patients (3 rd group) treated with ruzam. We studied following immunological parameters: surface markers – CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ T-lymphocytes, levels of Ig A, Ig M, Ig G and Ig E serum levels of IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IFN- γ .

The results of our study demonstrated positive effect in all groups, but the ASIT with bacterial allergens+licopid was more effective (92,1% positive results). In this group significant decrease of serum levels of Ig E and skin reactivity to bacterial allergens was registered.

Key words

Allergenspecific immunotherapy, bacterial allergens+licopid, ruzam

процессы сенсибилизации к аллергенам бактерий. К числу таких заболеваний, в первую очередь, относятся аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) с бактериальной сенсибилизацией, на долю которой приходится от 70 до 90% всех случаев БА у взрослых [1, 2]. Установлена тесная взаимосвязь между этими заболеваниями, а

именно, доказано, что у пациентов с АР в 4 раза выше риск развития БА [3,4].

На сегодняшний день только аллергенспецифическая иммуноterapia (АСИТ), действуя практически на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса, позволяет добиться длительного и стойкого эффекта [5,6].

Разумеется, за истекшие годы произошли большие изменения, касающиеся принципов проведения АСИТ. В частности, установлено, что у больных с аллергическими заболеваниями, обусловленными бактериальной сенсibilизацией, в 70% случаев выявляется вторичная иммунная недостаточность (ВИН), и поэтому ряд авторов отдает предпочтение комплексной иммунотерапии, которая предполагает назначение иммуномодуляторов до проведения АСИТ [7].

Кроме того, в последние годы появились работы, в которых для лечения больных с АЗДП с успехом используют метод иммунотерапии различными бактериальными стимуляторами из условно-патогенных микроорганизмов, таких как ВП-4, рибомунил, ИРС-19, рузам и другие [8, 9]. В то же время открытым остается вопрос о том, как действуют эти препараты на механизмы аллергического воспаления, могут ли они «конкурировать» с АСИТ и обеспечивают ли они стойкий гипосенсibilизирующий эффект.

Несомненный интерес представляют результаты сравнительного изучения клинической эффективности при проведении различных видов иммунотерапии.

Материалы и методы

При выполнении данной работы было проведено обследование 188 больных АЗДП с бактериальной сенсibilизацией. В качестве контрольной группы обследовано 40 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 56 лет (28

женщин и 12 мужчин). Диагноз БА и АР устанавливался на этапе предварительного обследования на основании клинических проявлений болезни, анамнестических данных, а также результатов аллерго-иммунологического обследования.

Распределение больных по полу и возрасту на 3 группы представлено в таблице 1.

I группу составили 72 больных БА и АР, которым был назначен курс АСИТ аллергенами золотистого стафилококка или нейссерии перфлава.

Во II группу вошли 68 больных БА и АР. Этим больным проводили АСИТ в комплексе с ликолипидом. Для этого предварительно проводили курс лечения ликолипидом, а затем назначали АСИТ. Ликолипид использовали в дозе 10 мг сублингвально один раз в день в течение 10 дней.

III группу составили 48 больных БА и АР, у которых наблюдались положительные кожные реакции немедленного или замедленного типов на аллерген золотистого стафилококка, так как препарат рузам представляет собой продукт, приготовленный из термофильного штамма *Staphylococcus aureus*. Этим больным было проведено лечение данным препаратом по следующей схеме: по 0,2 мл внутримышечно через 3 дня на 4-й, всего 10 инъекций.

Для проведения АСИТ использовали нативные бактериальные аллергены нейссерии перфлава, разработанные по специальной методике под руководством проф. В.Н. Федосеевой (г. Москва). Лечение проводили по схеме, разработанной и изложенной в инструкции на препараты [10].

Клиническую эффективность лечения аллергенами оценивали по 4-х бальной шкале, предложенной А.Д. Адо [11]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6,0 (для определения достоверности различий средних по критерию Стьюдента).

Таблица 1
Распределение больных по полу и возрасту

Показатель	БА (n=80)	АР (n=108)
Возраст (лет):		
25-35	8	38
36-47	67	68
48-56	5	2
Пол:		
Муж.	34	32
Жен.	46	76

Результаты и обсуждение

После проведенного лечения клиническая эффективность с учетом отличных, хороших и удовлетворительных результатов составила у больных I группы 77,8%, II группы – 92,9%, у больных III группы – 74,8%. У больных I группы эффективность возросла в основном за счет хороших (29,2%) и удовлетворительных результатов (26,4%). Однако неудовлетворительных результатов также оказалось достаточно много (22,2%) (рис. 1). В этой группе отмечено 11,5% побочных реакций на препарат.

У больных II группы эффективность оказалась выше: возросло количество отличных (39,3%) и хороших (37,5%) результатов, значительно уменьшилось количество удовлетворительных (16,1%) и неудовлетворительных (7,1%) результатов. Со стороны дыхательных путей произошло значительное улучшение основных показателей – уменьшилась частота и тяжесть обострений основного заболевания, значительно снизилась потребность в базисной терапии, возросли показатели внешнего дыхания, уменьшилась неспецифическая реактивность бронхов. По данным риноскопии, после лечения нормализовался цвет слизистой оболочки у 67% пациентов, исчезли слизисто-гнойные выделения у 92%, уменьшилась отечность слизистых оболочек носовых раковин у 82% пациентов. Существенных различий в характере этих изменений у больных разных групп не отмечено.

При включении в комплексную терапию при проведении АСИТ препарата ликопад (II группа), отмечено снижение побочных реакций (обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов респираторного тракта) с 11,5 до 6% у больных II группы.

У больных III группы было относительно большое число отличных (17%) и хороших (31,2%) результатов. Вместе с тем настораживает факт большого процента неудовлетворительных (29,4%) результатов.

По результатам кожных проб с бактериальными аллергенами, выявлено снижение интенсивности вплоть до полного их исчезновения после проведенного лечения у больных I и II групп. Существенных различий между группами выявлено не было. У больных III группы после лечения препаратом рузам кожные пробы изменились незначительно (рис. 2).

Результаты сравнительного изучения иммунологических показателей показаны в табл. 2 и на рисунке 3. Следует отметить, в первую очередь, односторонний характер изменений некоторых параметров у больных АЗДП, прошедших курсы АСИТ и комплексной ИТ. Так, в обеих группах имело место достоверное увеличение относительного содержания CD16⁺ кл.

По иному на лечение реагировали активированные CD25⁺- клетки. В I группе эти показатели были достоверно снижены, тогда как во II группе имела тенденция к повышению данного маркера. Различия в показателях наблюдались и по маркеру CD 20⁺, результаты которого во II группе были достоверно выше, чем в I группе. Продолжая анализ сывороточных факторов этих же групп (табл. 3), можно отметить, что только во II группе наблюдалось достоверное повышение уровня Ig M. По результатам общего Ig E было различий не получено, а именно: в обеих группах наблюдалось достоверное снижение данного показателя по сравнению с исходным уровнем. Между группами различий не было отмечено.



Рис. 1. Сравнительная оценка клинической эффективности различных видов иммунотерапии у больных АЗДП

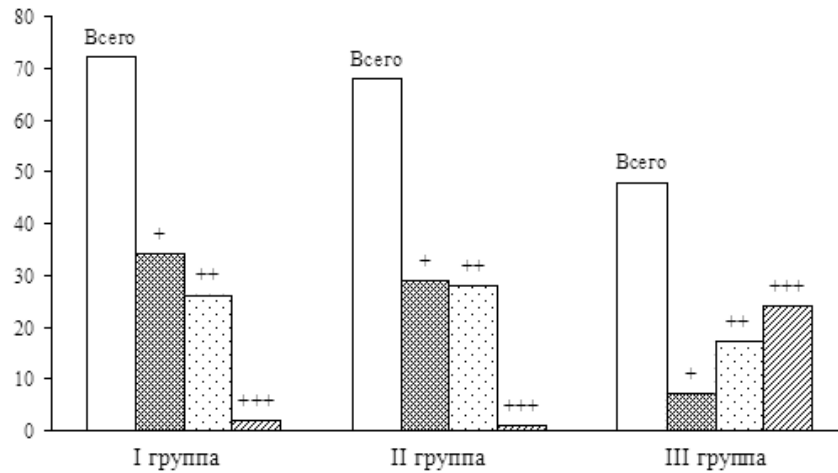


Рис. 2. Изменение интенсивности кожных проб в зависимости от проводимых методов ИТ

Интересные данные были получены по содержанию цитокинов. Однонаправленный характер реагирования наблюдался по результатам ИЛ-1, ИЛ-4 и IFN- γ . Так, показатели ИЛ-1 и ИЛ-4 у больных обеих групп были достоверно снижены по сравнению с исходным уровнем, а показатели IFN- γ оказались достоверно выше. Разнонаправленный характер наблюдался по результатам ИЛ-2, показатели которого во II группе больных оказались значительно выше, чем в I.

Таким образом, при сравнительной характеристике иммунологической эффективности I и II групп можно сделать вывод о том, что комплексная иммунотерапия оказывает более выраженное влияние на показатели клеточного иммунитета и цитокиновый профиль в отличие от АСИТ бактериальными аллергенами. Совершенно иная картина наблюдалась в других сравниваемых группах: между больными после АСИТ (I группа) и больными после лечения рузам (III группа). Так, отличия были получены по показателю РБТЛ с Соп.А.: у больных I группы они были достоверно выше, чем у больных III группы. Наибольшие различия наблюдались в показателях маркеров на лимфоцитах. Так, различия имеются в маркере CD20⁺: в I группе имеется тенденция к снижению данного показателя, тогда как в III группе наоборот – повышение. Продолжая характеризовать разнонаправленный характер изменений в этих группах отметим достоверное повышение CD16⁺ клеток в I группе в отличие от показателя в III группе, который практически остался без изменений. Подобные различия наблюдались и по показателям CD25⁺ и CD95⁺. Так в I группе количество активиро-

ванных CD25⁺ клеток было достоверно ниже, чем в III группе. Противоположные данные были получены и по маркеру CD95⁺: в I группе имелась тенденция к повышению данного маркера, тогда как в III группе – достоверное снижение.

Различия в сравниваемых группах мы нашли и по сывороточным факторам (табл. 3). Особо следует отметить уровень общего Ig E, который в I группе достоверно снижался, а в III – наоборот, отмечено даже его повышение, разница между группами достоверна.

Разнонаправленный характер изменений наблюдался и по цитокинам ИЛ-1, ИЛ-4, IFN- γ . Так, в I группе после АСИТ количественное содержание ИЛ-1 было достоверно снижено, тогда как в III группе после лечения рузам показатели ИЛ-1 остались без изменения (по сравнению с исходным уровнем). Аналогичные изменения наблюдались и по показателям ИЛ-4. Так, в I группе данный показатель снизился ($p < 0,05$), а в III группе остался без изменений (по сравнению с исходным уровнем). Между группами разница оказалась также достоверной.

Продолжая сравнительный анализ показателей I и III групп, можно отметить, что и по результатам определения IFN- γ получены достоверные различия в этих группах. Так, в I группе данный показатель достоверно повысился после проведенной АСИТ, в III группе – изменений мы не нашли (по сравнению с группой больных до лечения). Между группами разница оказалась достоверной ($p < 0,05$).

Сравнивая показатели клеточного иммунитета II и III групп, следует отметить значительные отличия в этих группах. Так, достоверные отли-

Таблица 2

Показатели состояния клеточного звена иммунитета у больных АЗДП в зависимости от вида проводимой ИТ

Показатель	Больные АЗДП			Достоверность различий			
	после АСИТ	после компл. ИТ	после рузама	P ₁	P ₂	P ₃	
CD3 ⁺ - клетки	10 ⁹ /л	1,10±0,04	1,10±0,03	1,10±0,04	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	%	63,0±1,30	62,60±0,60	62,0±1,10	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD4 ⁺ - клетки	10 ⁹ /л	0,82±0,09	0,90±0,01	0,80±0,09	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	%	47,0±1,20	47,20±0,58	46,0±1,20	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD8 ⁺ - клетки	10 ⁹ /л	0,46±0,04	0,47±0,04	0,42±0,06	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	%	25,0±0,90	25,60±0,80	24,00±1,30	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD20 ⁺ - клетки	10 ⁹ /л	0,37±0,05	0,39±0,05	0,39±0,07	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	%	17,60±1,0	21,40±0,70	21,0±1,10	< 0,05	> 0,05	> 0,05
CD16 ⁺ - клетки	10 ⁹ /л	0,39±0,05	0,32±0,06	0,34±0,03	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	%	21,20±0,90*	20,0±0,60*	15,0±1,0	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ИРИ		1,90±0,10	1,90±0,10	1,90±0,30	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD25 ⁺ - клетки, %		6,20±0,40*	17,70±0,68*	15,0±1,30	< 0,05	< 0,05	> 0,05
CD71 ⁺ - клетки, %		3,60±0,08	3,40±0,70	2,70±0,08	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CD95 ⁺ - клетки, %		41,0±1,10	36,90±1,70	18,50±1,30*	> 0,05	< 0,05	< 0,05
HLA-DR ⁺ - клетки, %		18,40±1,0	19,70±1,30	17,80±1,20	> 0,05	> 0,05	> 0,05
НСТ-тест	спонт., %	7,20±0,24	9,20±0,46	10,20±0,58	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	стим., %	62,20±0,32	68,40±0,90	58,40±0,90	> 0,05	> 0,05	< 0,05
РБТЛ с ФГА, %		66,0±1,20	69,0±1,20	66,0±1,0	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Соп.А, %		34,0±1,0	36,0±0,90	29,0±0,90	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий показателей после АСИТ и после комплексной ИТ;

P₂ – достоверность различий показателей после АСИТ и после рузама;

P₃ – достоверность различий показателей после комплексной ИТ и после рузама;

* – достоверность различий с показателями больных до лечения

Таблица 3

Результаты тестирования некоторых сывороточных факторов у больных АЗДП в зависимости от вида проводимой ИТ

Показатель	Больные АЗДП			Достоверность различий		
	после АСИТ	после компл. ИТ	после рузама	P ₁	P ₂	P ₃
Ig G, г/л	10,80±0,50	11,20±1,10	10,40±0,60	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Ig M, г/л	1,80±0,20	2,50±1,30*	1,90±0,80	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Ig A, г/л	2,0±0,10	2,0±1,20	2,0±0,70	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Ig E, МЕ/л	82,70±3,40*	78,40±2,50*	134,0±3,70	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ИЛ-1, пг/мл	360,0±29,40*	326,0±17,40*	563,0±39,40	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ИЛ-2, пг/мл	10,50±1,20	22,60±1,90*	16,50±1,20*	< 0,05	> 0,05	> 0,05
ИЛ-4, пг/мл	32,60±2,70*	28,90±1,80*	48,40±6,40	> 0,05	> 0,05	< 0,05
ИЛ-6, пг/мл	36,70±2,90	38,60±1,30	39,70±3,80	> 0,05	> 0,05	> 0,05
IFN-γ, пг/мл	15,20±1,20*	18,40±0,09*	9,40±1,20	> 0,05	< 0,05	< 0,05
ИЛ-12, пг/мл	10,80±1,10	11,20±0,09	9,80±0,90	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: P₁ – достоверность различий показателей после АСИТ и после комплексной;

P₂ – достоверность различий показателей после АСИТ и после рузама;

P₃ – достоверность различий показателей после комплексной и после рузама;

* – достоверность различий с показателями больных до лечения

чия получены по показателям НСТ стимулированного, РБТЛ с Соп.А, а также маркерам CD16⁺ кл. и активационному маркеру CD95⁺. Так, показатели стимулированного НСТ-теста во II группе были выше аналогичных показателей III группы, и показатели РБТЛ с Соп.А. также имели одинаковую тенденцию. Показатели натуральных киллеров (CD16⁺) во II группе были достоверно выше тех же показателей в III группе. Подобная тенденция наблюдалась и по маркеру CD25⁺, величина которого во II группе была также достоверно выше аналогичного показателя в III группе.

Более значительные отличия мы нашли в изучаемых группах по сывороточным факторам. В первую очередь следует обратить внимание на уровень общего Ig E. Здесь прослеживался обратный характер реагирования в группах. Так, уровень общего Ig E во II группе был достоверно ниже, чем в III.

Интересная тенденция наблюдалась по показателям цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-4. Так, во II группе наблюдалось более существенное снижение данных показателей по сравнению с аналогичными показателями в III группе. Тогда как результаты IFN-γ изменялись в обратной зависимости, а именно: во II группе количество данного показателя в 1,9 раза были выше в сравнении с III группой.

В ходе сравнительного изучения иммунологических изменений при проведении различных видов ИТ показано, что в сравниваемых группах

имеются как общие закономерности, так и их различия в зависимости от вида проводимой ИТ.

Так, в I и II группах в изучаемых показателях было много общих закономерностей, чем различий. Так, при повышении в обеих группах CD16⁺ кл., параллельно повышались уровни IFN-γ и снижались показатели ИЛ-1 и ИЛ-4, а также общего Ig E. Различия мы выявили только по показателю CD25⁺, который в I группе был достоверно ниже аналогичных данных во II группе. Иммунологическая эффективность в обеих группах оказалась практически одинаковой.

Самые значительные различия в показателях наблюдались между больными I и III групп. Так, в I группе показатели CD16⁺, CD25⁺ и CD95⁺, IFN-γ были повышены, а ИЛ-4 снижен, тогда как в III группе эти показатели не претерпевали существенных изменений. Иммунологическая эффективность у больных I группы оказалась выше, чем у больных III группы.

Сравнительное изучение иммунологических показателей у больных II и III групп после лечения показало повышение показателей CD16⁺ клеток, CD95⁺ клеток и IFN-γ, и снижение результатов ИЛ-1 и ИЛ-4 во II группе. В III группе аналогичные данные изменялись в обратном порядке. Иммунологическая эффективность во II группе была выше, чем в III группе. Следовательно, комплексная иммуноterapia оказывает более существенное влияние на иммунный статус больных в сравнении с рузамом. На рисунке 3 наглядно продемонстрированы раз-

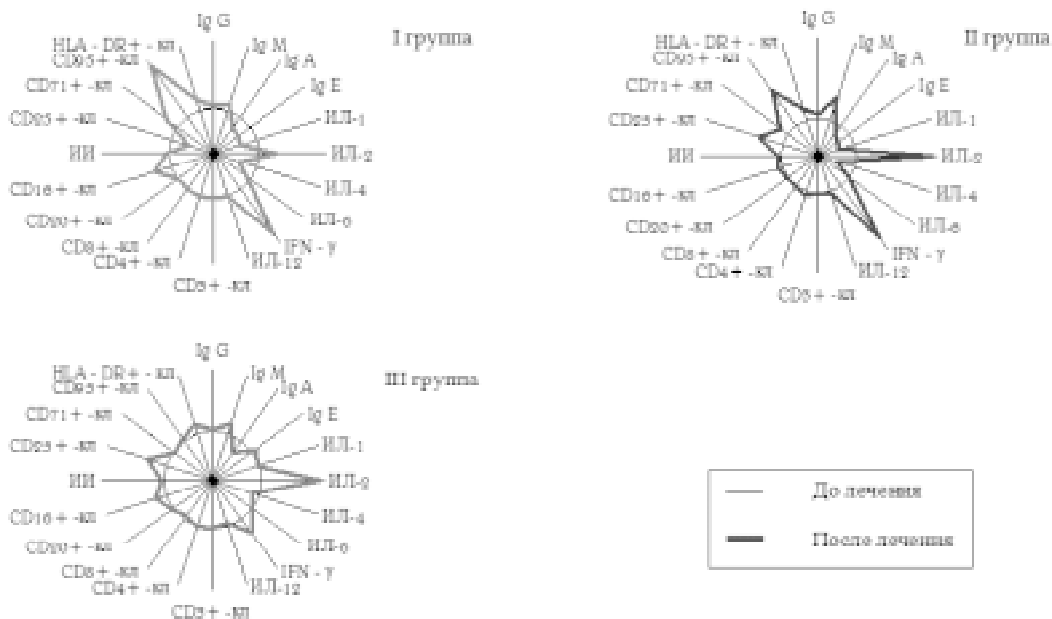


Рис. 3. Различия в показателях иммунной системы у пациентов с АЗДП после проведения различных видов ИТ

личия в иммунных показателях у больных АЗДП после проведения различных видов ИТ.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали зависимость клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы у больных АЗДП от вида проводимой ИТ. Самая высокая клиническая эффективность получена при проведении комплексной ИТ.

Литература

1. Хаитов, Р.М., Н.И.Ильина. Аллергология. Клинические рекомендации. М., 2006, 228 с.
2. Ochling, A. Бактериальная инфекция в этиологии бронхиальной астмы. Патофизиол. и экспер. терапия. 1999, № 1, с. 6-11
3. Crystal-Peters, J., C. Neslusan, Crown W.H. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalization and emergency department visit // *Allergy and Clin. Immunol.* 2002. – Vol. 109, № 1. – P. 57-62.
4. Minov, J.B., N.Ezova, et al. Asthma and the upper airways / J.B.Minov, J.Karadzinska-Bislimovska, // 22 Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Allergy as a Global Problem (EAACI 2003) (Paris 7-11 June, 2003). Paris, 2003: – p. 114.
5. Астафьева, Н.Г., Удовиченко Е.Н. Бронхиальная астма и аллергический ринит: фармакоэпидемиологический анализ сочетанной патологии. *Росс. Аллергол. журнал.* 2005, № 3, с. 45-49
6. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль М., Фармарус Принт, 1998.
7. Михеева, Г.Н., Лесков В.П., Ильина Н.И., Атауллаханов Р.И. Отечественные иммуномодуляторы в иммунореабилитации больных бронхиальной астмой (БА) *International Journal on Immunorehabilitation.* – 1997. – № 7. – с. 105.
8. Гурина, О.П. Гурина О.П., Тимохина В.И., Подосинников И.С., Блинов А.Е и др. Эффективность применения препарата рибомунил при инфекционно-зависимой бронхиальной астме у детей. *Медицинская иммунология: СПб., 2003, с. 228-229*
9. Осипова, Г.Л. Поликомпонентная вакцина ВП-4 в терапии аллергических заболеваний ЖМЭИ, 2003, № 2, с. 36-42
10. Федосеева, В.Н., Молотилов Б.А., Ларина О.Н., Федоскова Т.Г. Бактериальная аллергия Пенза, 2004, 214 с.
11. Адо, А.Д., Алексеева В.И., Федосеева В.Н. и др. Некоторые особенности различных штаммов *Neisseria perflava* в патогенезе инфекционной астмы. *Сов. мед.* 1976, № 7, с. 63-67

Предварительное лечение препаратом лико-пид значительно снижало частоту побочных реакций при проведении АСИТ. В то же время оба метода лечения в равной степени влияли на механизмы аллергического воспаления, снижая кожную реактивность. Лечение препаратом рузам, по нашим данным, оказалось менее эффективным, и препарат практически не обладал гипосенсибилизирующим действием.

Адрес для корреспонденции:

Барановой Н.И. 440060, г. Пенза, ул. Стасова, 8А, кафедра аллергологии и иммунологии; тел. (841-2) 43-43-57; факс: (841-2) 46-45-44, Эл. почта: giuv@sura.ru

Статья поступила 8.12.2008 г.