УДК:616-022.854.2-036-053.5/67:615.37

В.О. Дитятковський

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЕРОРАЛЬНОГО І ПІДШКІРНОГО МЕТОДІВ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра пропедевтики дитячих хвороб з курсом сестринської справи
(зав. – д. мед. н., проф. К.Д. Дука)

Ключові слова: *клінічна ефективність, алерген-специфічна імунотерапія, підшкірний, пероральний, середній арифметичний показник, медіана, діти, поліноз*
Key words: *clinical efficiency, allergen-specific immunotherapy, subcutaneous, peroral, arithmetic mean, median, children, pollinosis*

Резюме. *Проанализирована клиническая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) препаратами аллергенов у детей, больных поллинозом, в форме подкожных инъекций и пероральных драже. Проведён сравнительный анализ клинической эффективности подкожного и перорального методов АСИТ по динамике средних арифметических показателей и медиан клинической симптоматики. Установлен положительный клинический эффект АСИТ и произведено сравнение его степени при подкожном и пероральном методах АСИТ.*
Summary. *Clinical efficiency of allergen-specific immunotherapy (ASIT) with the allergen medicines in the form of subcutaneous injections and peroral dragee in children, suffering from pollinosis, was analyzed. A comparative analysis of clinical efficiency of subcutaneous and peroral methods of ASIT dynamics of arithmetic means and medians of clinical symptomatology was done. A positive clinical effect of ASIT and comparison of its degree in subcutaneous and peroral ASIT methods was made.*

Актуальність теми. Поліноз - алергійне захворювання, що викликається гіперчутливістю до пилку рослин та проявляється у вигляді бронхіальної астми, риніту та ринокон`юнктивіту. Загострення хвороби відбуваються у період полінації (квітнення) причиннозначущих рослин [10]. Поліноз - розповсюджене захворювання серед дитячого населення України, яке має сталу тенденцію до зростання. За даними С.В. Недельської та ін. [7], в Україні розповсюдженість полінозів серед дитячого населення досягає 10%. За даними О.В. Грузєвої [1], протягом 1998-2007 років захворюваність дитячого населення України на алергічний риніт (одна з провідних нозологічних форм полінозу) збільшилася з 1,1 до 2,2 випадка на 1000 населення, тобто майже у 2 рази, а поширеність цієї патології – у 2,8 разу.

На цей час єдиним етіотропним лікуванням полінозів є алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) препаратами алергенів [6,11,14]. Перевагами АСІТ перед фармакотерапією є: збереження тривалої (іноді - на десятки років чи навіть на все життя) ремісії після завершення успішних курсів АСІТ; запобігання розширенню спектру алергенів, до яких формується підвищена чутливість; запобігання трансформації більш легких клінічних проявів алергії у тяжкі; зменшення потреби в протиалергічних препаратах [3,6,13]. Ці переваги зумовлені перебудовою імунологічної ланки патогенезу полінозу під дією АСІТ[2,9].

На сьогодні в Україні використовуються 2 основні модифікації АСІТ - парентеральна, у формі підшкірних ін'єкцій водно-сольових розчинів алергенів і ентеральна, у формі цукрових драже з алергенами для перорального прийому[4,5,11]. Найбільш сучасною модифікацією є пероральна АСІТ, яка забезпечує більший комплаєнс хворого з лікарем та дозволяє уникнути важких системних побічних реакцій, які іноді виникають при застосуванні підшкірного методу АСІТ [4,8,12]. Але порівняння клінічної ефективності цих двох методів АСІТ у дітей, хворих на поліноз, до цього часу висвітлено недостатньо [5,10,14].

Тому метою нашого дослідження було порівняння клінічної ефективності підшкірної АСІТ у формі ін'єкцій та пероральної АСІТ у формі драже у дітей, хворих на поліноз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було досліджено 67 дітей, хворих на поліноз, у віці від 6 до 18 років (35 хлопчиків і 32 дівчинки). Серед них 46 дітей отримували підшкірну АСІТ у формі ін`єкцій, а 21 дитина - пероральну АСІТ у формі драже. Групи були порівнянними за статтю ($p>0,95$ за критерієм χ^2) і віком ($M\pm m$) – 12,1±0,5 і 12,9±0,7 років відповідно ($p>0,30$). Усім дітям курс АСІТ проводився у період ремісії, поза сезоном полінації причиннозначущих рослин (амброзії, полину,

лободи та соняшника) у період з листопада по квітень.

З метою контролю клінічної симптоматики в динаміці під впливом лікування АСІТ дітям основної і контрольної груп проводилося анкетування. Дітям і їх батькам пропонувалось заповнити оригінальну анкету, яка містила в собі усі окремі симптоми, що можуть виникати при полінозі. Анкета охоплювала часовий відрізок у 2 сезони квітнення причинних рослин - серпень-вересень-жовтень 2008 року (до курсу САВ) і серпень-вересень-жовтень 2009 року (після курсу САВ). Кожен симптом оцінювали за 5 – бальною шкалою: 0 – відсутність симптому, 1 – слабо виражений симптом, 2 - помірно виражений симптом, 3 - симптом середнього ступеня вираженості, 4 - симптом важкого ступеня. За даними кожного місяця виводилося сумарне цифрове значення клінічної симптоматики за окремий сезон (рік).

Первинна обробка отриманих даних проводилася методами описової статистики з представленням результатів для кількісних ознак у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної похибки середньої величини (SE), стандартного відхилення (SD), довірчого інтервалу для середньої (95% ДІ), медіани (Me), нижнього квартилю (25%), верхнього квартилю (75%) та коефіцієнту варіації (C). Оцінка вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок оцінювалася за критерієм Стьюдента (t), для зв'язаних – за критеріями Стьюдента (t) і Вілкоксона (W). Критичне значення рівня значущості (p) приймалося ≤ 5%.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, у підгрупі дітей, які отримували підшкірну АСІТ, спостерігається зниження інтенсивності клінічної симптоматики після проведення курсу лікування препаратами алергенів. Позитивна динаміка спостерігається як по місяцях (серпень, вересень, жовтень), так і в загальній клінічній картині за рік (сезон квітнення причиннозначущих рослин).

Таблиця 1

Динаміка клінічної симптоматики у дітей, хворих на поліноз, під впливом підшкірної АСІТ (за анкетами хворих дітей та їх батьків)

Період спостереження	2008	2009	Рівень значущості різниці (p) за критерієм	
	M±m (Me)/бали	M±m (Me)/бали	Стьюдента	Вілкоксона
За анкетами хворих дітей				
Серпень	12,46±1,16 (10,50)	11,22±1,00 (10,00)	p< 0,05	p< 0,05
Вересень	13,13±1,11 (13,00)	12,35±1,30 (10,50)	p>0,05	p< 0,05
Жовтень	6,17±0,84 (5,00)	4,98±0,68 (4,00)	p< 0,01	p< 0,01
Сума за рік	31,76±2,86 (28,00)	27,89±2,28 (25,00)	p< 0,05	p< 0,01
За анкетами батьків хворих дітей				
Серпень	11,70±1,14 (9,00)	10,83±1,09 (9,00)	p>0,05	p>0,05
Вересень	13,67±1,28 (12,00)	12,28±1,34 (10,56)	p>0,05	p< 0,01
Жовтень	6,50±0,90 (6,00)	5,11±0,71 (4,00)	p< 0,01	p< 0,01
Сума за рік	31,87±3,01 (28,50)	28,00±2,58 (24,50)	p< 0,05	p< 0,01

Так, з серпня 2008 року по серпень 2009 року середні арифметичні значення та медіани достовірно знизилися з 12,46 до 11,22 бала та з 10,50 до 10,00 бала відповідно (p<0,05). У вересні се-

редні арифметичні значення та медіани клінічної картини знизилися з 13,13 до 12,35 бала і з 13,00 до 10,50 бала відповідно (p<0,05). Зниження інтенсивності клінічної симптоматики у жовтні 2008 – 2009 років відбулося з 6,17 до 4,98 бала з середніми арифметичними показниками та з 5,00 до 4,00 балів за медіанними показниками (p<0,01). Ці зміни призвели до сумарного зниження клінічної симптоматики у сезонах 2008-2009 років з 31,76 до 27,89 бала за середніми арифметичними показниками та з 28,00 до 25,00 бала за медіанами (p<0,05 і p<0,01 відповідно).

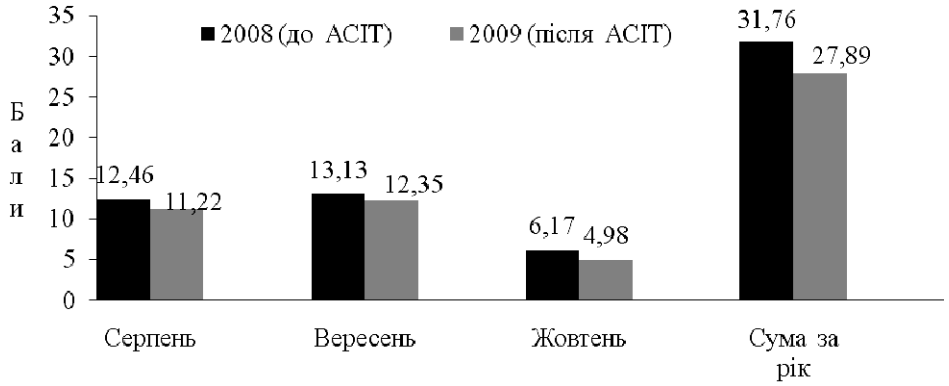

Рис. 1. Динаміка середніх арифметичних показників клінічної симптоматики у дітей, хворих на поліноз, під впливом підшкірної АСІТ (за анкетами хворих дітей)

Аналіз оцінки батьків також свідчить про зменшення клінічної симптоматики після проведення курсу АСІТ у формі підшкірних ін'єкцій у порівнянні з показниками 2008 року.

Так, з серпня 2008 року до серпня 2009 року середні арифметичні показники інтенсивності клінічної симптоматики зменшилися з 11,70 до 10,83 бала відповідно; достовірність показників серпня p>0,05, що вказує на необхідність подальшого дослідження динаміки клінічної симптоматики у цьому періоді. Медіана балів серпня не змінилася, що вказує на відсутність динаміки клінічної картини у дітей, які отримували підшкірну АСІТ, за цим показником. За даними вересня отримано зниження середніх арифметичних показників з 13,67 до 12,28 бала і медіан з 12,00 до 10,58 бала відповідно. Результати вересня достовірні за критерієм Вілкоксона - p<0,01 і мають тенденцію до достовірності за критерієм Стьюдента - p= 0,094, що дає змогу вважати вищевказані дані науково обгрунтованими. Середні арифметичні показники клінічної симптоматики у жовтні знизилися з 6,50 бала до 5,11 бала, а медіани - з 6,00 бала до 4,00 бала відповідно (p<0,01). Сумарно, за даними анкет батьків хворих дітей, клінічна картина покращилася у вигляді зниження середніх арифметичних показників клінічної симптоматики з 31,87 до 28,00 бала і медіан клінічної симптоматики з 28,50 до 24,50 бала відповідно (p<0,05 і p<0,01).

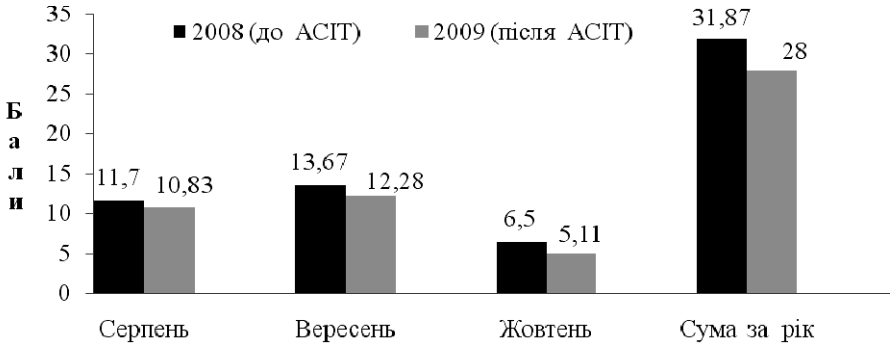

Рис. 2. Динаміка середніх арифметичних показників клінічної симптоматики у дітей, хворих на поліноз, під впливом підшкірної АСІТ (за анкетами батьків хворих дітей)

АСІТ у формі драже проведено у 21 хворої дитини. У таблиці 2 наведені дані клінічної ефективності пероральної АСІТ у дітей, хворих на поліноз, до курсу лікування (2008 рік) та після курсу АСІТ у формі пероральних драже (2009 рік).

Аналізуючи наведені дані, можна стверджувати, що, по-перше, пероральна АСІТ має статистично достовірний позитивний ефект на перебіг клінічної картини у дітей, хворих на поліноз, за їх власною оцінкою. По-друге, тенденція до покращення самопочуття, тобто зменшення клінічної симптоматики, є стійкою, тому що простежується за основними статистичними показниками (середніми арифметичними показниками та медіанами). Так, у серпні середні арифметичні показники знизилися з 12,76 бала у 2008 році до 10,14 бала у 2009 році, а медіани, відповідно, з 12,00 до 10,00 бала (p<0,001). У вересні інтенсивність клінічної симптоматики знизилася з 12,14 до 8,52 бала за середніми арифметичними та з 12,00 до 8,00 за медіанами (p<0,001). Показники загострення полінозу у жовтні знизилися з 5,33 до 3,67 бала за середніми арифметичними показниками та з 5,00 до 4,00 за медіанами (p<0,01). Сумарно, за рік, що минув після проведення курсу пероральної АСІТ, середні арифметичні показники знизилися з 30,24 до 22,33 бала, а медіани - з 30,00 до 22,00 бала (p<0,001).

Таблиця 2

Динаміка клінічної симптоматики у дітей, хворих на поліноз, під впливом пероральної АСІТ (за анкетами хворих дітей)

Період спостереження	2008	2009	Рівень значущості різниці (p) за критерієм	
	M±m (Me)/бали	M±m (Me)/бали	Стьюдента	Вілкоксона
За анкетами хворих дітей				
Серпень	12,76±1,40 (12,00)	10,14±1,27 (10,00)	< 0,001	< 0,001
Вересень	12,14±1,03 (12,00)	8,52±0,98 (8,00)	< 0,001	< 0,001
Жовтень	5,33±0,72 (5,00)	3,67±0,52 (4,00)	< 0,01	< 0,01
2008-2009 роки	30,24±2,62 (30,00)	22,33±2,45 (22,00)	< 0,001	< 0,001
За анкетами батьків хворих дітей				
Серпень	12,76±1,40 (12,00)	10,14±1,27 (10,00)	< 0,001	< 0,001
Вересень	12,14±1,03 (12,00)	8,52±0,98 (8,00)	< 0,001	< 0,001
Жовтень	5,33±0,72 (5,00)	3,67±0,52 (4,00)	< 0,01	< 0,01
2008-2009 роки	30,24±2,62 (30,00)	22,33±2,45 (22,00)	< 0,001	< 0,001

Аналізуючи дані анкетування батьків хворих дітей, можна відмітити тенденцію до зниження клінічної симптоматики за середніми статистичними показниками, яка співпадає з даними,одержаними за анкетами хворих дітей. Але у кількісному відношенні ці результати відрізняються (рис. 4).

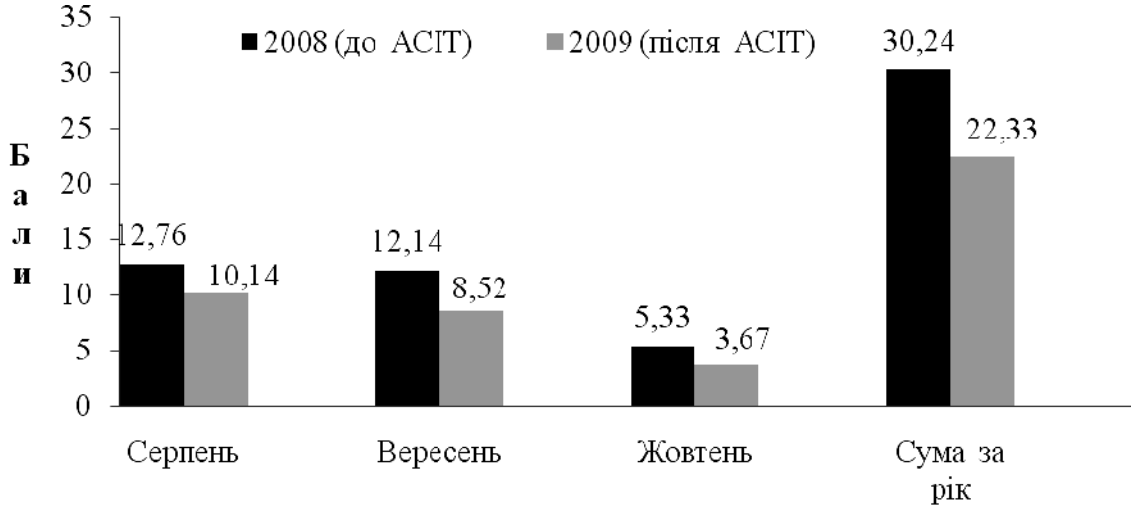

Рис. 3. Динаміка середніх арифметичних показників клінічної симптоматики у дітей, хворих на поліноз, під впливом пероральної АСІТ (за анкетами хворих дітей)

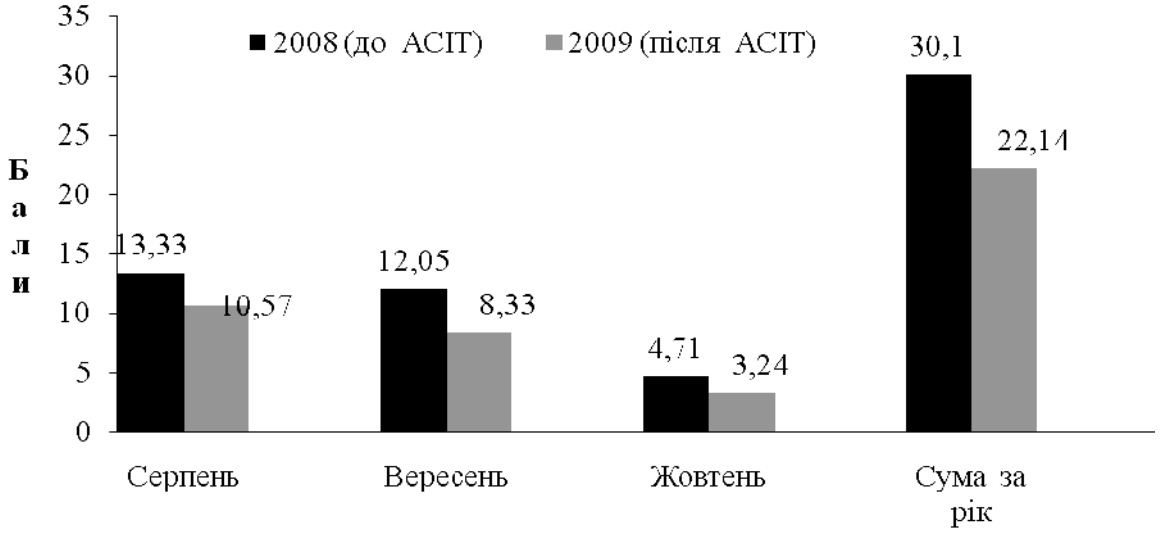

Рис. 4. Динаміка середніх арифметичних показників клінічної симптоматики у дітей, хворих на поліноз, під впливом пероральної АСІТ (за анкетами батьків хворих дітей)

Так, у серпні показники клінічної симптоматики знизилися з 13,33 до 10,57 бала за середніми арифметичними показниками та з 12,00 до 9,00 бала за медіанами ($p<0,01$). У вересні інтенсивність клінічних проявів достовірно зменшилася з 12,05 до 8,33 бала за середніми арифметичними показниками та з 11,00 до 8,00 за медіанами ($p<0,001$). Клінічна картина у жовтні покращилася за рахунок зменшення середніх арифметичних показників з 4,71 до 3,24 бала та медіан з 4,50 до 4,00 бала; але достовірність даного результату є неоднозначною - якщо за критерієм Стьюдента достовірність $p<0,01$, то за критерієм Вілкоксона $p=0,095$, що представляє собою лише тенденцію до достовірності. Сумарно, за два сезони (2008 і 2009 років), середні арифметичні показники знизилися з 30,10 до 22,14 бала, а медіани - з 28,00 до 23,00 бала, що є статистично достовірним ($p<0,001$).

ВИСНОВКИ

1. Таким чином, з даних, наведених вище, можна зробити висновок про помірну сумарну ефективність підшкірного методу АСІТ у дітей, хворих на поліноз, що виражається у зниженні середніх арифметичних показників і помірному зниженні медіан клінічної симптоматики під впливом цього виду лікування.
2. Також можна зробити висновок, що пероральна АСІТ має більш виражений позитивний вплив на клінічну картину полінозу у дітей у

порівнянні з підшкірною АСІТ. Це виражається у статистично достовірному зниженні середніх арифметичних показників і медіан клінічної симптоматики після проведеного курсу лікування препаратами алергенів у формі драже. Кількісні значення позитивної динаміки показників клінічної симптоматики під впливом пероральної АСІТ переважають аналогічні показники, отримані при застосуванні підшкірної АСІТ у дітей, хворих на поліноз.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Грузєва О.В. Захворюваність дітей на бронхіальну астму та алергічні розлади як медіко-соціальна проблема / О.В. Грузєва. // Педіатрія, акушерство та гінекологія.– 2008. – №4. - С42.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – Одесса: АстроПринт, 1999. – 603с.
3. Ефективність специфічної вакцинації алергенами хворих на атопічну бронхіальну астму дітей в Україні / С.М. Недельска, Ю. В. Котлова, Н. В. Ки-зима [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1999. - №4.-С. 143-144.
4. Інструкція по застосуванню алергенів пилкових (Allergena e pollen). – К., 2005.
5. Клінічна ефективність лікування бронхіальної астми пилкової етіології методами специфічної алерговакцинації / С.М. Недельська, Д.О. Ярцева, Т.Г. Бессікало [та ін.] // Медичні перспективи. – 2009. – Т. XIV, №2. – С.43-47.
6. Корицька І.В. Місце специфічної імунотерапії у лікуванні алергічних захворювань / І.В. Корицька // Медичні перспективи. – 2009. – Т. XIV, №2. – С.12-15.
7. Недельская С.Н. Поллиноз: современные аспекты изучения проблемы / С.Н. Недельская, Е.Д. Кузнецова, Т.Г. Бессикало // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2008 . - №3/1, спецвипуск. – С. 19-23.
8. Пухлик Б.М. Аллергология: путь от консервативного к прогрессивному, без крайностей / Б.М. Пухлик // Новости медицины и фармации. – 2008.- №256.- С. 8-11.
9. Пухлик Б.М. Комбинированная терапия аллергических заболеваний органов ды-хания / Б.М. Пухлик, Й.В. Корицкая // Астма та алергія. - 2005. - №1. - С.5-91.
10. Пухлик Б.М. Конспект аллерголога / Б.М.Пухлик. - Винница: ООО «ИТИ», 2008. – 95с.
11. Специфічна алерговакцинація у дітей / С.М. Недельська, Н.В. Кизима, Т.С. Герасимчук [та ін.] // Алергія у дитини. – 2008. – №12. – С.12-13.
12. Специфічна імунотерапія алергічних захворювань / Б.М. Пухлик, Е.М. Дитятковська, С.М. Пухлик [та ін.] – К., Вінниця
13. Long-term clinical efficiency of grass-pollen immunotherapy / S.R. Durham, S.M. Walker, E-M. Varga [et al.] // New Engl. J. Medicine. – 1999. – Vol. 341. – P. 468-475.
14. Roeder E. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review/ E. Roeder, M.Y. Berger, H.de Groot & R.G. van Wijk // Pediatric Allergy Immunology. – 2008. – Vol.19, N 3. – P. 197-207.