

ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ СИМПТОМІВ ПОЛІНОЗУ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ КУРСІВ АСІТ

Міський алергологічний Центр (міська клінічна лікарня № 7)
(зав. – к. мед. н. Є.М. Дитятковська)
м. Дніпропетровськ

Ключові слова: поліноз, АСІТ,
клінічні симптоми

Key words: pollinosis, allergen-
specific immunotherapy (ASIT),
clinical symptoms

Резюме. В статті представлені результати дослідження впливу різного количества курсов предсезонной алерген-специфической иммунотерапии (АСІТ) на динамику клинических симптомов у 262 больных поллинозом в возрасте от 18 до 57 лет в сравнении с группой пациентов, получавших только стандартную фармакотерапию в период обострения заболевания. Установлено устойчивое снижение интенсивности выраженности клинической симптоматики поллиноза, начиная с первого после АСІТ сезона поллинизации растений, особенно после третьего и последующих курсов АСІТ. В группе сравнения отмечались противоположные тенденции к усилению клинических проявлений поллиноза.

Summary. Article presents the results of investigation of impact of various quantity of allergen-specific immunotherapy (ASIT) courses on dynamics of clinical symptoms in 262 patients aged from 18 to 57 years, compared to the group of patients who received only standard pharmacotherapy in the period of disease exacerbation. A stable decrease of intensity of clinical symptoms of pollinosis was defined after the first post-ASIT season, of plants pollination especially after the third and consequent courses of ASIT. The controversial tendencies to increase of pollinosis clinical manifestations was defined in the control group.

Поліноз – алергічне захворювання, в основі якого лежить JgE – залежна гіперчутливість (1 тип алергічних реакцій за класифікацією Gell and Coombs, 1975 р.).

Розвитку клінічних проявів полінозу передують період сенсibiliзації, у результаті якого відбувається підвищення рівня специфічних JgE-антитіл до пилку. Під час імунологічної фази алергічної реакції алергенні білки, завдяки чиннику проникності, проходять через епітелій дихальних шляхів. Антигени активізують Т-лімфоцити, які розпізнають алерген. Відбувається диференціювання Th0 в клітини Th2, які продукують інтерлейкіни (IL) 4, 5. IL-4 перемикають В-клітини на синтез JgE, IL-5 сприяють еозинофільній інфільтрації тканини, активізуючи еозинофіли.

При повторному надходженні алерген розпізнається фіксованими на опасистій клітині антитілами і з'єднується з ними. у результаті цей процес закінчується дегрануляцією опасистої клітини. Тучна клітина продукує медіатори алергії (передуючі і знов утворені). У результаті виникають симптоми алергії (свербіння повік, сльозотеча, свербіння в носі, чхання, виділення з носа, кашель, бронхоспазм) - рання фаза. У пізній фазі беруть участь еозинофіли, базофіли, лім-

фоцити, нейтрофіли. Це призводить до розвитку алергічного запалення, гіперактивності дихальних шляхів і кон'юнктиви до різних тригерів. У пізній фазі в тканинах підвищується судинна проникність за рахунок дії лейкотрієнів C4, D4. Відбувається міграція запальних клітин на поверхню ендотелію судин, проникнення запальних клітин у тканини слизової оболонки.

У регуляції алергічного запалення бере участь нейроендокринна система, а гомеостатичний контроль здійснюється за участю адренергічної і холінергічної нервової системи. У результаті вказаних дій відбувається порушення функцій різних органів: свербіння і подразнення слизової оболонки носа, свербіння в очах і сльозотеча, у важких випадках – симптоми бронхіальної астми.

Головне завдання при лікуванні полінозу полягає у зменшенні рино-кон'юнктивальних симптомів, покращанні якості життя пацієнта і попередженні розвитку бронхіальної астми.

Враховуючи все вищевикладене, метою дослідження було вивчення впливу різних за кількістю курсів передсезонної алерген-специфічної імунотерапії пилковими алергенами (АСІТ) на динамику клінічних симптомів у хворих на поліноз у період загострення захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим спостереженням перебували 324 хворих на поліноз, мешканців м. Дніпропетровська, віком від 18 до 57 років. Середній вік ($M \pm s$) – $36,8 \pm 11,2$ року, серед них жінок – 186 (57,4%), чоловіків – 138 (42,6%). 110 (34,0%) пацієнтів були у віці до 30 років, 143 (44,1%) – 31-50 років, 71 (21,9%) – старше 50 років. Тобто переважна частина хворих на поліноз була в активному працездатному віці, що наголошує медико-соціальну значущість проблеми.

Основними клінічними проявами полінозу у пацієнтів на початку дослідження були: сезонний алергічний риніт ($n=313$; 96,6% пацієнтів) і кон'юнктивіт ($n=288$; 88,9%), переважно у поєднаній формі ринокон'юнктивіту ($n=287$; 88,6%).

Тривалість захворювання (від моменту встановлення діагнозу) коливалась від 1 до 36 років, в середньому складаючи $9,6 \pm 7,0$ роки. Стаж хвороби до 5 років мали 87 (26,9%) пацієнтів, від 5 до 10 років – 129 (39,8%), більше 10 років – 108 (33,3%) хворих.

Для виявлення причинно-значущих алергенів всім хворим виконано шкірні проби методом прік-тестів зі стандартними алергенами пилку полину, амброзії, лободи, кукурудзи, циклахени, соняшника, весняно-літніх трав (тимофійка, вівсяниця лугова, їжака збірна тощо) та побутовими алергенами (домашній пил, кліщі, епідермальні агенти) виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). Дослідження проводились у період ремісії полінозу (з листопада по березень). У всіх хворих на поліноз виявлена сенсibiliзація до пилкових рослин літньо-осінньої ($n=318$; 98,2%) і/або весняно-літньої полінації ($n=40$; 12,4%). Причому у переважній кількості хворих (83,6%) виявлена позитивна алергічна реакція на пилок трьох і більше рослин, в тому числі у 40,7% – на 4 алергени, а майже у кожного п'ятого пацієнта (18,5%) – на 5 і більше алергенів. В середньому в одного хворого виявлялось ($M \pm s$) $3,6 \pm 1,09$ причинно-значущих пилкових алергенів. Майже у половини хворих на поліноз ($n=133$; 41,0%) виявлено полівалентну сенсibiliзацію до пилкових і побутових алергенів, переважно до домашнього пилу ($n=110$; 34,0%) і кліщів *Dermatophagoides farinae* і *pteronyssinus* ($n=72$; 22,2%).

262 (80,9%) пацієнтам була проведена передсезонна АСИТ причинно-значущими пилковими алергенами за експрес-схемою. Для цього використовували водно-сольові розчини пилкових алергенів (в 1 мл розчину – 10000 PNU алергену), виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). 100 (30,9%) хворих одержали один

курс, 64 (19,8%) – два курси, 33 (10,2%) – три курси, 65 (20,1%) пацієнтів – п'ять курсів АСИТ. 62 (19,1%) пацієнти, які отримували тільки стандартну фармакотерапію (H_1 -антигістамінні препарати, кротони, інгаляційні глюкокортикостероїди), склали групу порівняння.

Всі виділені групи були порівняними за статтю пацієнтів ($p > 0,20$ при всіх порівняннях). Пацієнти, які одержали 5 курсів АСИТ, були вірогідно старше ($p < 0,05-0,001$) за інших і мали, відповідно, більший стаж хвороби ($p < 0,001$). Проте це вірогідно не корелювало ані з кількістю виявлених алергенів, ані з вираженістю клінічних симптомів захворювання, що дозволило провести коректне порівняння.

Оцінку ступеня вираженості основних клінічних симптомів полінозу проводили тричі (до початку АСИТ і протягом двох сезонів полінації після її проведення) за бальною оцінкою: 0 – симптом відсутній, 1 – легко виражений, 2 – помірно виражений, 3 – сильно виражений, 4 – дуже сильно виражений. Інтегральна оцінка інтенсивності клінічної симптоматики полінозу обчислювалась як сума балів за основними симптомами. Крім того, за допомогою стандартизованої анкети вивчалась задоволеність пацієнтів результатами лікування, яка оцінювалась в 0 балів при відсутності ефекту, 1 бал – задовільний, 2 – добрий, 3 – відмінний результат.

Обробка отриманих даних проводилась з використанням пакету програм Statistica v6.1® (Statsoft Inc., США). У таблицях і тексті наведені статистичні характеристики: кількість спостережень (n), середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (s), відносні показники (P); на рисунках – M і 95% довірчий інтервал для середнього. Для зіставлення статистичних характеристик у динаміці і в різних групах спостереження застосовувались методи парного (критерій Стюдента) і множинного порівняння – параметричний дисперсійний аналіз (ANOVA) з подальшим попарним порівнянням за критеріями Дункана і Даннета. Вірогідність відмінностей відносних показників оцінювалась за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження показали (табл. 1), що у хворих на поліноз у перший після АСИТ сезон полінації рослин кількість пацієнтів, у котрих зникають основні клінічні симптоми полінозу, практично не змінюється, але при цьому інтенсивність їх проявів знижується вірогідно ($p < 0,001$) – в середньому на 20,2-25,7%.

**Динаміка ступеня вираженості основних клінічних симптомів
полінозу під впливом АСІТ (n=262)**

Симптоми		До АСІТ (1 дослідження)	Після АСІТ	
			2 дослідження	3 дослідження
Чхання	Абс. (%)#	260 (99,2%)	259 (98,9%)	246 (93,9%)**
	M±s	2,63±0,59	2,10±0,64**	1,35±0,61**
Свербіння і подразнення слизової оболонки носа	Абс. (%)	255 (97,3%)	253 (96,6%)	238 (90,8%)*
	M±s	2,43±0,71	1,89±0,68**	1,19±0,64**
Кон'юнктивіт	Абс. (%)	247 (94,3%)	240 (91,6%)	189 (72,1%)**
	M±s	2,18±0,80	1,62±0,76**	0,90±0,69**
Бронхоспазм	Абс. (%)	93 (35,5%)	95 (36,3%)	83 (31,7%)
	M±s	0,82±1,18	0,65±0,95**	0,46±0,75**
Інтегральна оцінка	M±s	8,07±2,04	6,26±1,98**	3,90±1,71**

П р и м і т к и : 1. # – кількість осіб з наявністю симптому; 2. * – p<0,01; ** – p<0,001 порівняно з дослідженням до АСІТ

У другий після АСІТ сезон полінації вірогідно зменшується як кількість пацієнтів з проявами алергічного риніту і кон'юнктивіту (p<0,01-0,001), так і майже вдвічі знижується інтенсивність їх вираженості. Деяко повільніше до цього часу зменшується кількість хворих з бронхіальними симптомами полінозу (p>0,30), проте ступінь вираженості їх проявів також вірогідно (в 1,8 рази; p<0,001) зменшується порівняно з вихідним рівнем.

Динаміка інтенсивності клінічної симптоматики полінозу у хворих групи порівняння мала

протилежні тенденції (табл. 2) – вираженість ринальних (p<0,10) і, особливо, кон'юнктивальних та бронхіальних симптомів (p<0,05-0,001) стійко зростала з часом. Інтегральна (сумарна) оцінка вираженості клінічних проявів захворювання до другого дослідження зросла на 17,4% (p<0,05), а до третього – на 33,3% (p<0,05). Особливу увагу викликають дані про збільшення у 2,5 разу (p<0,001) кількості пацієнтів з бронхоспазмами в цій групі вже через рік спостереження.

**Динаміка ступеня вираженості основних клінічних симптомів полінозу у пацієнтів
групи порівняння (n=62)**

Симптоми		Вихідний рівень (1 дослідження)	2 дослідження	3 дослідження
Чхання	Абс. (%)	53 (85,5%)	62 (100%)**	59 (95,2%)
	M±s	2,10±0,82	2,32±0,62	2,50±1,28
Свербіння і подразнення слизової оболонки носа	Абс. (%)	53 (85,5%)	61 (98,4%)**	58 (93,5%)
	M±s	1,90±0,92	2,11±0,66	2,34±1,21
Кон'юнктивіт	Абс. (%)	41 (66,1%)	61 (98,4%***)	53 (85,5%)*
	M±s	1,24±0,99	1,50±0,62*	1,66±1,01*
Бронхоспазм	Абс. (%)	16 (25,8%)	40 (64,5%***)	39 (62,9%***)
	M±s	0,52±0,97	0,82±0,74**	1,18±1,03***
Інтегральна оцінка	M±s	5,76±2,91	6,76±1,56*	7,68±4,08*

П р и м і т к и : * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з 1-им дослідженням

Порівняльний аналіз груп хворих на поліноз, яким проводилась АСИТ або тільки стандартна медикаментозна терапія, показав наявність вірогідних ($p < 0,05-0,001$) відмінностей за вираженістю більшості вищеперелічених клінічних

симптомів полінозу (рис. 1). Але якщо вихідний рівень показників був гірше у хворих, яким проводилась АСИТ, то в подальших дослідженнях відмінності змінили знак на протилежний.

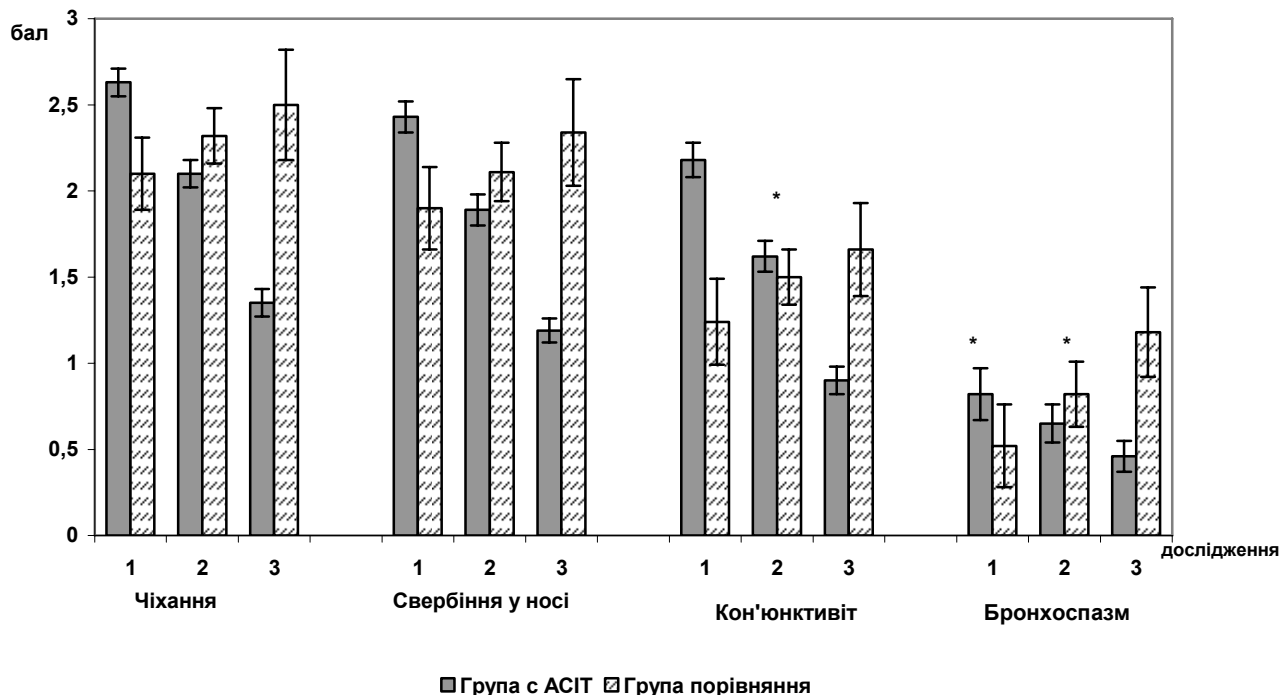


Рис. 1. Динаміка ступеня вираженості клінічної симптоматики полінозу під впливом АСИТ і стандартної фармакотерапії: * – $p > 0,05$; в інших випадках $p < 0,05-0,001$ між групами

Аналіз впливу різних за кількістю курсів АСИТ на динаміку клінічної симптоматики у хворих на поліноз показав, що після всіх курсів відзначаються основні тенденції, характерні для всієї групи хворих на поліноз, описані вище: стійке, починаючи з першого сезону полінації після АСИТ, зниження ($p < 0,001$) інтенсивності вираженості ринальних (в середньому від 16,0-17,9% після 1-го курсу до 26,7-29,1% після 3-го курсу АСИТ), кон'юнктивальних (на 14,3% після 1-го до 33,0% після 5-го курсу) та бронхіальних симптомів (на 11,7% після 1-го до 27,1% після 5-го курсу АСИТ). До третього дослідження (другий сезон полінації алергенів після АСИТ) вказані показники зменшились на 36-65% від початкового рівня в усіх групах. Причому, незважаючи на більш високі вихідні показники інтенсивності клінічної симптоматики в групах хворих, які отримали два і три курси АСИТ (інтегральна оцінка становила $8,45 \pm 1,65$ і $9,12 \pm 1,49$ балів відповідно по групах), порівняно з пацієнтами після 1-го ($p < 0,01$ і $p < 0,001$) і 5-го курсів

($p < 0,01$ з 3-я курсами) специфічної терапії, до наступних досліджень ці відмінності стали статистично незначущими ($p > 0,10$ при всіх порівняннях) (табл. 3). Найкраща динаміка показників відзначалась після 3-го і 5-ого курсів АСИТ ($p < 0,001$): зниження інтенсивності клінічної симптоматики в середньому на 27,9% і 26,5% до другого дослідження і на 57,5% і 54,7% – до третього.

Вихідний рівень інтенсивності клінічних проявів полінозу у всіх хворих з АСИТ, незалежно від кількості курсів, був вірогідно вищим, ніж у групі порівняння ($p < 0,001$ за критерієм Даннета) (рис. 2). Після АСИТ клінічний стан хворих на поліноз суттєво покращився, в той час як у групі порівняння – погіршився, у результаті чого показники практично зрівнялися ($p > 0,30$ для 1-3-го курсів, $p < 0,05$ – для 5-го курсу АСИТ). Результати третього дослідження у хворих після всіх курсів АСИТ були суттєво кращими ($p < 0,001$), ніж у хворих, які отримували тільки стандартну сезонну фармакотерапію полінозу.

Динаміка інтегральної оцінки вираженості клінічної симптоматики полінозу під впливом різних курсів АСІТ (M±s, бали)

Кількість курсів АСІТ	Вихідний рівень (1 дослідження)	2 дослідження	3 дослідження
1 курс (n=100)	7,47±2,08 ^{2,3}	6,29±2,25	3,90±1,86
2 курси (n=64)	8,45±1,65 ^{1,3}	6,39±1,88	4,15±1,76
3 курси (n=33)	9,12±1,49 ^{1,2,5}	6,58±1,66	3,88±1,47
5 курсів (n=65)	8,08±2,30 ³	5,94±1,75	3,66±1,53
Разом (n=262)	8,07±2,04	6,26±1,98	3,90±1,71

Примітка. ^{1,2,3,5} – p<0,05- 0,001 порівняно з групою з відповідною кількістю курсів АСІТ за критерієм Дункана

Таким чином, результати дослідження переконливо свідчать про значущий клінічний ефект від проведення АСІТ пилковими алергенами, сталість і виразність якого залежать від кратності курсів.

Аналіз суб'єктивної оцінки пацієнтами результатів лікування також показав її пряму кореляцію з методами лікування полінозу (коефі-

цієнт кореляції Спірмена $r=0,23$; $p<0,001$). Незважаючи на те, що на відсутність ефекту від проведеної терапії не вказав жоден пацієнт, задовільну оцінку дали 38 (61,3%) пацієнтів із групи порівняння і вдвічі менше ($n=83$; 31,7%) хворих на поліноз, які отримували АСІТ ($p < 0,001$) (табл. 4).

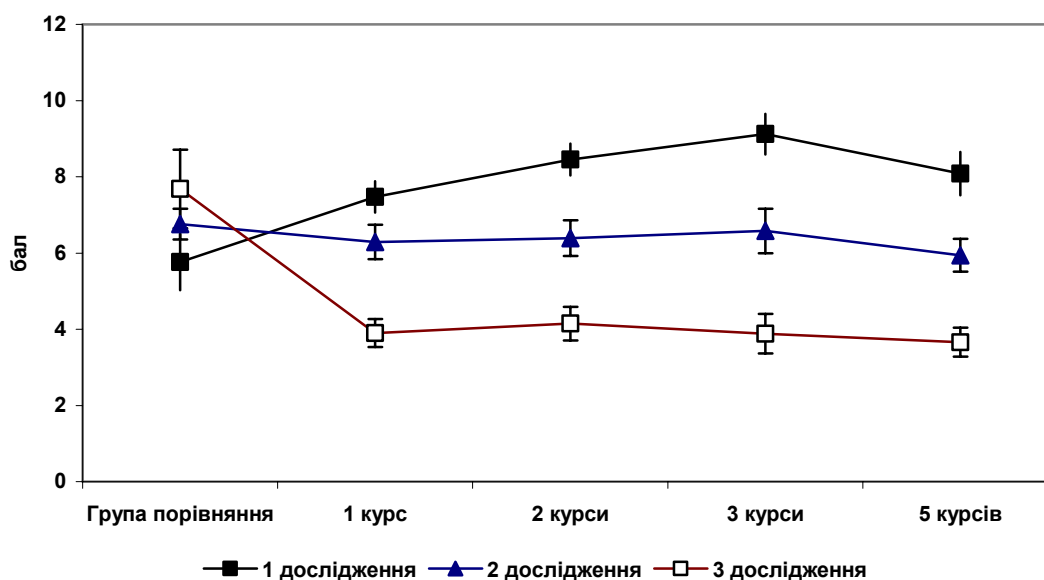


Рис. 2. Динаміка інтегральної оцінки вираженості клінічної симптоматики полінозу під впливом різних курсів АСІТ і стандартної фармакотерапії

Самооцінка пацієнтів результатів лікування полінозу (абс., %)

Група	Результат		
	задовільний	добрий	відмінний
АСІТ (n=262), в т.ч.	83 (31,7%) *	137 (52,3%) *	42 (16,0%)
1 курс (n=100)	47 (47,0%) ^{2,5}	39 (39,0%) ^{2,5}	14 (14,0%)
2 курси (n=64)	14 (21,9%) ^{*1}	37 (57,8%) ^{*1}	13 (20,3%) *
3 курси (n=33)	10 (30,3%) *	19 (57,6%) *	4 (12,1%)
5 курсів (n=65)	12 (18,5%) ^{*1}	42 (64,6%) ^{*1}	11 (16,9%)
Група порівняння (n=62)	38 (61,3%)	19 (30,6%)	5 (8,1%)

Примітки: ^{1,2,3,5} – p<0,05-0,001 порівняно з групою з відповідною кількістю курсів АСІТ; * – p<0,05-0,001 відносно групи порівняння.

Водночас самооцінка пацієнтів залежала від кількості курсів АСІТ ($r=0,19$; $p<0,001$). Зокрема, задоволеність пацієнтів результатами лікування після 1-го курсу АСІТ була вищою, ніж у групі порівняння, але відмінності не досягли прийнятого рівня статистичної значущості ($p<0,10$ для задовільної оцінки, в інших випадках – $p>0,20$). Найбільш оптимістично ефективність терапії оцінили пацієнти після двох і п'яти курсів АСІТ.

Отримані результати можна, з одного боку, пов'язати з клінічним станом хворих – кореляція інтегральної оцінки вираженості клінічної симптоматики з самооцінкою пацієнтів дорівнює $r=-0,85$ ($p<0,001$) у групі порівняння і $r=-0,27$ ($p<0,001$) у групі з АСІТ. Високий коефіцієнт кореляції у першому випадку свідчить про чітко виражену взаємозалежність цих оцінок, а отже – об'єктивність самооцінки. Водночас, слабкий взаємозв'язок між цими оцінками у пацієнтів, що отримували АСІТ, свідчить, на наш погляд, про невідповідність отриманих результатів очікуванням пацієнтів, особливо після 1-го ($r=-0,13$; $p>0,10$) і 3-го курсів ($r=-0,34$; $p<0,05$). Відповідний коефіцієнт кореляції в групі після 2-х курсів АСІТ дорівнював $r=-0,39$ ($p<0,001$), після 5-и курсів – $r=-0,55$ ($p<0,001$). Відзначено, що окремі пацієнти, особливо після 1-го курсу, навіть при незначних змінах клінічної симптоматики відзначали суттєве покращення самопочуття і

відмінні результати, а після 3-го курсу АСІТ, навпаки, на тлі клінічно значущого ефекту терапії виказували своє незадоволення. Ці факти підкреслюють доцільність проведення анкетування хворих на полінозу у динаміці лікування і активізації освітньої роботи з метою продовження алерген-специфічної терапії полінозу для отримання стійкого результату як на клінічному, так і на імунологічному рівні.

ВИСНОВКИ

1. АСІТ препаратами алергенів сприяє стійкому зниженню інтенсивності симптомів полінозу.
2. Найкраща динаміка клінічних симптомів полінозу відзначалася після 3 і 5 курсів АСІТ.
3. Значущий клінічний ефект статистично достовірно залежить від кількості курсів АСІТ.
4. За даними ретроспективного аналізу задоволення пацієнтів результатами лікування після 1 курсу було вищим, ніж у контрольній групі; найбільш оптимістично ефективність терапії пацієнти оцінювали після другого та п'ятого курсів лікування.
5. При проведенні АСІТ доцільно здійснювати анкетування пацієнтів і посилити навчальні програми з метою продовження АСІТ для досягнення стійкого результату як на клінічному, так і на імунологічному рівні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Астафьева Н.Г. Поллиноз - пыльцевая аллергия / Н.Г. Астафьева, Л.А. Горячкина // Алергология. – 1998. – №2. – С. 34-40.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник. – К.: ООО «Полиграфия Плюс», 2006. – 482с.
3. Клиническая алергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. – М.: Миклош, 2009. – 432с.
4. Частная алергология. Т.2. / под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб.: Юрмедиздат, 2001. – 464с.

5. Changes in airway inflammation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis / M. Bonay, C. Neukirch, M. Grandsaique [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61, N 1. – P.111-118.

6. Classification and managements of allergic rhinitis patients in general practice during pollen season / H. Van Hoecke, N. Vastesaegeer, L. Dewulf [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – P. 705-711.

