

УДК 616.248-053-08.234

# ДОСВІД КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АЛЕРГОВАКЦИНАЦІЇ ТА ІНДУКТОРА СИНТЕЗУ ЕНДОГЕННОГО ІНТЕРФЕРОНУ У ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Т.О. Крючко, О.Я. Ткаченко

Українська медична стоматологічна академія,  
кафедра шпитальної педіатрії, м. Полтава, Україна

Значні успіхи, досягнуті завдяки фармакотерапії бронхіальної астми у дітей, дозволяють, певною мірою, контролювати та впливати на перебіг захворювання протягом багатьох років. Однак, найбільш ефективним методом лікування залишається специфічна імунотерапія, або, як її ще називають, специфічна алерговакцинація (САВ) [1]. Напрацьований багаторічний клінічний досвід переконливо свідчить про те, що САВ патогенетичне обґрунтована і є вагомим засобом впливу на перебіг атонічних захворювань, обумовлюючи не тільки виражений лікувальний ефект, але й профілактичну дію [5]. Однак, для досягнення стійких клінічних результатів алергенну вакцинацію слід проводити за чітко визначеними показаннями, що пов'язано із специфічними механізмами її дії і необхідністю довготривалого лікування [8]. Тому постійно і наполегливо ведеться велика дослідницька робота з вивчення механізмів протиалергічного імунітету, модифікуються лікувальні алергени шляхом зниження їх реактогенності та посилення імуногенності [6].

Враховуючи той факт, що формування БА у дітей відбувається на фоні існуючої атонічної направленості імунопатологічної реакції, наявності імунodefіцитного стану, зокрема Т-клітинної ланки імунітету, реабілітаційна програма даного контингенту хворих має включати препарати імунomodulatory дії, направленої на усунення виявлених імунологічних змін [9].

З цієї точки зору становлять значний інтерес препарати інтерферону (ІІР) та його індукторів, вивченню ролі яких в розвитку атонічних захворювань у дітей останнім часом приділяється значна увага дослідників [7]. Представником даної групи препаратів є протефлазид. Основними біологічно активними речовинами препарату є флавоноїди, які здатні збільшувати продукцію ендogenous у-інтерферону та нормалізувати імунний статус [4]. Завдяки впливу на функціональну активність імунocompetent клітин стає перспективним використання САВ та протефлазиду у комплексному лікуванні дітей з атонічними захворюваннями в рамках взаємодоповнюючих методів цілеспрямованої та патогенетичне обґрунтованої імунокорекції.

Метою нашої роботи стало вивчення клініко-імунологічної ефективності комплексного лікування атонічної бронхіальної астми в період ремісії у дітей шкільного віку шляхом використання специфічних алерговакцин та індуктора синтезу ендogenous інтерферону — протефлазиду.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проведено клініко-імунологічне обстеження 30 дітей віком від 10 до 15 років, хворих на атонічну бронхіальну астму легкого та середнього ступеня важкості в період ремісії. Контрольну групу становили 10 здорових дітей, аналогічних за віком та статтю. Діагноз "бронхіальна астма" встановлювали згідно з "Консенсусом з питань класифікації, діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей" [2].

Комплекс алергологічних методів обстеження включав: збір алергологічного анамнезу, шкірні скарифікаційні тести з алергенами виробництва МП "Імунолог", м. Вінниця, Україна.

Оцінка імунологічного стану проводилася за рівнем сироваткового інтерферону-гамма (ІНФ-у), інтерлейкіну-4 (ІІ-4), які є маркерами функціональної активності Т-хелперів 1-го та 2-го типу відповідно [6] та вмістом загального імунoglobulin Е (Ід Е) сироватки крові, що встановлювався імунofерментним методом (набори ООО "Полигност", Россия). Імунологічне обстеження проводилося до лікування та після закінчення введення другого розведення алергенів.

З метою вивчення терапевтичної ефективності препарату Протефлазид у складі комплексної терапії діти з бронхіальною астмою були розділені на дві групи. Перша — 20 дітей, які знаходилися лише на гіпосенсибілізуючій терапії, що проводилася побутовими алергенами підшкірним способом за прискореною схемою в нашій модифікації за допомогою водно-солевих алергенів (табл. 1). Друга — 10 хворих, яким призначали на фоні САВ перорально протефлазид згідно з запропонованою нами схемою: по 5 крапель тричі на день протягом 7 днів, потім по 10 крапель тричі на день протягом 14 днів, потім по 8 крапель тричі на день протягом 7 днів.

Схема специфічної алерговакцинації

Розведення алергену	Доза алергену, мл					Частота введення	
Ю- <sup>1</sup>	0,1	0,2	0,4	0,8		протягом 2-х днів	
Ю- <sup>3</sup>	0,1	0,2	0,4	0,8		протягом 2-х днів	
Ю- <sup>4</sup>	0,1	0,2	0,4	0,8		протягом 2-х днів	
Ю- <sup>3</sup>	0,1	0,2	0,4	0,6	0,8	через 1 день	
Ю- <sup>2</sup>	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	1 раз у тиждень
Ю- <sup>1</sup>	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5		1 раз у тиждень

Перед призначенням САВ, а також через 3, 6 і 12 місяців після закінчення стаціонарного курсу лікування усім хворим за розробленою шкалою обліку проводили оцінку клінічних проявів астми [3]. Для порівняння результатів обстеження дітей основної та контрольної груп використовувались традиційні критерії оцінки: повна ремісія захворювання (відмінний результат); незначні прояви бронхіальної астми, які виникають на фоні гострих респіраторних захворювань (добрий результат); залишилися клінічні прояви бронхіальної астми, але вони стали менш вираженими, зменшилась необхідність у використанні лікарських препаратів (задовільний результат); відсутній ефект від проведеного лікування (незадовільний результат).

Обробка числових даних здійснювалася загальноприйнятими в медичній статистиці математичними методами. Вираховували показники середніх величин (М), помилок середніх величин (т) досліджуваних показників у групах здорових та хворих дітей. Статистичну вірогідність обчислювали, використовуючи критерій І Стюдента. Різницю показників вважали вірогідною при значенні  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ретроспективний аналіз динаміки симптомів астми за термін спостереження представлений у таблиці 2.

Як видно із таблиці, до початку лікування за клінічними проявами групи були тотожні. В динаміці спостереження покращення загального стану відмічалось як у дітей I, так і II груп: вірогідно зменшилась частота нападів, нічних проявів астми, а також необхідність у симптоматичній бронхолітичній терапії порівняно із вихідними даними. У I групі через 3 місяці прослідковувався більш високий клінічний індекс, а в подальшому вірогідної різниці по ньому між групами спостереження не відмічалось, хоча тенденція до його збільшення зберігалася. При аналізі щоденників самоспостереження пацієнтів виявлено зниження необхідності застосування р<sub>2</sub>-агоністів: уже протягом перших трьох місяців у I групі в 4 рази, а у II — майже в 5 разів порівняно із вихідними даними.

Результати оцінки комплексної фармакотерапії (за даними опитування пацієнтів) представлені у таблиці 3.

Через 3 місяці САВ виявилась ефективною лише у 85% хворих I групи, які знаходилися на гіпосенсибілізуючій

Таблиця 2

Динаміка симптомів астми у процесі специфічної алерговакцинації

Показники	Спосіб алерговакцинації	Групи (кількість хворих)	Термін спостереження, місяці			
			До лікування	3	6	12
Клінічний індекс, бали/ тиждень	САВ	I (n=20)	3,8±0,5*	1,6±0,1*#	1,5±0,4*	1,8±0,4*
Необхідність у р <sub>2</sub> -агоністах/ тиждень	САВ+ протефлазид	II (n=10)	3,7±0,5*	1,3±0,2*	1,2±0,2*	1,6±0,4*
	САВ	I (n=20)	4,0±0,4*	1,0±0,2*	1,2±0,2*	1,9±0,3*
	САВ+ протефлазид	II (n=10)	3,8±0,4*	0,8±0,2*	0,9±0,4*	1,8±0,3*

Примітка: \* — вірогідна різниця після САВ порівняно із вихідними даними, # — вірогідна різниця між групами.

Таблиця 3

Оцінка комплексної фармакотерапії

Групи (кількість хворих)	Ефективність лікування			
	Відмінно	Добре	Задовільно	Незадовільно
Через 3 місяці				
I (n=20)	3 (15%)	6 (30%)	8 (40%)	3 (15%)
II (n=10)	3 (30%)	5 (50%)	2 (20%)	-
Через 6 місяців				
I (n=20)	2 (10%)	5 (25%)*	9 (45%)	4 (20%)*
II (n=10)	2 (20%)	5 (50%)	2 (20%)	1 (10%)
Через 12 місяців				
I (n=20)	1 (5%)	4 (20%)	10 (50%)	5 (25%)
II (n=10)	2 (20%)	4 (40%)	3 (30%)	1 (10%)

Примітка: \* — вірогідна різниця між групами.

терапії, й у 100% хворих II групи, яким, крім алерговакцин, призначали протекфлазид. При цьому у другій групі спостерігалася більш суттєва позитивна динаміка проявів астми та полегшення її перебігу.

Через 6 місяців стійкі результати лікування збереглися у 80% хворих I групи та 90% хворих II групи, а по завершенню терміну спостереження — у 75% і 90% хворих відповідно. Зниження досягнутої ефективності лікування було обумовлено в більшості випадків нерегулярним амбулаторним прийомом підтримуючих доз алерговакцинації зв'язку із зникненням нападів або переривання САВ за різноманітними причинами.

Безпечність алерговакцинації оцінювалася нами протягом періоду лікування та через 3, 6 і 12 місяців після закінчення основного стаціонарного курсу гіпосенсибілізації. Хороша переносимість САВ відмічалася у більшості хворих. Побічні реакції спостерігались лише у 7 дітей (23,3%). Із них: місцеві (гіперемія, свербіж у місці ін'єкції алергену) — у 6 дітей (20%), респіраторні симптоми — в 1 хворого (3,3%). Таким чином, профіль побічних результатів був аналогічний як у хворих I, так і II груп, вірогідної різниці між ними виявлено не було.

Дані таблиці 4 демонструють, що рівень загального Ід Е у дітей з бронхіальною астмою до лікування був вірогідно вищий порівняно з групою здорових дітей. У першій групі дітей, які отримували тільки гіпосенсибілізуючу терапію, вміст загального Ід Е після закінчення введення другого розведення алерговакцин суттєво не змінювався. Після ж проведення САВ на фоні використання протекфлазиду у дітей другої групи спостерігалось вірогідне зниження вмісту Ід Е в сироватці крові, рівень якого наближався до показників контрольної групи.

Згідно з даними, представленими в таблиці 4, у дітей, хворих на бронхіальну астму, до початку лікування спостерігалось вірогідне підвищення вмісту ІІ-4, який регулює синтез Ід Е і вказує на активацію Т-хелперів 2 типу. Поряд з цим, відмічається вірогідне зниження рівня ІІМР-у, який є антагоністом ІІ-4 і сприяє зниженню гіперпродукції Ід Е при атонічному запаленні. У дітей обох груп на фоні лікування відмічалася позитивна динаміка даних цитокінів, але у дітей другої групи концентрація ІІМР-у та рівень ІІ-4 наближалися до показників контрольної групи, в той час як у першій групі прослідковувалася лише тенденція до їх поліпшення. Зниження вмісту загального Ід Е в сироватці крові дозволяє припустити, що під час проведення САВ на фоні імуномодуляторів відбувається

пригнічення продукції реактивів, викликане зниженням алергенспецифічної проліферації Т-лімфоцитів. Тобто, стійкий дефіцит ІІМР-у, поряд із збільшенням прозапальних цитокінів, підтримує виражене атонічне запалення, і як наслідок, погіршує клінічний перебіг захворювання, навіть у період ремісії.

## ВИСНОВКИ

1. У дітей, хворих на бронхіальну астму, навіть у періоді ремісії зберігається стійкий рівень сенсибілізації до побутових алергенів та дисбаланс імунної системи, - що обумовлює необхідність застосування у комплексі з алерговакцинами імунокорегуючої терапії.
2. Комбінована терапія перевершує моноалерговакцинацію за цілим рядом показників; суттєвим зниженням клінічних балів, вірогідним збільшенням ІІМР-у, зменшенням ІІ-4 та загального Ід Е.
3. Враховуючи відносну імунологічну резистентність у дітей, яка прослідковується при проведенні лише гіпосенсибілізуючої терапії, ми вважаємо за доцільне як цілеспрямовану імунокорекцію рекомендувати застосування індуктора синтезу ендogenous інтерферону — протекфлазиду з метою підвищення ефективності протирецидивного лікування атонічної бронхіальної астми у дітей. Однак, ці напрацювання потребують подальшого поглибленого вивчення та узагальнення.

Т.О. Крючко, О.Я. Ткаченко

### **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОВАКЦИНАЦИИ И ИНДУКТОРА УЩОГЕННОГО ИНТЕРФЕРОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ**

**АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ** Целью данной работы явилось изучение клинико-иммунологической эффективности и безопасности специфической аллерговакцинации (САВ), проводимой у детей больных atopической бронхиальной астмой на фоне приема Протекфлазида. Эффективность проведенной ги-посенсибилизации оценивали через 3, 6 и 12 месяцев с помощью клинических индексов, рассчитываемых по балльной шкале учета дневных и ночных симптомов астмы. Результаты эффективности лечения «поставляли с изменением уровня иммуноглобулина Е (Ig E), интерлейкина-4 (IL-4) и интерферона-гамма (IFN-γ) до и после аллерго-вакцинации. Результаты исследования показали, что САВ, проведенная на фоне применения Протекфлазида, была более эффективной и проходила с меньшей частотой побочных эффектов. Комплексная иммунотерапия, за счет стимулирования клеточного и гуморального

Таблиця 4

**Вміст загального імуноглобуліну Е, інтерферону-гамма та інтерлейкіну-4**

Показники	Діти, хворе Іа бронхіальну астму			Контрольна група (n= 10)
	До лікування (n=30)	Після лікування		
		I група (n=20)	II група (n= 10)	
Ig E, МО/мл	133,42±6,62*	123,54±5,61	44,0±2,94 #	43,70±1,14
МР-у, пг/мл	155,0±4,08*	198, 33±7,55	302,71±11,57#	337,40±23,0
ІІ-4, пкг/мл	346,29±20,19*	273,70±6,П	144,12±9,21 #	42,80±2,56

Примітка: \* — різниця вірогідна порівняно з показниками здорових дітей, # — різниця вірогідна порівняно з показниками до лікування.