

УДК:616.248-085-084 "312"

Е.М. Дитятковская

Городская клиническая больница № 7, Аллергологический центр, г. Днепропетровск

Современные подходы к профилактике и лечению сезонной бронхиальной астмы

Ключевые слова: бронхиальная астма, омализумаб, Ксолар.

За последнее десятилетие отмечается значительный рост распространенности аллергологических заболеваний. Среди причинно-значимых аллергенов аллергического ринита и бронхиальной астмы (БА) особое место занимают пыльцевые аллергены.

Для Днепропетровского региона характерна третья пыльцевая волна, когда происходит пыление таких растений, как полынь, амброзия, лебеда, подсолнух, кукуруза, циклахена. Интенсивная хозяйственная деятельность в регионе значительно усиливает агрессивность вышеперечисленных аллергенов.

В августе—сентябре из-за проявлений поллиноза у значительной части взрослого населения города резко снижается качество жизни. У 20–30% больных поллинозом заболевание проявляется приступами БА.

Красной линией через весь документ GINA пересмотра 2006 года проходит мысль о необходимости контроля БА. В настоящее время имеются четкие доказательства того, что интенсивность клинических проявлений БА может быть уменьшена благодаря использованию соответствующих лекарственных средств.

Для пыльцевой БА характерны:

- частое сочетание с другими проявлениями поллиноза;
- присоединение к аллергическому риниту на высоте сезона цветения;
- у 4 % больных наблюдается изолированная пыльцевая БА без других проявлений поллиноза;
- при изолированной пыльцевой БА могут быть отрицательные кожные аллергические пробы с причинными аллергенами;
- наибольшее диагностическое значение имеет провокационный ингаляционный тест;
- возможен переход сезонного течения БА в круглогодичную форму при сочетании ее с пищевой аллергией;
- сочетание с лекарственной аллергией к различным фитопрепаратам, имеющим общие аллергенные свойства с пыльцой растений. Например, при аллергии к полыни отмечается лекарственная аллергия к экстракту из кукурузных рылец, настойкам бессмертника, календулы и т.п. Может наблюдаться сочетание с перекрестной пищевой аллергией (например, аллергия к пыльце орешника с пищевой аллергией к орехам).

Для диагностики БА проводится аллергологическое обследование. Диагноз устанавливается при:

- обнаружении в ходе сбора аллергологического анамнеза наличия у больного экземы, поллиноза, а также БА и атопических заболеваний у членов его семьи;
- положительных кожных пробах с аллергенами;

- повышенном уровне общего и специфического IgE;
- гиперреактивности бронхов;
- положительном результате провокационного теста с гистамином, аллергенами и ингаляционными химическими соединениями, физической нагрузкой.

При атопии существует наследственная предрасположенность к развитию атопического дерматита (АД), БА и аллергического ринита.

Атопический марш — это последовательное развитие АД, БА и аллергического ринита, которое, однако, не всегда реализуется в виде полной атопической триады. Каждое из трех перечисленных атопических заболеваний является клиническим проявлением атопии и обычно манифестирует в определенном возрасте: АД обычно начинается в возрасте 3–12 месяцев, БА — в 3–4 года, аллергический ринит — в школьном возрасте.

При разворачивании аллергического воспалительного каскада у больного IgE-опосредованной БА в ответ на антигенную стимуляцию В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, которые продуцируют и выбрасывают в кровотоки IgE-антитела. IgE циркулируют в крови, связываясь с высокоаффинными рецепторами (FcεRI) на поверхности тучных клеток в тканях и поверхности базофилов периферической крови. При повторном контакте с причинным аллергеном связывание последнего с IgE индуцирует выброс медиаторов воспаления, что приводит к характерному для обострения БА бронхоспазму.

В местах аллергического воспаления закономерно обнаруживают скопления эозинофилов, привлекаемых из кровотока цитокинами. Эозинофилы активно секретируют токсические медиаторы, ответственные за многие звенья патогенеза/патофизиологии БА, в частности слушивание эпителия. Воспалительные сигналы, формирующиеся в процессе реакций в дыхательных путях, стимулируют продукцию эозинофилов в костном мозге. Эозинофилия является симптомом воспаления при БА, выраженность которой коррелирует с тяжестью течения БА и риском обострения.

В последние годы было предложено терапевтическое направление, основанное на применении моноклональных антител, в частности направленных против IgE, которые считаются ключевым звеном патогенеза аллергических реакций немедленного типа.

Первым агентом из этой группы является омализумаб (Ксолар). Омализумаб создан на основе каркаса человеческого IgG, на который имплантирован определяющий комплементарность участок мышинных анти-IgE-антител. Процесс «гуманизации» гарантирует

наличие не более 5% веществ мышиноного происхождения в составе молекулы омализумаба, минимизируя вероятность иммунного ответа. Омализумаб связывается с Cε3 участком молекулы IgE, т.е. с тем же локусом, который обычно взаимодействует с рецептором IgE. По этой причине омализумаб не может связывать IgE, уже связанные с рецептором, без увеличения риска возникновения анафилактических реакций (по данным клинических исследований).

При связывании с IgE омализумаб формирует небольшие, биологически инертные, не связывающие комплемент комплексы (преимущественно тримеры) с молекулярной массой около 500 kD, что препятствует дальнейшему прикреплению IgE к рецептору на эф- фекторных клетках.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования было изучение эффективности предсезонной системной иммунотерапии (СИТ) пыльцевыми аллергенами в сочетании с анти-IgE-терапией и ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) для профилактики и достижения полного контроля заболевания у больных сезонной бронхиальной астмой (СБА).

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 65 пациентов с СБА. Длительность заболевания у всех больных составляла более 10 лет. У всех пациентов выявлена гиперчувствительность к таким аллергенам, как полынь, амброзия, лебеда, подсолнух, кукуруза, циклохена.

В ходе исследования оценивались интенсивность приступов удушья, дневные симптомы, ночные симптомы, потребность в β_2 -агонистах, объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$, %), пиковая скорость выдоха (ПСВ, л/мин).

Все больные были разделены на три группы: 1-я группа (22 пациента) — получала СИТ и омализумаб, 2-я группа (20 пациентов) — СИТ и ИГКС, 3-я группа (21 пациент) — только СИТ.

Всем пациентам 1-й группы в первый год был назначен омализумаб без проведения СИТ. Инъекция была произведена в первые дни обострения. Эффект наступил через 72 часа. У 68,4% пациентов эффект был оценен как отличный (полное исчезновение симптомов без применения каких-либо симптоматических препаратов); у 15,8% больных — как хороший (значительное уменьшение интенсивности симптомов, но периодическое возникновение потребности в симптоматических препаратах, спровоцированной погрешностью в диете); в 15,8% случаев — как удовлетворительный (симптомы продолжали беспокоить, но менее интенсивно).

Больным 1-й группы, которые находились под наблюдением в течение двух лет, в первый год предсезонная СИТ не проводилась. На второй год все 22 пациента получили предсезонную СИТ за 1 неделю до начала предполагаемого обострения (начало сезона пыления) — инъекцию Ксолара (омализумаб) в дозе 150 мг однократно, в результате чего обострение удалось предотвратить.

Больные 2-й группы за месяц до начала обострения начали получать ИГКС — интенсивность симптоматики у них была значительно менее выраженной.

Больные 3-й группы в период обострения получали ингаляционные β_2 -агонисты.

Результаты и их обсуждение

В таблицах 1–5 и на рисунках 1–4 показана динамика результатов, полученных в ходе проведенного нами клинического исследования.

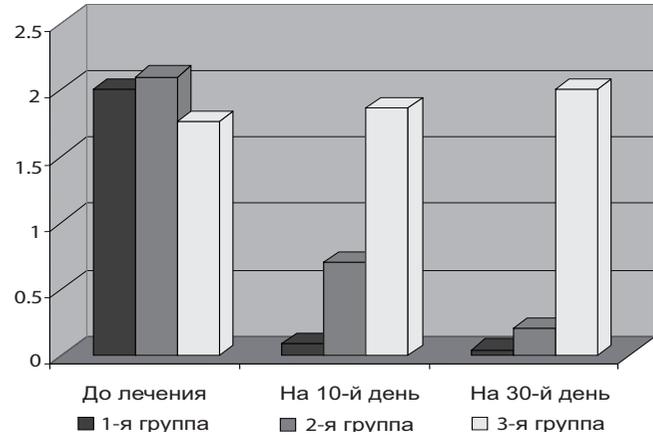


Рис. 1. Динамика клинических симптомов — интенсивность приступов удушья

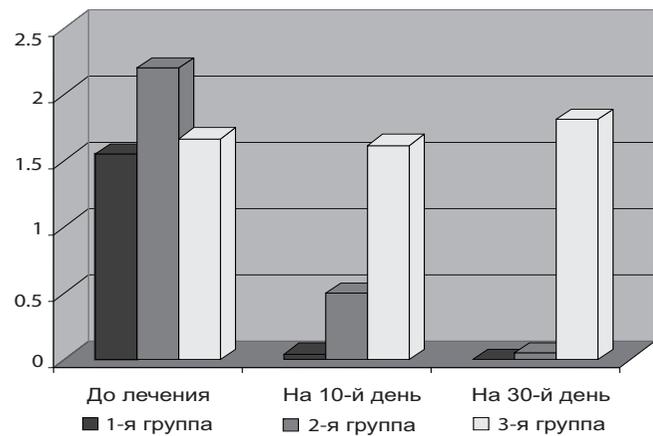


Рис. 2. Выраженность ночных симптомов

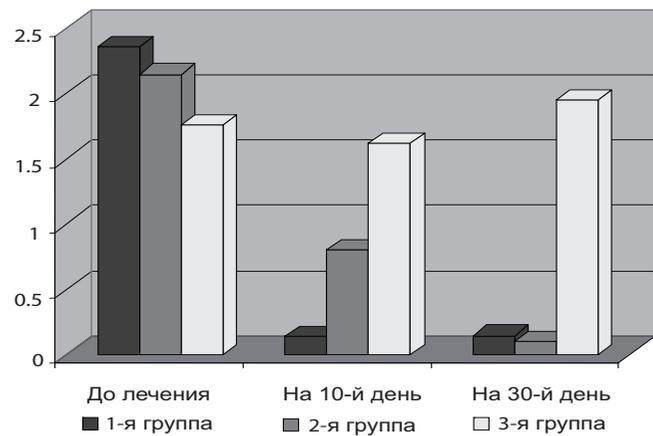


Рис. 3. Выраженность дневных симптомов

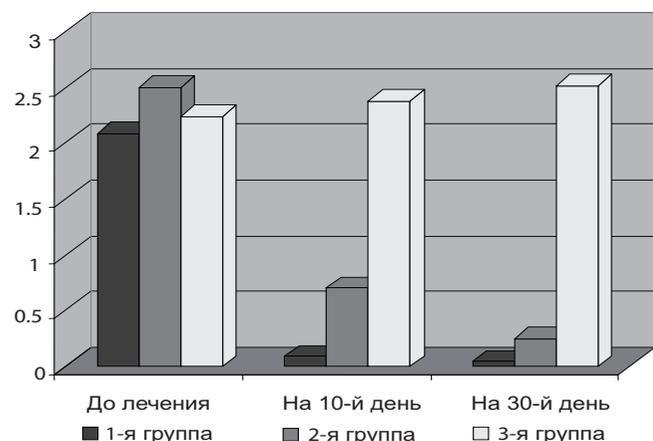


Рис. 4. Потребность в β_2 -агонистах

Динамика клинических симптомов в 1-й группе пациентов, баллы			
Показатель	До лечения	На 10-й день лечения	На 30-й день лечения
Интенсивность удушья	2,0±0,18	0,09±0,058	0,045±0,044*
Выраженность ночных симптомов	1,55±0,18	0,045±0,046	0,0±0,0*
Выраженность дневных симптомов	2,36±0,22	0,136±0,097	0,45±0,046*
Потребность в β ₂ -агонистах	2,09±0,17	0,09±0,068	0,045±0,046*

Примечание: * — p<0,001.

Динамика клинических симптомов во 2-й группе пациентов, баллы			
Показатель	До лечения	На 10-й день лечения	На 30-й день лечения
Интенсивность удушья	2,1±0,19	0,7±0,10	0,2±0,1*
Выраженность ночных симптомов	2,2±0,17	0,5±0,12	0,05±0,05*
Выраженность дневных симптомов	2,15±0,18	0,8±0,16	0,1±0,06*
Потребность в β ₂ -агонистах	2,5±0,15	0,7±0,14	0,25±0,11*

Примечание: * — p<0,001.

Динамика клинических симптомов в 3-й группе пациентов, баллы			
Показатель	До лечения	На 10-й день лечения	На 30-й день лечения
Интенсивность удушья	1,76±0,18	1,86±0,16	2,0±0,15**
Выраженность ночных симптомов	1,67±0,17	1,62±0,17	1,81±0,17**
Выраженность дневных симптомов	1,76±0,19	1,62±0,17	1,95±0,17**
Потребность в β ₂ -агонистах	2,24±0,15	2,38±0,14	2,52±0,13**

Примечание: ** — p<0,01.

Динамика функции внешнего дыхания (ФВД) у больных 2-й группы			
Показатель ФВД	До начала лечения	На 10-й день лечения	На 30-й день лечения
ОФВ ₁ , %	84,295±0,38	89,34±0,16	92,84±0,24*
ПСВ, л/мин	481,88±0,24	483,34±0,23	486,44±0,22**

Примечания: * — p<0,001, ** — p<0,5.

Динамика функции внешнего дыхания (ФВД) у больных 3-й группы			
Показатель ФВД	До начала лечения	На 10-й день лечения	На 30-й день лечения
ОФВ ₁ , %	86,51±0,21	72,1±0,27	65,4±0,2*
ПСВ, л/мин	482,5±0,19	469,23±0,14	462,9±0,15**

Примечания: * — p<0,001, ** — p<0,01.

Как видно из представленных в таблицах и на рисунках данных, значительное достоверное снижение выраженности симптомов до полного их исчезновения отмечалось в 1-й и 2-й группах. В 3-й группе достоверного снижения интенсивности проявлений симптомов (p<0,01) не было, возникала постоянная потребность в β₂-агонистах.

Выводы

1. Для профилактики СБА проведение СИТ пыльцевыми аллергенами значительно укорачивает период обострения и делает его менее интенсивным.

2. Проведение предсезонной СИТ и назначение ИГКС значительно снижает выраженность симптомов в период пыления растений, что коррелирует с объективными показателями ФВД.

3. Комбинация СИТ с применением омализумаба (Ксолар) снижает нагрузку симптомами статистически достоверно и клинически значимо по сравнению с монотерапией СИТ.

4. Назначение омализумаба в период обострения СБА на 3-и сутки позволяет снять симптомы без применения дополнительных препаратов (в том числе ИГКС).

5. Профилактическое назначение СИТ пыльцевыми аллергенами в сочетании с омализумабом (Ксолар) позволяет полностью предупредить обострение СБА и значительно улучшить качество жизни пациента.

6. Назначение СИТ пыльцевыми аллергенами в сочетании с омализумабом на ранних стадиях поллиноза позволяет предупредить прогрессирование заболевания, т.е. развитие БА.

Література

1. Алешина, Р. М. Специфическая иммунотерапия — эффективный метод базисного лечения при atopической бронхиальной астме [Текст] / Р. М. Алешина // Иммунология та алергологія. — 1998. — № 1–2. — С. 115–119.
2. Балаболкин, И. И. Специфическая иммунотерапия детей с бронхиальной астмой [Текст] / И. И. Балаболкин // Педиатрия. — 1997. — № 6. — С. 68–71.
3. Гургенидзе, Г. Оценка сравнительной эффективности иммунотерапии при аллергиях дыхательных путей [Текст] / Г. Гургенидзе, Х. Надарая, М. Гзиришвили, М. Микаберидзе // Иммунореабилитация и реабилитация в медицине — 1998. — № 8. — С. 15.
4. Гуцин, И. С. Аллерген-специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация) [Текст] / И. С. Гуцин // Лечащий врач. — 2001. — № 3. — С. 7–12.
5. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст]. — К., 2007.
6. Пухлик, Б. М. Элементарная алергологія [Текст] / Б. М. Пухлик. — Вінниця: Велес, 2002. — 148 с.
7. Пухлик, Б. М. Конспект алерголога [Текст] / Б. М. Пухлик. — Вінниця: ИТИ, 2002 — 95 с.
8. Теоретичні основи сублінгвальної специфічної імунотерапії та окремі аспекти її практичного застосування [Текст]: Метод. рекомендації / І. П. Кайдашев, Г. М. Драннік. — К., 2007. — 27 с.
9. Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма — одна из главных проблем современной медицины [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульм. журн. — 2000. — № 2. — С. 13–15.
10. Чучалин, А. Г. Хронические obstructивные заболевания легких [Текст] / А. Г. Чучалин. — М., 2000. — 510 с.
11. Яшина, Л. А. Клинико-функциональная диагностика бронхиальной астмы [Текст] / Л. А. Яшина // Укр. пульм. журн. — 2000. — № 2. — С. 16–19.
12. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper [Text] // Int. J. Immunorehabil — 2000. — Vol. 2, № 3. — P. 52–57.
13. Ayres, J. G. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma [Text] / J. G. Ayres, B. Higgins, E. R. Chilvers [et al.] // Allergy. — 2004. — Vol. 59. — P. 701–708.
14. Bousquet, J. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases [Text] / J. Bousquet, R. Lockey, H. J. Mailing (eds) // Allergy. — 1998. — Vol. 53 (Suppl.).
15. Bousquet, J. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma [Text] / J. Bousquet, P. Cabrera, N. Berkman [et al.] // Allergy. — 2005. — Vol. 60. — P. 302–308.
16. Canonica, G. W. Non injection routes for immunotherapy [Text] / G. W. Canonica, G. Passalacqua // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111. — P. 437–448.
17. Humbert, M. Physicians judge add-on omalizumab therapy as an effective treatment for patients with severe persistent allergic asthma: a pooled analysis [Text] / M. Humbert, H. Fox, S. Hedgecock [et al.] // Eur Respir. J. — 2005. — Vol. 26 (Suppl. 49). — P. 423.
18. Humbert, M. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy [Text] / M. Humbert, R. Beasley, J. Ayres [et al.] // (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. — 2005. — Vol. 60. — P. 309–316.
19. Kopp, M. V. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic asthma [Text] / M. V. Kopp [et al.] // Clin. and Experiment. Allergy. — 2009. — Vol. 39. — P. 271–279.
20. Maykut, R. In moderate-severe asthma, omalizumab reduced the need for rescue systemic steroid bursts and improved ratings of treatment effectiveness: a pooled analysis [Text] / R. Maykut, M. Massanari, R. Zeldin [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 117 (2). — S. 10, 39 (abstract).
21. National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Revised 2006). No. 02-3659. Bethesda, MD.
22. Vignola, A. M. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma

and persistent allergic rhinitis: SOLAR [Text] / A. M. Vignola [et al.] // Allergy. — 2004. — Vol. 59. — P. 709–717.

23. Wenzel, S. Omalizumab is efficacious in patients with severe asthma irrespective of oral corticosteroid use [Text] / S. Wenzel, R. Beasley, N. Berkman [et al.] // Chest. — 2007. — In press.

24. Who Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases [Text] // Allergy. European Journal of allergy and clinical immunology — Munksgaard, Copenhagen. — 1998. — Vol. 44. — P. 53.

25. Zeldin, R. Omalizumab reduced the need for steroid bursts in asthmatics concomitantly using leukotriene receptor antagonists (LTRAs) [Text] / R. Zeldin, M. Massanari, R. Maykut [et al.] // Allergy Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 117 (2). — S. 280, 1080 (abstract).

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕЗОННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Е.М. Дутятковская

Резюме. Проанализированы результаты собственного исследования по изучению эффективности предсезонной системной иммунотерапии (СИТ) пыльцевыми аллергенами в сочетании с анти-IgE-терапией и ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) для профилактики и достижения полного контроля заболевания у 65 больных с сезонной бронхиальной астмой (СБА).

Сделаны выводы: СИТ пыльцевыми аллергенами значительно укорачивает период обострения СБА и делает его менее интенсивным; проведение предсезонной СИТ и назначение ИГКС значительно снижает выраженность симптомов в период пыления растений, что коррелирует с объективными показателями функции внешнего дыхания (ФВД). Комбинация СИТ с применением омализумаба (Ксолар) снижает нагрузку симптомами статистически достоверно и клинически значимо по сравнению с использованием только СИТ. Назначение омализумаба в период обострения СБА на 3-и сутки позволяет снять симптомы без дополнительных препаратов (в том числе ИГКС). Профилактическое назначение СИТ пыльцевыми аллергенами в сочетании с омализумабом позволяет полностью предупредить обострение СБА и значительно улучшить качество жизни пациента. Назначение СИТ пыльцевыми аллергенами в сочетании с омализумабом на ранних стадиях поллиноза позволяет предупредить прогрессирование БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, омализумаб, Ксолар.

MODERN APPROACHES TO THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF SEASONAL BRONCHIAL ASTHMA

Е.М. Dytyatkovskaya

Summary. There are results analysed of our own research on studying the efficiency of combination of pre-seasonal specific immunotherapy (SIT) with pollen allergens along with anti-IgE therapy for the prophylaxis and obtaining full control over the disease at 65 patients with seasonal bronchial asthma.

We concluded that considering the prophylaxis of seasonal asthma, the conducting SIT with pollen allergens shortens the period of exacerbation significantly and makes it less intensive. Carrying out the pre-seasonal SIT and prescribing IGCS decreases the symptoms significantly during the plants' pollination period which correlates with objective expiration function data. The combination of SIT with omalizumab (Xolair) decreases symptoms's load statistically truly and clinically significantly compared with SIT monotherapy. Prescribing omalizumab on the 3-d day of seasonal asthma exacerbation allows to remove the symptoms without additional medications (incl. IGCS). The prophylactic prescription of SIT by pollen allergens combined with omalizumab allows to fully prevent the seasonal asthma exacerbation and improve the patient's quality of life significantly. Prescription of SIT by pollen allergens combined with omalizumab at early stages of pollinosis allows to prevent the progression of disease, i.e. the development of bronchial asthma.

Key words: asthma, therapy, omalizumab, Xolair.