

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ПРЕДАСТМОЙ

*А.М. Потемкина, Т.В. Клыкова*

*Кафедра детской аллергологии (зав. — проф. А.М. Потемкина)  
Казанской государственной медицинской академии последипломного образования*

Проблема лечения бронхиальной астмы достаточно актуальна. Наблюдаются дальнейшее увеличение ее распространенности, развитие заболевания в раннем возрасте и нарастание тяжести течения с осложнениями в виде резистентности к базисным фармакопрепаратам, лекарственной аллергии и др.

Основой повышения эффективности лечения бронхиальной астмы является раннее выявление причинно-значимых аллергенов с последующей специфической иммунотерапией (СИТ). Известно, что бронхиальная астма часто формируется после стадии предастмы [1], при этом установлено, что выявление аллергенов и проведение СИТ на стадии предастмы предотвращают в 70—80% случаев развитие бронхиальной астмы и обеспечивают стойкую ремиссию заболеваний как у взрослых [8], так и у детей [6]. И, напротив, применение только симптоматической фармакотерапии является одной из причин прогрессирования аллергического процесса и трансформации предастмы в бронхиальную астму.

При проведении СИТ используется, как правило, метод подкожного введения аллергена по классической или сокращенной схемам [3, 9]. Однако данный метод, несмотря на положительные результаты, имеет существенные недостатки: более длительный по сроку курс лечения (до полугода и более), вследствие которого родители больных детей нередко его не заканчивают, трудоемкость и необходимость инъекционного введения аллергенов, что травмирует ребенка, повышает риск развития осложнений и требует использования большого количества индивидуальных шприцев и игл.

На современном этапе важной задачей является разработка новых методов СИТ, особенно безыглекционных, эффективных и удобных для широкого применения в аллергологических стационарах и кабинетах поликлиник. В литературе имеются сообщения об использовании в лечении поллинозов перорального [7, 11] и ингаляционного [4] методов, пищевой аллергии — сублингвального [5] способа, бактериальной и клещевой аллергии — эндоназальной [2, 10] иммунотерапии, однако полученные результаты неоднозначны.

Целью данной работы являлась оценка разработанной А.М. Потемкиной сублингвальной специфической иммунотерапии (ССИТ) детей, больных бронхиальной астмой и предастмой, бытовыми аллергенами. В ее основе лежит подъязычное закапывание возрастающих доз и концентраций бытовых аллергенов по определенной схеме. Продолжительность курса составляет 6 недель. На курс ребенок получает 1666,63 PNU.

Под наблюдением находились 125 детей (мальчиков — 91, девочек — 34) в возрасте от 5 до 15 лет с atopической формой бронхиальной астмы (59) и предастмы (66) без существенных различий в зависимости от нозологической формы. Продолжительность заболеваний составляла от 4 месяцев до 9 лет (в среднем — 4,2 года). Течение заболеваний у всех больных было средне-тяжелым. Верификация диагноза основывалась на данных анамнеза, результатах клинико-лабораторного, инструментального и комплексного аллергологического исследований с широким спектром неинфекционных (бытовые, эпидермальные, пищевые, пыльцевые, по показаниям — лекар-

ственные) и инфекционных (бактериальные, грибковые) аллергенов с учетом общеизвестных диагностических критериев.

У большинства больных кроме бронхиальной астмы и предастмы определялись другие аллергические заболевания: аллергический ринит и риносинусит (у 125), атопический дерматит (у 92), лекарственная аллергия (у 42), поллиноз (у 11), крапивница и отек Квинке (у 3), реакция на укусы насекомых (у 1). Кроме того, при клиническом обследовании практически у всех больных диагностированы сопутствующие соматические заболевания (бронхиты — у 123, болезни ЛОР-органов — у 118, пищеварительного тракта — у 124), что потребовало их лечения до начала ССИТ.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) флуометрическим методом (аппарат "Этон-01") выявлены нарушения по obstructivному типу у всех больных бронхиальной астмой и у 81,1% больных предастмой. Они характеризовались умеренным снижением скоростных параметров, определяющих проходимость средних ( $МОС_{50}$ ,  $СОС_{25-75}$ ) и мелких ( $МОС_{75}$ ,  $СОС_{75-85}$ ) бронхов, уменьшением площади петли форсированного выдоха ( $A_{\text{выдоха}}$ ), увеличением времени форсированного выдоха ( $T_{\text{ФВЛ}}$ ).

При аллергологическом обследовании у всех 125 больных была подтверждена этиологическая значимость бытовых аллергенов, в частности домашней пыли, у большинства из них в сочетании с библиотечной пылью (49) и/или с перьями подушек (61). У многих больных выявлялась сенсibilизация дополнительно к эпидермальным (33) и пищевым (100) аллергенам.

Исходя из полученных результатов, ССИТ проводили 125 больным одним бытовым аллергеном или их смесью — домашней пылью (39), сочетанием домашней и библиотечной пыли (17), домашней пыли и перьев подушек (37), домашней и библиотечной пылью в сочетании с перьями подушек (32).

Эффективность ССИТ определяли через 3, 6, 12 и 24 месяца у 112 детей с

учетом динамики трех основных критериев: клинического состояния уровня сенсibilизации к причинно-значимым аллергенам, используемым в лечении (по данным повторно проведенных кожных и провокационных проб — назальных, а при их отрицательном результате — ингаляционных), показателей ФВД.

Результаты считали отличными, если в течение срока наблюдения (не менее года) отсутствовали симптомы респираторного алергоза и больной не пользовался бронхолитическими и антигистаминными препаратами. Если на фоне отсутствия obstructivного синдрома редко появлялись легкие симптомы респираторного алергоза (кашель, заложенность носа), обычно на фоне ОРВИ, которые быстро купировались самостоятельно или после 1-2-кратного приема внутрь бронхолитических препаратов, то такие результаты мы оценивали как хорошие, а при снижении в 2 раза частоты и продолжительности эпизодов обострения, сокращении использования бронхоспазмолитиков и антигистаминных препаратов (только в периоде обострения) — как удовлетворительные. Отсутствие динамики заболевания свидетельствовало о неудовлетворительных исходах лечения.

Клиническая оценка эффективности ССИТ была проведена у 112 больных (табл. 1): у 54 — с бронхиальной астмой, у 58 — с предастмой. У всех детей, получавших ССИТ бытовыми аллергенами, наблюдалась положительная клиническая динамика с преобладанием отличных (у 66,1%), хороших (у 22,2%) и удовлетворительных (у 11,6%) результатов.

Из табл. 1 видно, что эффективность ССИТ была выше у больных предастмой, чем у больных бронхиальной астмой ( $P < 0,001$ ), то есть у лиц, леченных методом ССИТ на ранних сроках заболевания. Кроме того, результаты были лучшими ( $P < 0,01-0,001$ ) у детей с меньшей продолжительностью заболевания и в тех случаях, когда в этиологии участвовала одна группа аллергенов (только бытовые), а не их сочетание (бытовая + эпидермальная и/или пищевая). Индивидуальный ана-

Клиническая оценка эффективности ССИТ бытовыми аллергенами у больных бронхиальной астмой и предастмой ( $M \pm m$ )

Обследованные дети	Результаты ССИТ							
	отличные		хорошие		удовлетворительные		без эффекта	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные бронхиальной астмой (54 чел.)	23	42,6±6,4	19	35,2±6,2	12	22,2±5,4	0	0
Больные предастмой (58 чел.)	51	87,9±4,0	6	10,3±3,8	1	1,7±1,5	0	0
Всего	74	66,1±4,2	25	22,3±3,7	13	11,6±2,8	0	0
$P_{1-2}$		< 0,001		< 0,001		< 0,001		

лиз удовлетворительных результатов (у 13) показал, что 8 больных прекратили лечение преждевременно, а у остальных 5 пациентов этиология заболеваний была сочетанной (бытовая + пищевая). Возможно, у последних обострение респираторного аллергоза было обусловлено воздействием другой этиологически значимой группы аллергенов — пищевых, поскольку эти больные не полностью соблюдали рекомендованную индивидуально подобранную диету.

У большинства больных с отличными и хорошими результатами ССИТ наряду с клиническим эффектом отмечалось снижение уровня сенсибилизации к используемым в лечении причинно-значимым аллергенам, то есть уменьшение интенсивности кожных проб (табл. 2) и снижение ответа шокового органа на повторную провокацию этими аллергенами (табл. 3).

Как видно из табл. 2, после курса ССИТ у 12,2% больных ранее положительные результаты кожных проб стали отрицательными (чаще после ССИТ перьями подушки, что происходило, возможно, за счет дополнительного полного разобщения с этим аллергеном). У 43,2% снизилась интенсивность кожных проб на + или 2+, то есть у 55,4% детей отмечалось уменьшение кожной гиперреактивности на специфические аллергены. При этом чем длительнее был интервал между временем окончания ССИТ и сроками постановки кожных проб, тем чаще наблюдались отрицательные и сниженной интенсивности кожные реакции. Так, через 3 месяца после ССИТ их частота

составляла соответственно 0,9 и 3,5%, а через 24 месяца — 11,3 и 39,9% ( $P < 0,01$  и  $0,001$  соответственно). В то же время у больных с удовлетворительными клиническими результатами не выявлено положительной динамики кожных реакций на используемые в лечении аллергены. Напротив, у части из них (7%) их интенсивность усиливалась.

Из табл. 2 также видно, что снижение кожной гиперчувствительности к специфическим аллергенам после курса ССИТ происходило достоверно чаще ( $P < 0,05$ ) у больных предастмой (64,4%), чем у лиц с бронхиальной астмой (46,8%), то есть параллельно клинической динамике.

Изменялись и результаты провокационных тестов. Согласно данным табл. 3, после курса ССИТ у 25,3% больных ранее положительные провокационные тесты стали отрицательными, а у 17,4% пациентов снизилась их интенсивность, то есть была нужна более высокая (на 1—2 порядка) концентрация аллергена для получения положительного ответа со стороны шокового органа. Иными словами, почти у половины леченных больных (42,7%) наблюдалось снижение бронхиальной гиперреактивности к специфическим аллергенам. Частота отрицательных и сниженной интенсивности провокационных тестов после курса ССИТ преобладала у больных предастмой по сравнению с таковой при бронхиальной астме ( $P < 0,001$  в обоих случаях), то есть более выраженное снижение гиперчувствительности шокового органа имело место у больных, получивших ССИТ на ранней стадии заболевания.

Динамика положительных кожных проб с бытовыми аллергенами у больных бронхиальной астмой и предастмой после ССИТ

Аллергены	Результаты кожных проб																		
	из них у больных							предастмой											
	бронхиальной астмой				предастмой			бронхиальной астмой				предастмой							
	положительные		отрицательные		n	положительные		отрицательные		n <sub>1</sub>	положительные		отрицательные		n <sub>2</sub>	положительные		отрицательные	
сниженной интенсивности	той же интенсивности	более высокой интенсивности	сниженной интенсивности	той же интенсивности		более высокой интенсивности	отрицательные	положительные	более высокой интенсивности		сниженной интенсивности	той же интенсивности	более высокой интенсивности	отрицательные		положительные	сниженной интенсивности	той же интенсивности	более высокой интенсивности
Домашняя пыль	53	41	10	8	54	22	26	6	58	31	8	15	4	31	15	4	31	15	4
	47,3	36,6	8,9	7,1		40,7	48,1	11,1		53,4	13,8	25,9	6,7		7	6,7			
Библиотечная пыль	18	16	3	6	23	12	9	2	20	6	0	7	1	6	7	1	6	7	1
	41,9	37,2	7,0	13,9		52,2	39,1	8,7		30,0	30,0	35,0	5,0		35,0	5,0			
Перья подушки	21	23	2	12	32	11	15	0	26	10	6	8	2	10	8	2	10	8	2
	36,2	39,7	3,4	20,7		34,4	46,9	0		38,5	23,1	30,8	7,7		30,8	7,7			
Всего	92	80	15	26	109	45	50	8	104	47	20	30	7	47	30	7	47	30	7
	43,2	37,6	7,0	12,2		41,3	45,9	7,3		45,2	19,2	28,8	6,7		28,8	6,7			

Динамика положительных провокационных тестов с бытовыми аллергенами у больных бронхиальной астмой и предастмой после ССИТ

Аллергены	Результаты кожных проб																		
	из них у больных							предастмой											
	бронхиальной астмой				предастмой			бронхиальной астмой				предастмой							
	положительные		отрицательные		n	положительные		отрицательные		n <sub>1</sub>	положительные		отрицательные		n <sub>2</sub>	положительные		отрицательные	
сниженной интенсивности	той же интенсивности	более высокой интенсивности	сниженной интенсивности	той же интенсивности		более высокой интенсивности	отрицательные	положительные	более высокой интенсивности		сниженной интенсивности	той же интенсивности	более высокой интенсивности	отрицательные		положительные	сниженной интенсивности	той же интенсивности	более высокой интенсивности
Домашняя пыль	24	70	0	18	54	6	47	0	58	18	17	23	0	18	23	0	18	23	0
	21,4	62,5	0	16,1		11,1	87,0	0		31,0	29,3	39,7	0		39,7	0			
Библиотечная пыль	3	27	0	13	23	1	22	0	20	2	13	5	0	2	5	0	2	5	0
	7,0	62,8	0	30,2		4,3	95,7	0		10,0	65,0	25,0	0		25,0	0			
Перья подушки	10	25	0	23	32	2	24	0	26	8	17	1	0	8	1	0	8	1	0
	17,2	43,1	0	39,7		6,2	75,0	0		30,8	65,4	3,8	0		3,8	0			
Всего	37	122	0	54	109	9	93	0	104	28	47	29	0	28	29	0	28	29	0
	17,4	57,3	0	25,3		8,3	85,3	0		26,9	45,2	27,9	0		27,9	0			

Примечание: n, n<sub>1</sub>, n<sub>2</sub> — число больных с исходными положительными результатами кожных проб указанными аллергенами в соответствующей группе. В числителе — показатели в абсолютных цифрах, в знаменателе — в процентах.

Таблица 4

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) у больных бронхиальной астмой и преаастмой до (I) и после ССИТ (II) бытовыми аллергенами (M±m)

Показатели ФВД	Результаты (в % от должных)		
	I (n=16)	II (n=16)	P <sub>t-t</sub>
ФЖЕЛ	102,4±2,6	102,8±2,6	> 0,1
ОФВ1	94,6±2,4	94,7±2,1	> 0,1
ОФВ1/ФЖЕЛ	91,2±1,3	91,9±1,3	> 0,1
ПОС	84,5±3,1	87,4±3,2	> 0,1
МОС <sub>25</sub>	84,7±3,4	86,8±3,6	> 0,1
МОС <sub>50</sub>	73,8±3,3	83,6±3,4	< 0,05
МОС <sub>75</sub>	66,5±3,6	77,8±3,7	< 0,05
СОС <sub>25-75</sub>	72,2±3,0	93,4±3,2	< 0,001
СОС <sub>75-85</sub>	69,8±4,0	82,1±4,2	< 0,05
A <sub>выдоха</sub>	72,7±3,7	84,2±3,9	< 0,05
T <sub>ФЖЕЛ</sub>	152,7±8,2	126,9±8,0	< 0,05

При повторном исследовании ФВД выявлено (табл. 4), что после ССИТ достоверно увеличиваются исходно сниженные скоростные показатели, характеризующие проходимость средних (МОС<sub>50</sub>, СОС<sub>25-50</sub>) и мелких (МОС<sub>75</sub>, СОС<sub>75-85</sub>) бронхов, A<sub>выдоха</sub>, а также снижается T<sub>ФЖЕЛ</sub> (P < 0,05—0,001). Положительная динамика исследуемых параметров свидетельствует о значительном улучшении после курса ССИТ бронхиальной проходимости, особенно на уровне средних и мелких бронхов у детей с бронхиальной астмой и преаастмой. Улучшение исследуемых показателей наблюдалось у больных с отличными и хорошими клиническими результатами ССИТ, причем каких-либо достоверных различий у больных с удовлетворительным клиническим эффектом не выявлено.

## ВЫВОДЫ

1. Сублингвальная специфическая иммунотерапия (ССИТ) бытовыми аллергенами является высокоэффективным методом, позволяющим у 88,4% детей, больных бронхиальной астмой и преаастмой, добиться стойкой ремиссии заболевания.

2. Метод безопасен, легко выполняем, непродолжителен по срокам, не травмирует детей и хорошо контролируется при его проведении.

3. Преимуществом такой терапии является безынъекционный путь введения аллергена в организм, предупреждающий развитие возможных осложнений.

4. Под влиянием ССИТ, наряду с клиническим эффектом, наблюдается снижение общей сенсибилизации и гиперчувствительности шокового органа к специфическим аллергенам.

5. После курса ССИТ улучшаются, а у части больных нормализуются показатели бронхиальной проходимости.

6. Метод ССИТ может быть рекомендован для лечения детей с бронхиальной астмой и преаастмой как в специализированных стационарах, так и в аллергологических кабинетах поликлиник и аллергоцентрах. Более высокая эффективность ССИТ у больных преаастмой по сравнению с таковой при бронхиальной астме предполагает ее проведение на ранних сроках заболевания респираторным аллергозом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д., Булатов П.К. Клинико-физиологические основы классификации бронхиальной астмы. — М., 1969
2. Балаболкин И.И. // Педиатрия. — 1993. — № 5. — С. 62—65.
3. Зисельсон А.Д. Поллиноз у детей. — Л., 1989.
4. Мошкевич В.С., Царевская Л.А., Нурпеилов Т.Н. и др. Аллергические заболевания дыхательных путей. — Алма-Ата, 1984.
5. Потемкина А.М., Тимербаева Г.М. // Педиатрия. — 1982. — № 2. — С. 38—40.
6. Потемкина А.М. Тезисы I Республиканского съезда педиатров и акушеров-гинекологов. — Казань, 1988. — С. 353—355.
7. Ревякина В.А., Балаболкин И.И. и др. // Педиатрия. — 1988. — № 6. — С. 80—82.
8. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма. — Л., 1988.
9. De Blic G., Brunet D. et al. // Arch. franc. Pediatr. — 1990. — Vol. 47. — P. 173—179.
10. Mateos M.A.M., Monferrer R. et al. // Allerg. immunopathol. — 1990. — Vol. 18. — P. 223—228.
11. Urbanec K., Burgelin K.H. et al. // Europ. G. Pediatr. — 1990. — Vol. 149. — P. 545—550.

Поступила 04.04.96.

## EFFICIENCY OF SUBLINGUAL SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND PREASTHMA

A.M. Potemkina, T.V. Klykova

### S u m m a r y

The efficiency of sublingual specific immunotherapy with everyday allergens of 112 children with respiratory allergies — bronchial asthma and preasthma is studied. Its high efficiency is shown: persistent clinical remission of the disease is achieved in 88,4% of the children accompanied by the decrease of sensitization and hypersensitivity of the organ pertaining to shock to allergens and normalization of bronchial permeability.