

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

СМИРНОВА О.В., ВЫХРИСТЕНКО Л.Р., ЯНЧЕНКО В.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК*

**Резюме.** В статье, представлены результаты ретроспективного исследования эффективности аутосеротерапии у больных бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести. Проанализировано 95 пациентов с бронхиальной астмой в возрасте от 18 до 65 лет, которые прошли три курса аутосеротерапии в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы в 2003, 2004, и 2005. Эффективность оценивались после курса аутосеротерапии и в течение последующих трех лет. Применение аутосеротерапии у больных бронхиальной астмой приводило к улучшению общего состояния пациентов, уменьшению частоты обострений бронхиальной астмы, снижению количества ночных приступов удушья, уменьшению потребности в  $\beta_2$  агонистах, увеличению количества бессимптомных дней ( $p < 0,001$ ), а следовательно и к увеличению качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, иммунореабилитация, аутосеротерапия.

**Abstract.** In the article are shown results of cohort retrospective study of efficiency of the authoserotherapy in patient with middle and heavy degree asthma. It was analysed 95 patients with bronchial asthma of age 18-65. The patients had three courses of the authoserotherapy in the Vitebsk regional clinical hospital at 2003, 2004, and 2005. Efficiency treatments valued after course of the authoserotherapy and in three years. The application of the authoserotherapy of bronchial asthma results in authentic improvement of a general condition of the patients, decrease of frequency of bronchial asthma aggravations, reduction of night attacks of an asthma, decrease of requirement in  $\beta_2$ -agonistics, increase of quantity of days without symptoms ( $p < 0,001$ ), and consequently to increase of quality of life of the patients.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр-т. Фрунзе, 112-4-19, р.тел. 8-0212-22-53-80, д.тел. 8-0212-48-49-04, моб. +375-33-675-49-08. – Смирнова О.В.

## **Введение**

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное по причинам и патогенезу заболевание [1, 2]. Несмотря на многообразие этиологических факторов и начальных этапов механизма развития астмы, конечные его звенья реализуются через одни и те же системы лейкоцитарных, нейрогенных и эпителиальных медиаторов, то есть через дезорганизацию системы иммунитета [3].

Рекомендуемые протоколами методы базисного лечения БА не позволяют ни оборвать течение заболевания, ни предупредить его трансформацию в более тяжелые клинические формы при прекращении лекарственного лечения. Унифицированные лечебные программы (Alise, Consept, Smart и др.) в которых предусмотрена только комбинация различных глюкокортикостероидов, не приводят к излечению больных бронхиальной астмой. Наблюдается фармакозависимость, прогрессирование заболевания, а в некоторых случаях и инвалидность.

Назрела необходимость внедрение в практику принципиально новых подходов в лечении БА, основанных на данных современных иммунологических исследований патогенеза бронхиальной астмы.

В медицинской литературе встречаются разрозненные сообщения об эффективном использовании в лечении больных БА иммуномодуляторов (ликопид, циклоферон, полиоксидоний), физиотерапевтических методов (ультразвуковое облучение тимуса и селезенки, гидроакупунктура, лазеропунктура, электрофорез и магнитотерапия с одновременным приемом иммуномодулирующих средств (ликопид, полиоксидоний), прерывистая гипобарическая гипоксическая стимуляция), экстракорпоральных методов (плазмаферез, УФО крови), сорбционных методов (полисорб).

В настоящее время иммунотерапия и иммунореабилитация больных БА применяется очень редко и в небольших объемах [4]. Исключением является аллерговакцинация – патогенетический метод иммунореабилитации больных аллергической БА, приводящий к излечению или индукции ремиссии.

Еще один современный метод иммунокоррекции больных аллергической БА это введение анти-IgE моноклональных антител (омализумаб). Существенным ограничением применения омализумаба, является его высокая стоимость годового курса лечения порядка 10000-30000 долларов США [5].

Хорошо зарекомендовал себя метод аутосеротерапии (АС), разработанный профессором Д.К. Новиковым для лечения больных с рецидивирующими и хроническими формами аллергии (в том числе и для больных БА) в 1991 году. Её принцип основан на введении в организм, преимущественно в лимфатическую систему, сыворотки, богатой в период обострения биологически активными веществами - цитокины: интерлейкины, простагландины, серотонин, гистамин и ряд иных медиаторов и метаболитов. Активность аутосыворотки существенно повышается за счет выделения биологически активных метаболитов в процессе свертывания крови, а также в связи с наличием аллергического процесса перед забором аутосыворотки.

*Целью* нашего исследования было проведение когортного

ретроспективного анализа эффективности аутосеротерапии у больных псевдоаллергической и смешанной (аллергической и псевдоаллергической) форм БА средней и тяжелой степени тяжести.

### Методы

*Пациенты.* Для включения в исследование отбирались пациенты 18-65 лет с псевдоаллергической и смешанной (аллергической и псевдоаллергической) формами БА, средней и тяжелой степени тяжести (по критериям GINA 2002), проходившие курсы АС в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы ежегодно в 2003, 2004, 2005 годах. Обязательным условием являлось информированное согласие пациента.

Диагноз в стационаре выставлялся на основании анамнеза и данных клинического, инструментального (исследование ФВД), аллергологического (кожные пробы с аллергенами) обследования. Дополнительными условиями отбора являлась отрицательная (-), сомнительная ( $\pm$ ) или слабо положительная (+) степень сенсибилизации к аллергену домашней пыли.

Использовались стандартные критерии исключения (беременность, злокачественные новообразования, неврологические и/или психические заболевания).

*Приготовление аутосыворотки и методика аутосеротерапии* осуществляли по инструкции утвержденной МЗ РБ 30.09.1999 г. (рег. № 66-9906).

*Методы исследования.* Для оценки эффективности АС больных применяли ниже описанные способы.

Перед лечением больных подвергали общеклиническому обследованию, проводили оценку функции внешнего дыхания (ФВД) с определением неспецифической гиперреактивности легких – коэффициента бронхообструкции (КБ) и пикфлоуметрию.

Определяли количество баллов по девятибалльной шкале Д.К. Новикова оценки эффективности терапии БА (таблица 1).

Таблица 1

### Девятибалльная шкала оценки эффективности терапии БА

| Наименование клинических симптомов и перечень примененных ЛС   | Шкала баллов |
|--|--------------|
| В течение года предвестники и приступы удушья отсутствовали. ЛС не применяли.  | 0            |
| Появление 1-2 раза в год предвестников удушья: заложенности носа, приступов чихания, першения в горле, приступообразного сухого кашля. Проходили самостоятельно.   | 1            |
| Легкие эпизоды БА появлялись 1-2 раза за полгода кратковременными приступами удушья, которые проходили и/или купировали ингаляцией $\beta_2$ -агонистов 1 раз в сутки. Нет или один эпизод нетрудоспособности из-за БА до 3-х дней в году. | 2            |

| <b>Наименование клинических симптомов и перечень примененных ЛС</b>  | <b>Шкала баллов</b> |
|--|---------------------|
| Легкие эпизоды БА проявлялись приступами удушья не чаще 1-2 раз в месяц в течение 3-4 месяцев в году, которые купировали ингаляцией $\beta_2$ -агонистов не более 2-х раз в сутки или приемом их таблеток или теофиллина. ПСВ более 80% должного. Один-два эпизода нетрудоспособности до 5-ти дней.  | 3                   |
| Легкое персистирующее течение БА, приступы удушья возникали 1-2 раза в неделю в течение 4-5 месяцев в году, иногда ночью. Купировали ингаляцией $\beta_2$ -агонистов не чаще 2-3 раз в сутки или приемом их таблеток. ПСВ более 80% должного. Случаи нетрудоспособности до 10-ти дней.   | 4                   |
| Среднетяжелая БА. Приступы удушья появлялись более 3-4 раз в неделю днем и ночью в течение 4-6 месяцев в году и купировались ингаляциями до 3-4 раз в сутки и инъекциями $\beta_2$ -агонистов, а также внутривенными инъекциями эуфиллина. ПСВ более 70% должного. Три и более случая нетрудоспособности до 15-25-ти дней.                       | 5                   |
| Среднетяжелая БА. Приступы удушья появлялись более 3-4 раз в неделю днем и ночью в течение 6-8 месяцев в году, не полностью купировались ингаляциями и инъекциями $\beta_2$ -агонистов и эуфиллина 3-4 раза в сутки. Необходимы инъекции ГКС. ПСВ менее 60% должного. Число дней нетрудоспособности 30-90 в год или не работает. Инвалид III гр. | 6                   |
| Тяжелое течение БА. Приступы удушья возникают ежедневно и ночью в течение 9-11 месяцев в году, для их купирования постоянно применяются ингаляции, инъекции $\beta_2$ -агонистов, эуфиллин, ГКС с неполным эффектом, необходим постоянный прием ГКС перорально. ПСВ менее 60% должного. Не работает. Инвалид II-III группы.                      | 7                   |
| Тяжелое течение БА. Дополнительно к предыдущему, необходим постоянный пероральный прием ГКС, от которых есть осложнения, принимаются иммунодепрессанты. Инвалид I-II группы.   | 8                   |

После каждого курса АС повторно проводили оценку ФВД с определением КБ и пикфлоуметрию.

Через 3 года после лечения больных обследовали с определением ФВД, КБ, пикфлоуметрией, тестированием по девятибалльной шкале Д.К. Новикова.

Результат оценивали как «отличный» при уменьшении баллов по сравнению с исходным до 0, как «хороший» – уменьшение на 3 и более балла, как «удовлетворительный» – на 2 от исходных 3-8, как «неудовлетворительный» - при уменьшении баллов на 1 или если оно осталось прежним.

Методом интервью заполняли анкеты, где отражали число повторных госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи за последние три года, потребность пациента в  $\beta_2$ -агонистах, число дней нетрудоспособности в год.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6,0».

### Результаты и их обсуждение

Всего в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы за период с 2003 по 2005 г.г. пролечено 2385 больных бронхиальной астмой средней (95%) и тяжелой степени тяжести (5%). Из них аутосеротерапию получили 1646 пациентов, что составляет порядка 69% больных. Ежегодно курсы аутосеротерапии в 2003, 2004, 2005 годах прошли 477 пациента (29%) больных.

В исследовании приняло участие 95 больных, соответствовавших критериям включения в исследование. Женщины 68 пациентов (71,6%), мужчины 27 (28,4%). Средний возраст  $39,64 \pm 12,24$ . Длительность заболевания  $8,9 \pm 8,16$  лет.

Изменения функции внешнего дыхания у больных до и после лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2

### Показатели функции внешнего дыхания у больных до и после лечения $\bar{X} \pm \Delta\bar{x}$ (%)

| Показатели                      | До лечения | После первого курса аутосеротерапии | После второго курса аутосеротерапии | После третьего курса аутосеротерапии | Через три года после лечения |
|---------------------------------|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| FEV <sub>1</sub>                | 75,9±15,3  | 92,1±12,2*                          | 93,3±5,3*                           | 92,9±11,9*                           | 87,9±13,0                    |
| КБ                              | 24,7±9,1   | 14,1±5,3*                           | 12,1±7,5*°                          | 11,2±4,7*                            | 12,1±4,5*                    |
| Индекс<br>вариабельности<br>ПСВ | 7,4±1,4    | 6,1±1,1*                            | 5,7±1,21*°                          | 5,5±1,4*                             | 5,9±1,2*                     |

Примечание: \* –  $p < 0,05$  до лечения и после каждого курса АС, до лечения и через три года после лечения, ° -  $p < 0,05$  между курсами АС.

Улучшение функции внешнего дыхания наблюдали в течение всего периода наблюдения. После первого курса аутосеротерапии выросли показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду FEV<sub>1</sub> на 16,2% с 75,9% до 92,1% от должного (различия статистически достоверны  $p < 0,001$ ). После второго и третьего курса лечения значения FEV<sub>1</sub> статистически не различались ( $p > 0,05$ ) и составили 93,3% и 92,9% соответственно. Через три года после последнего курса аутосеротерапии среднее значение FEV<sub>1</sub> снизилось до 87,9%.

Наблюдали снижение коэффициента бронхообструкции с 24,7% до 14,1% после первого курса АС; после второго до 12,1%; после третьего до 11,2%. Через три года КБ составил 12,1%.

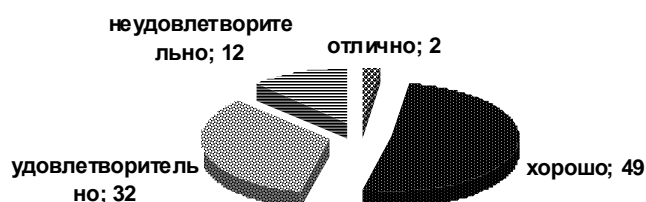
Уменьшилась вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) в течение суток после первого курса АС на 1,3%; после второго на 1,7%; после третьего на 1,9%. Через 3 года индекс вариабельности ПСВ составил 5,9%, что на 1,5% меньше исходного.

После проведенного лечения отмечено значительное улучшение общего состояния пациентов, прекращение приступов удушья и достоверное улучшение качества жизни больных. Снижение частоты обострений, уменьшение ночных приступов удушья и, соответственно, улучшение качества жизни пациентов отмечено уже после первого курса аутосеротерапии. При анализе качества жизни больных до и через три года после лечения наблюдали достоверное его повышение в среднем на  $2,3 \pm 0,92$  балла с  $7,5 \pm 3,21$  до  $5,18 \pm 1,15$ . Различия показателей качества жизни до и после лечения статистически достоверны ( $p < 0,001$ ).

После лечения у большинства больных (83 пациента; 87,4%) отмечали повышение контроля за заболеванием, у 12 (12,6%) пациентов не отметили значительного улучшения самочувствия. В течение трех лет после лечения у 2 больных (2,1%) предвестники и приступы удушья отсутствовали. У 49 больных (51,6%) эпизоды БА появлялись 1-2 раза в год в виде кратковременных приступов удушья, которые проходили самостоятельно и/или требовали купирования  $\beta_2$ -агонистами не более одного раза в день. Дни нетрудоспособности по БА отсутствовали или составляли не более 3-х дней в году.

У 32 больных (33,7%) приступы удушья появлялись не чаще 1-2 раз в месяц в течение 3-4 месяцев в году, которые купировали ингаляцией  $\beta_2$ -агонистов не более 2-х раз в сутки, ПСВ у больных более 80% должного, один-два эпизода нетрудоспособности до 5-ти дней.

Эффективность терапии по девятибалльной шкале Д.К. Новикова представлена на рисунке 1.



**Рис. 1.** Эффективность терапии БА по девятибалльной шкале Д.К. Новикова

Резюмируя вышеизложенное можно отметить, что аутосеротерапия как метод иммунореабилитации приводит к уменьшению симптомов псевдоаллергической и смешанной (аллергической и псевдоаллергической) бронхиальной астмы, улучшению функции внешнего дыхания, снижению гиперреактивности бронхов, улучшению качества жизни пациентов и снижению фармакозависимости.

По-видимому, метод аутосеротерапии обладает сходным с аллерговакцинацией механизмом действия. Предполагается, что АС позволяет «десенсибилизировать» организм больного к биологически активным веществам, а также воздействует на системы их инактивации посредством формирования антимаediatorного и антиидиотипического ответа. Уменьшение аллергенспецифической и неспецифической тканевой гиперреактивности, наблюдаемое после завершения курса АС, может объясняться включением иммунологических и неиммунологических механизмов. Так, нами было показано, что базофилы крысы, обработанные смесью сывороток больного БА, взятых до и после проведения АС, не подвергались дегрануляции в присутствии аллергена [6].

Стоит отметить не высокую стоимость аутосеротерапии (7,78 \$), что в комбинации с эффективностью (снижение потребности в лекарственных средствах, в стационарной, амбулаторной и скорой медицинской помощи) приводит к значительному экономическому эффекту.

### **Заключение**

Ретроспективный когортный анализ показал эффективность аутосеротерапии у больных псевдоаллергической и смешанной (аллергической и псевдоаллергической) форм бронхиальной астмы средней и тяжелой степени тяжести. Сочетание эффективности и низкой стоимости аутосеротерапии обуславливают значимость этого метода иммунореабилитации.

Иммунореабилитация больных БА должна быть не просто составной частью лечения, но и ключевым звеном регуляции измененной иммунологической реактивности больных БА.

Необходимы иммунореабилитационные технологии, основанные на современных принципах доказательной медицины, применение которых приведет к повышению качества жизни больного бронхиальной астмой и снижению его фармакозависимости.

### Литература

1. Busse, W. W. Astma / W. W. Busse, R. F. Lemanske // N. Engl. J. Med. [Electronic resource]. – 2001. – Vol. 344, N 5. – Mode of acces: [http:// www. nejm. org](http://www.nejm.org). – Date of acces: 02.07.2009.
2. Пыцкий, В. И. Вопросы патогенеза и основные принципы лечения больных различными формами бронхиальной астмы / В. И. Пыцкий // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, №4. – С. 480-482.
3. Новиков, Д. К. Бронхиальная астма у взрослых и детей / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, Э. А. Доценко. – Москва-Витебск, 1998. – 336 с.
4. Чиркин, В. В. Иммунореабилитация (патофизиологические и клинические аспекты) / В. В. Чиркин, В. И. Карандашов, Ф. Н. Палеев. – М.: Медицина, 2003. – 400 с.
5. Fanta, C. H. Astma / C. H. Fanta // N. Engl. J. Med. [Electronic resource]. – 2009. – Vol. 360. – P. 1002-1014. – Date of bases: [http:// www. nejm. org](http://www.nejm.org). – Date of acces: 02.07.2009.
6. Новиков, Д. К. Аутосеротерапия аллергических заболеваний / Д. К. Новиков, Л. Р. Выхристенко, О. В. Смирнова // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 478-480.