

Е.М. Костина

ПРИМЕНЕНИЕ МНОГОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ВП-4 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОЧАГАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Пензенский институт усовершенствования врачей (Пенза)

65 больным с инфекционно-зависимой и смешанной формами бронхиальной астмы проведена иммунотерапия ВП-4. С помощью многофакторного анализа определены основные критерии эффективности и построена математическая модель прогнозирования положительного эффекта проводимого метода терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, иммунотерапия, математическое моделирование, ВП-4

MULTIVARIATE ANALYSIS USE IN THE EFFICACY EVALUATION OF IMMUNOTHERAPY WITH VP-4 IN THE PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA COMPLICATED BY CHRONIC INFLAMMATION NIDI

E.M. Kostina

Penza's Institute of Physicians' Training, Penza

65 patients with infection-dependent and mixed forms of bronchial asthma have been provided with immunotherapy with VP-4. With the help of multivariate analysis there have been defined the main efficacy criteria and the mathematical prediction model of the positive effect of this therapeutic method have been made.

Key words: infection-dependent bronchial asthma, immunotherapy, mathematical model, VP-4

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний аллергопатологии, снижающих качество жизни больных и представляющую значительную социально-экономическую проблему современной медицины. До настоящего времени ведется дискуссия по определению различных клинко-патогенетических форм заболевания. Несмотря на то, что аллергическая форма БА встречается менее чем у 30 % больных, инфекционно-зависимая БА (ИЗБА) признается далеко не всеми. Вместе с тем инфекционный фактор выступает как индуктор и триггер заболевания у большей части больных [4, 7, 9, 10, 13, 14, 15]. Имеющиеся очаги хронической инфекции у данной категории пациентов усугубляют течение основного заболевания, приводят к угнетению иммунных параметров и развитию ВИДС, что требует изменения подхода при проведении реабилитационных мероприятий и выбору метода иммунотерапии [2, 6, 7, 13, 14]. Препаратами выбора в данном случае могут быть бактериальные иммуномодуляторы, широко применяющиеся в клинической практике и неоднократно доказавшие свою клиническую эффективность [1, 5, 8].

Наиболее перспективным отечественным препаратом является иммунонак ВП-4, разработанный НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова (регистрационный номер публикации патента 94019810, код МПК А61К039/116, разрешен к применению приказом МЗ РФ № 270 от 17.11.1993 г.). ВП-4 является поликомпонентной вакциной, содержащей лизаты *Klebsiella pneumoniae Staphylococcus aureus, Echerichia coli, Proteus vulgaris*. Для получения препарата использовали оригинальные

штаммы возбудителей, обладающие высокой иммуногенностью, слабыми сенсibiliзирующими свойствами и широкой перекрестной активностью антигенов в отношении возбудителей заболеваний респираторного тракта. Препарат хорошо себя зарекомендовал у больных различными obstructивными заболеваниями у детей и взрослых. Клиническая эффективность по данным многих авторов составила от 71,1 – 88,6 % до 95,8 % [1, 2, 5, 6, 11]. Эти исследования показали целесообразность проведения вакцинотерапии больным БА на фоне комплексной противовоспалительной терапии независимо от тяжести течения заболевания.

Цель работы: определение ведущих критериев эффективности иммунотерапии ВП-4 у больных БА, осложненной очагами вторичной инфекции с помощью многофакторного анализа и построение расчетной модели эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением и обследованием находились 65 пациентов с диагнозом инфекционно-зависимая (неаллергическая) и смешанная БА в возрасте от 18 до 65 лет. Больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с инфекционно-зависимой формой БА – 30 человек, 2-ю группу – 15 со смешанной формой БА (в сочетании с сенсibiliзацией к инфекционным и бытовым аллергенам). Группу сравнения составили 20 человек, получавших только базисную, противовоспалительную терапию.

Всем пациентам проведено комплексное клинко-лабораторное обследование в соответствии со стандартами обследования при БА (сбор аллер-

гоанамнеза, исследование ФВД, инструментальное обследование, консультации специалистов с целью выявления очагов сопутствующей патологии и определения методов санации их). Иммунологическое исследование включало: определение показателей гуморального и Т-клеточного звеньев иммунитета (уровней сывороточных IgA, IgM, IgG методом Манчини, общего IgE и специфических IgE-антител к инфекционным и неинфекционным аллергенам методом ИФА, определение абсолютного и относительного количества популяций Т-лимфоцитов: CD4, CD8, CD3, CD16, про- и противовоспалительных цитокинов. Микробиологическое исследование включало посев мокроты на флору, мазок-посев со слизистой носовой полости.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Средний возраст пациентов составил $32,1 \pm 1,2$ года. Средняя длительность заболевания: $7,5 \pm 0,9$ года. Все больные получали базисную, противовоспалительную терапию ИГКС в соответствии с принципами ступенчатой терапии в соответствии с Международным консенсусом по диагностике и терапии БА (2008 г.). ИГКС все пациенты получали не менее года до включения в исследование. У всех больных отмечена четкая связь обострений основного заболевания с присоединением вирусной инфекции, что усугубляет состояние больного и приводит к хроническому течению бактериального воспаления. Наиболее значимую роль играют сопутствующие заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта. В 1/3 случаев у больных бронхиальной астмой развитию клинически выраженных приступов удушья предшествовала хроническая патология верхних дыхательных путей, а у 52 пациентов выявлялся смешанный и инфекционно-аллергический риносинусит совместно с бронхиальной астмой, значительно утяжеляя ее течение. Длительный, вялотекущий воспалительный процесс характеризовался торпидностью к противовоспалительной и антибактериальной терапии, что свидетельствовало о клиническом проявлении у больных вторичной иммунной недостаточности.

Иммунотерапию ВП-4 проводили назально-подкожным методом (назально: 1-е введение — 1 капля, 2-е введение — 2 капли, 3-е введение — 3 капли, 4-е введение — 4 капли, далее подкожно в область плеча по схеме 0,05 мл — 0,1 мл — 0,2 мл — 0,2 мл — 0,2 мл, введение проводилось через 5 дней, всего 5 инъекций). Начинали терапию после купирования обострения, в межприступный период в условиях стационара, далее продолжали в режиме амбулаторного наблюдения. Наблюдение за больным осуществлялось в течение года, проводился мониторинг клинических симптомов и течения БА, функции внешнего дыхания (ФВД). Каждый пациент получал иммунотерапию препаратом по одной схеме. На протяжении периода лечения препаратом ВП-4 проводилось физикальное обследование пациентов, оценка самочувствия для выявления возможных побочных реакций на

исследуемый препарат и анализ динамики течения и клинических проявлений астмы. Эффективность терапии оценивалась на основании анализа клинического течения заболевания, оценки показателей ФВД, оценки частоты рецидивов, объема применяемых противовоспалительных препаратов, оценки иммунных параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования параметров гуморального и Т-клеточного звеньев иммунитета до иммунотерапии не выявил значимой разницы у больных изучаемых групп. Вместе с тем у 1/3 пациентов были отмечены те или иные нарушения функционирования иммунной системы.

В соответствии с целью работы нами проведен факторный анализ динамики иммунных параметров до и после вакцинотерапии для определения значимых факторов эффективности данного метода терапии.

Анализ данных корреляционной матрицы независимых факторов с эффективностью у больных 1-й группы показал, что:

1. Прямая связь параметра, отражающего эффективность, установлена с факторами CD3, CD4, CD8, g-ИНФ и РБТЛ; обратная — с фактором IgE.
2. Параметр эффективности имеет сильную корреляционную связь с факторами CD8, g-ИНФ и РБТЛ. Связь с остальными факторами — слабая.
3. Связь между параметром CD3 и РБТЛ, равно как и между CD4 и РБТЛ, больше, чем связь между данными факторами и эффективностью, поэтому параметры CD3 и CD4 можно не включать в модель как малоинформативные.
4. Аналогично, связь между g-ИНФ и CD8, также как и между IgE и CD8, больше, чем между данными факторами и эффективностью. Поэтому эти параметры (g-ИНФ и IgE) также не будут входить в модель.

Таким образом, для построения модели были отобраны факторы CD8 и РБТЛ.

Модель для параметра, отражающего эффективность, получена методом пошагового регрессионного анализа. Коэффициенты оценки качества модели:

- коэффициент детерминации ($RI = 0,800068537$), определяющий ее информационную значимость;
- значение F-критерия ($F(2,27) = 54,232$) и уровень значимости модели ($p < 0,00000$), определяющие статистическую значимость модели;
- Regression Summary for Dependent Variable: Эффективность;
- $R = 0,89481024$; $RI = 0,80068537$; Adjusted $RI = 0,78592132$;
- $F(2,27) = 54,232$; $p < 0,00000$ Std. Error of estimate: 0,45356.

Коэффициенты модели B: Intercept: B- — 4,70095, для CD₈- — 0,14169, для РБТЛ — 0,06072.

Обозначим эффективность как Y, CD₈ = x₁, РБТЛ = x₂, тогда модель для эффективности будет иметь вид:

$$y = 0,142 \times x_1 + 0,061 \times x_2 - 4,701.$$

Знаки коэффициентов модели отражают прямую связь эффективности с факторами x_1 и x_2 . Проведен дисперсионный анализ модели и оценки ее информативности. Вклад факторов, включенных в модель (Regress = 22,31243), составляет 80 % от общей суммы квадратичных отклонений параметра Y (эффективности), а часть вклада вносят неучтенные (случайные) факторы (Residual = 5,55423), что свидетельствует об информационной способности модели. По величине F-критерия $F = 54,23211$ с уровнем значимости $p = 0,000000$ модель можно считать значимой, достоверной.

Степень влияния факторов на эффективность рассчитывается по величине стандартизованных коэффициентов регрессии BETA по результатам полученных данных с помощью формулы:

$$K_j = \frac{100 \times BETA_j}{\sum_j |BETA_j|} \times R^2, \text{ в } \%.$$

Таким образом, наибольшее влияние на эффективность ИТ у пациентов 1-й группы оказывает фактор CD_8 , в меньшей степени — РБТЛ.

Аналогичным образом проведены математические расчеты дынных пациентов 2 группы. Анализ данных корреляционной матрицы независимых факторов с эффективностью у больных смешанной формой БА показал, что:

1. Прямая связь параметра, отражающего эффективность, установлена с факторами CD_3 , CD_4 , CD_8 , γ -ИНФ и РБТЛ; обратная — с фактором IgE.

2. Параметр эффективности имеет сильную корреляционную связь с факторами CD_8 , γ -ИНФ, IgE и РБТЛ. Связь с остальными факторами — слабая.

3. Связь между параметрами CD_3 и CD_8 , также как и связь между CD_4 и CD_8 , превышает связь между этими факторами и эффективностью. Поэтому CD_3 и CD_4 не выключаем в модель в виду их малой информативности.

4. Связь между параметрами γ -ИНФ и CD_8 больше, чем связь между γ -ИНФ и эффективностью, в виду чего также исключаем фактор γ -ИНФ из модели.

Таким образом, для составления модели были отобраны факторы CD_8 , IgE и РБТЛ.

Модель для параметра, отражающего эффективность, получена методом пошагового регрессионного анализа. Коэффициенты оценки качества модели следующие:

- коэффициент детерминации (RI = 0,86644744), определяющий ее информационную значимость;
- значение F-критерия ($F(3,16) = 34,601$) и уровень значимости модели ($p < 0,000000$), определяющие статистическую значимость модели;
- Regression Summary for Dependent Variable: Эффективность;
- $R = 0,93083158$; $RI = 0,86644744$, Adjusted $RI = 0,84140633$;
- $F(3,16) = 34,601$, $p < 0,000000$, Std. error of estimate: 0,39824.

Коэффициенты модели B: Intercept: B- — 1,85819, для CD_8 - 0,07266, для РБТЛ — 0,04984, для IgE- — 0,00548.

Обозначим эффективность как Y , $CD_8 = x_1$, IgE = x_2 , РБТЛ = x_3 , тогда модель для эффективности будет иметь вид:

$$y = 0,073 \times x_1 + 0,005 \times x_2 + 0,005 \times x_3 - 1,858.$$

Знаки коэффициентов модели отражают прямую связь эффективности с факторами x_1 и x_3 и обратную — с x_2 .

Дисперсионный анализ модели показал, что вклад факторов, включенных в модель (Regress = 16,46250), составляет 86,7 % от общей суммы квадратичных отклонений параметра Y (эффективности), а часть вклада вносят неучтенные (случайные) факторы (Residual = 2,53750), что свидетельствует об информационной способности модели. По величине F-критерия $F = 34,60101$ с уровнем значимости $p = 0,000000$ модель можно считать значимой, достоверной.

Степень влияния факторов на эффективность рассчитывается по величине стандартизованных коэффициентов регрессии BETA из полученных данных с помощью формулы:

$$K_j = \frac{100 \times BETA_j}{\sum_j |BETA_j|} \times R^2, \text{ в } \%.$$

Таким образом, наибольшее влияние на эффективность оказывает фактор РБТЛ и в меньшей степени факторы IgE и CD_8 . Обратная взаимосвязь эффективности ИТ ВП-4 и динамики уровня общего IgE показывает необходимость включения дополнительного метода в лечение данной группы больных, в частности АСИТ бытовыми или инфекционными аллергенами.

Клинический эффект ИТ характеризовался в снижении рецидивов обострения, нормализации показателей ФВД, достижении стойкой клинической ремиссии и что немаловажно в снижении объема проводимой противовоспалительной терапии ИГКС у большей части больных. Подтверждая предыдущие клинические исследования нами отмечен эффект снижения частоты ОРЗ/ОРВИ в группе пациентов, получавших ВП-4 в 2,3 раза в сравнении с пациентами не получающими вакцинотерапию.

У больных 3-й группы (не получавших ИТ) не отмечено положительных изменений показателей гуморального и Т-клеточного звеньев иммунитета и динамики клинических показателей в течение года наблюдения. У 1/3 пациентов наблюдалось утяжеление течения БА, ухудшение показателей ФВД и повышение доз базисных противовоспалительных глюкокортикостероидных препаратов (ИГКС).

ВЫВОДЫ

Клиническая эффективность иммунотерапии с учетом отличных, хороших и удовлетворительных результатов у больных инфекционно-зависимой БА составила 90 %, смешанной формой БА — 80 %.

Вакцина оказывала иммуномодулирующее действие на показатели Т-клеточного звена иммунитета, нормализуя исходно сниженные показатели и выравнивая иммунорегуляторное соотношение клеток и их функциональную способность.

При инфекционно-зависимой форме БА наибольшее влияние на эффективность ИТ оказывают факторы: CD₈ и РБТЛ.

При смешанной форме БА критериями эффективности проводимой иммунотерапии являются РБТЛ, динамика уровня общего IgE и CD₈. Учитывая сочетанную сенсibilизацию к бытовым и инфекционным аллергенам, для достижения лучших результатов эффективности лечения пациентов со смешанной формой БА следует проводить комбинированную терапию: лечение этиотропными аллергенами в сочетании с ВП-4. Иммунотерапия ВП-4 патогенетически обоснована и целесообразна у пациентов с БА, осложненной очагами инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И., Степушина М.А., Егорова Н.Б. Использование поликомпонентной бактериальной вакцины (ВП-4) в лечении бронхиальной астмы у детей // *Int. J. Immunorehabilitation*. — 1997. — № 10. — С. 158–164.
2. Баранова Н.И. Изучение клинической и иммунологической эффективности при проведении различных видов иммунотерапии у больных инфекционно-аллергическими заболеваниями дыхательных путей // *Аллергология и иммунология*. — 2008. — Т. 9, № 3. — С. 287.
3. Баранова Н.И., Костина Е.М. Характеристика иммунного статуса больных аллергическими заболеваниями дыхательных путей с бактериальной сенсibilизацией // *Клин. лаб. диагностика*. — 2010. — № 1. — С. 43–46.
4. Вишнякова Л.А. Роль различных микроорганизмов и инфекционных процессов в возникновении и течении бронхиальной астмы // *Терапевт. архив*. — 1990. — № 11. — С. 18–20.
5. Егорова Н.Б., Ефремова В.Н., Крейлин Л.С. Иммуностимулирующий препарат из антигенов ус-

ловно-патогенных микроорганизмов при лечении воспалительных заболеваний легких // *ЖМЭИ*. — 1987. — № 3. — С. 49–52.

6. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Семенов Б.Ф. Иммунотерапия бронхиальной астмы бактериальной вакциной ВП-4 // *Астма*. — 2000. — Т. 1, № 1. — С. 60–67.

7. Керопян Г.А. Роль нейссерияльной флоры в этиопатогенезе инфекционно-аллергической бронхиальной астме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 20 с.

8. Осипова Г.А. Поликомпонентная вакцина ВП-4 в терапии аллергических заболеваний // *ЖМЭИ*. — 2003. — № 2. — С. 36–42.

9. Пыцкий В.И. Механизмы возникновения и развития бронхиальных астм и основные принципы их лечения. — М.: Фармарус принт медиа. — 2008. — 54 с.

10. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr., Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations // *Lancet*. — 2010. — Vol. 4. — P. 826–834.

11. Egorova N.B., Kurbatova E.A., Gruber I.M., Semenova I.B. et al. Novel type of vaccine with a combination of Toll like receptor agonists--TLR 1/2, 4, 5/6, 9 // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* — 2011. — N 4. — P. 40–46.

12. Johanson S.G.O. A revised nomenclature for allergy — a condensed version of the EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force // *Allergy and Clin. Immunol. Intern.* — 2002. — Vol. 14, N 6. — P. 279–287.

13. Oehling A. Bacterial infection as an important triggering factor in bronchial asthma // *J. Invest. Allergol. And Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 9, N 1. — P. 6–13.

14. Oehling A. Бактериальная инфекция в этиологии бронхиальной астмы // *Патолог. физиология и эксперимент. терапия*. — 1999. — № 1. — С. 6–9.

15. Sevin C.M., Peebles R.S. Jr. Infections and asthma: new insights into old ideas // *Clin Exp Allergy*. — 2010. — Vol. 40, N 8. — P. 1142–1154.

Сведения об авторах

Костина Елена Михайловна – доцент кафедры аллергологии и иммунологии кандидат медицинских наук (440068, г. Пенза, ул. Терновского, д. 172, кв. 231; тел. сот.: 8905-36-75-814; e-mail: elena-kostina-br@rambler.ru)

Баранова Надежда Ивановна – доцент кафедры аллергологии и иммунологии, доктор биологических наук