

Начало рецензирования:

04.06.2023

Окончание рецензирования:

01.07.2023

Опубликовано: 04.07.2023

© Авторское право 2023

Хиробуми и соавт.

Настоящая статья, размещённая в открытом доступе,

распространяется в соответствии с условиями лицензии Creative Commons «С указанием авторства» (CC-BY), версия 4.0., которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника.

Комбинированное воздействие сублингвальной иммунотерапии и экстракта ацидофильных лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*) на симптомы поллиноза, вызываемого пыльцой кедрИто Хиробуми¹, Ясухирос Сасуга²**1.** Отоларингология, ЛОР-клиника Ито, г. Фунабаси, Япония **2.** Лаборатория, Центр исследований и разработок корпорации «Би энд Эс Корпорейшн» (B&S Corporation) в г. Хатиодзи, Токио, Япония**Автор, ответственный за переписку:** Ясухирос Сасуга, y-sasuga@bandscorp.jp**Аннотация**

Введение: Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ), при которой вводится стандартизированный раствор экстракта пыльцы кедр, применялась для лечения поллиноза, вызываемого пыльцой кедр. Однако применение СЛИТ сопряжено с определёнными проблемами, поскольку для достижения эффекта требуется много времени, а в некоторых случаях СЛИТ оказывается неэффективной даже после продолжительного лечения. Сообщалось также, что экстракт ацидофильных лактобактерий (LEX), пищевой ингредиент, облегчает различные аллергические симптомы. В данном исследовании проводился сравнительный анализ эффективности LEX и СЛИТ в лечении поллиноза, вызываемого пыльцой кедр. Мы также проанализировали, может ли комбинированное применение СЛИТ и LEX обеспечить скорейшее наступление терапевтического эффекта при лечении поллиноза, вызываемого пыльцой кедр. Мы также исследовали эффективность LEX в качестве терапии второй линии (терапии спасения) для пациентов, которым не помогла СЛИТ.

Участники исследования и методы: пятнадцать пациентов, страдающих поллинозом, вызываемым пыльцой кедр, были разделены на три группы. Пациенты были распределены на три группы следующим образом: три пациента в группе, получавшей стандартизированный экстракт кедровой пыльцы (группа S), семь пациентов в группе, получавшей экстракт лактобактерий (группа L), и пять пациентов в группе комбинированной терапии, получавшей стандартизированный экстракт кедровой пыльцы и экстракт лактобактерий (группа SL). Участники исследования проходили лечение в течение трёх лет, что соответствует трём сезонам рассеивания кедровой пыльцы, и наблюдались в соответствии с критериями оценки. Критерии оценки включали оценку тяжести заболевания на основе результатов обследования, субъективную оценку симптомов и качества жизни (оценка QOL) на основе Японского стандартного опросника для оценки качества жизни при аллергическом рините (JRQLQ № 1), определение уровня неспецифических IgE-антител (иммуноглобулинов класса E) на основе анализа крови и определение уровня специфических IgE-антител к пыльце кедр.

Результаты: после трёх лет наблюдения не было выявлено существенных различий в показателях тяжести заболевания и уровнях неспецифических IgE-антител между тремя группами, в то время как показатель качества жизни (QOL) значительно снизился между первым и третьим годами лечения в группе L. Наблюдалось увеличение уровней специфических IgE-антител к пыльце кедр в первый год лечения в группах S и SL и постепенное снижение во второй и третий годы лечения по сравнению с периодом до начала лечения. В группе L в первый год увеличения уровней не наблюдалось, а во второй и третий годы, в период распространения пыльцы кедр, наблюдалось значительное снижение.

Как цитировать настоящую статью

И. Хиробуми, Я. Сасуга (4 июля 2023 г.). Комбинированное воздействие сублингвальной иммунотерапии и экстракта ацидофильных лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*) на симптомы поллиноза, вызываемого пыльцой кедр. Журна «Кьюреус» 15(7): e41374. Цифровой идентификатор объекта 10.7759/cureus.41374

Выводы: результаты оценки тяжести заболевания и качества жизни показали, что потребовалось три года лечения для достижения эффективности в группах S и SL, в то время как в группе L наблюдалось улучшение показателей качества жизни и уровней специфических IgE-антител к пыльце кедров с первого года лечения, что свидетельствует о том, что LEX эффективен для лечения поллиноза, вызываемого пыльцой кедров. Комбинированная терапия с применением СЛИТ и LEX не продемонстрировала явную эффективность, но поскольку эффект от применения LEX наблюдался на ранней стадии лечения, мы посчитали, что комбинированная терапия с применением LEX на ранней стадии лечения может быть эффективной для снижения частоты неэффективных случаев. Комбинированная терапия с применением СЛИТ и LEX также может быть полезна в качестве терапии второй линии.

Категории: отоларингология, аллергология/иммунология, интегративная/комплементарная медицина

Ключевые слова: скорейшее наступление терапевтического эффекта, пищевые ингредиенты, комбинированный эффект, терапия второй линии (спасения), неэффективные случаи, экстракт ацидофильных лактобактерий (LEX), сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ), поллиноз, пыльца японского кедров, сезонный аллергический ринит

Введение

В Японии кедровые леса занимают 18% лесных площадей страны и, по оценкам, являются причиной около 70% случаев аллергии на пыльцу. Когда антигены пыльцы кедров (Cry j 1 и Cry j 2) распознаются макрофагами в носовой полости, информация об антигене передается Т-клеткам и В-клеткам, которые вырабатывают специфические IgE-антитела к пыльце кедров и сенсибилизируют их. Когда антигены пыльцы кедров связываются с сенсибилизированными IgE-антителами, тучные клетки активируются и высвобождают химические вещества, такие как гистамин и лейкотриены, что приводит к появлению симптомов аллергического ринита, вызванного поллинозом, вызываемым пыльцой кедров. В Японии растёт число случаев поллиноза, вызываемого пыльцой кедров. В ходе общенационального эпидемиологического исследования было установлено, что в Японии распространённость поллиноза, вызываемого пыльцой кедров, превысила примерно 38%, а также было отмечено снижение качества жизни (QOL) и производительности труда из-за поллиноза, вызываемого пыльцой кедров [1]. Поллинозом чаще всего страдают люди молодого и среднего возраста. Симптомы включают не только чихание, выделения из носа и заложенность носа, но также усталость и снижение концентрации внимания, что приводит к снижению работоспособности в дневное время и оказывает существенное влияние на работу и учёбу людей в расцвете сил. Поэтому лечение пациентов с поллинозом должно не только подавлять симптомы, но также учитывать улучшение качества жизни на рабочем месте и в школе [2].

Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) является перспективной лечебной терапией, которая побуждает регуляторные Т-клетки вызывать иммунный ответ Т-хелперов 1 типа (Th1) и смягчать иммунный ответ Т-хелперов 2 типа (Th2). Также считается, что её механизм действия заключается в индукции в организме аллерген-специфических антител IgG4, которые блокируют антигены пыльцы кедров [3]. Было исследовано использование различных пищевых ингредиентов с целью улучшения качества жизни и лечения поллиноза, вызываемого пыльцой кедров. Проблемы, подлежащие решению при применении СЛИТ, включают длительный период лечения, наличие недостоверных случаев и сложность прогнозирования эффективности лечения [4]. Одним из таких примеров являются пробиотики, такие как молочнокислые бактерии, об эффективности которых сообщалось в плане уменьшения аллергических симптомов, включая поллиноз, вызываемый пыльцой кедров [5-7]. Кроме того, поступала информация о том, что стерилизованные организмы и бактериальные метаболиты эффективны в качестве постбиотических материалов [8,9]. Поступала информация о том, что экстракт брожения лактобактерий (далее именуемый «LEX»), который получают путём ферментации соевого молока несколькими штаммами молочнокислых бактерий, оказывает противокоректальное действие при аденокарциноме [10], иммуностимулирующее действие на кишечник [11], воздействует на полипы толстой кишки [12], вызывает изменения в кишечной микрофлоре, улучшает кишечную среду и т. д. [13]

Имеются сообщения [3] о том, что СЛИТ, приём молочнокислых бактерий и таких компонентов, как пробиотики и постбиотики, эффективны в борьбе с поллинозом, вызываемым пылью кедрового дерева, поскольку способствуют восстановлению кишечной микрофлоры. Однако автор в рамках поиска не обнаружил исследования, которые оценивали бы комбинированную терапию СЛИТ и LEX или полезность LEX в качестве терапии второй линии в случаях неэффективности СЛИТ. В настоящем исследовании основное внимание уделялось постбиотическим ингредиентам, полученным из продуктов питания, с целью установления эффективности комбинированной терапии с применением СЛИТ на раннем этапе и терапии второй линии в случае неэффективности, а также было проведено предварительное исследование по применению LEX. Данные об иммуномодулирующем действии постбиотических ингредиентов на организм человека по-прежнему ограничены, и данное исследование представлено здесь в качестве потенциального источника данных.

Аннотация данной статьи была представлена на 83-м ежегодном собрании и конференции Клинического общества врачей-оториноларингологов 26–27 июня 2021 г. в г. Саппоро, Япония.

Материалы и методы

Данное исследование представляет собой квазиэкспериментальное исследование, в котором участвовали три группы пациентов: те, кто принимал только препараты в рамках СЛИТ, те, кто принимал только экстракт LEX, и те, кто принимал препараты СЛИТ и LEX в течение трёх лет, с 2016 по 2018 год. Участниками исследования были пациенты, которые посетили нашу клинику в 2015 году и у которых был диагностирован поллиноз, вызываемый пылью кедрового дерева, а в анамнезе были указаны симптомы, связанные с пылью кедрового дерева, в период распространения пыли кедрового дерева в 2015 году, и у которых были обнаружены специфические IgE-антитела к пыли кедрового дерева (далее именуемые «антитела к пыли кедрового дерева»), измеренные с помощью флуоресцентного иммуноферментного анализа (FEIA), а также те, у кого результаты теста на специфические IgE-антитела к пыли кедрового дерева (далее именуемые «антитела к пыли кедрового дерева») были положительными при уровне 3,5 МЕ/мл или выше. Пациенты с тяжёлой формой бронхиальной астмы были исключены из исследования, поскольку им был противопоказан стандартизированный раствор экстракта пыли кедрового дерева.

Препарат СЛИТ (стандартизированный основной раствор экстракта пыли кедрового дерева, флакон 2000 ЯАЕ (японская аллергенная единица)/мл, компания «Тории Фармасьютикалс» (Torii Pharmaceuticals), г. Токио, Япония) вводился только группе S. Препарат LEX (экстракт ацидофильных лактобактерий, корпорация «Би энд Эс Корпорейшн», г. Токио, Япония) вводился только группе L. Группа SL состояла из трёх пациентов в группе S, семи пациентов в группе L и пяти пациентов в группе SL. Из группы S выбыл один пациент, из группы L выбыли два пациента и один пациент выбыл из группы SL. В общей сложности одиннадцать пациентов находились под наблюдением в течение трёх лет. Наблюдение проводилось в течение трёх сезонов распространения пыли кедрового дерева с момента начала лечения в октябре 2015 года до окончания распространения пыли кедрового дерева в мае 2018 года. В Японии пыль кедрового дерева обычно начинает распространяться примерно в начале января. Таким образом, лечение было начато не позднее конца ноября. Препарат СЛИТ в дозе 2000 ЯАЕ/день вводился в качестве поддерживающей дозы после двухнедельного периода увеличения дозы в соответствии с графиком дозирования, указанным в инструкции по применению. Приём LEX составлял два пакетика (10 мл x 2) в день; группа SL начала приём LEX одновременно с терапией СЛИТ, а группа L начала приём LEX в связи с началом терапии СЛИТ.

В качестве первичной конечной точки исследования проводилось обследование пациентов в период распространения пыли кедрового дерева (с середины февраля до середины марта) в первый, второй и третий годы лечения, а также регистрировалась классификация тяжести симптомов аллергического ринита (оценка тяжести). Элементами обследования были отёк слизистой оболочки нижних носовых

раковин, цвет слизистой оболочки нижних носовых раковин, количество водянистого секрета и характер выделений из носа, каждый из которых оценивался по 5-балльной шкале от 0 до 4, а общая сумма баллов по четырём пунктам использовалась в качестве оценки тяжести. Кроме того, субъективные симптомы были оценены с помощью Японского стандартного опросника для оценки качества жизни при аллергическом рините (JRQLQ № 1), а общий балл по всем пунктам использовался в качестве оценки качества жизни (QOL) [14]. Вторичные результаты включали тест на определение уровня неспецифических IgE-антител (радиоиммуносорбентный тест: IgE-RIST) до начала лечения (до распространения пыльцы) и в период распространения пыльцы (с середины февраля до середины марта) в первый, второй и третий годы лечения, тест на определение уровня специфических IgE-антител к пыльце кедра (радиоаллергосорбентный тест: IgE-RAST). Вышеуказанные тесты на антитела были выполнены в компании «Сёва Медикал Сайенс Ко.» (Showa Medical Science Co.) Значения в период распространения пыльцы (с середины февраля до середины марта) были разделены на значения, полученные до начала лечения (до распространения пыльцы), после чего была рассчитана и сравнена скорость повышения уровней IgE-RAST.

Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Фридмана для оценки изменений с течением времени внутри групп в отношении тяжести симптомов аллергического ринита и оценки качества жизни, значений IgE-RIST и IgE-RAST, а также с использованием критерия Краскела-Уоллиса для сравнения значений между группами и темпов увеличения уровней IgE-RAST за каждый год. Множественные сравнения проводились с помощью метода множественных сравнений Шеффе. Выбросы были обнаружены с помощью критерия Смирнова-Граббса для исходных значений IgE-RIST и IgE-RAST. Для корреляции показателей тяжести и показателей качества жизни использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистический анализ проводился с использованием программы Excel Statistics (версия 3.21, компания «Сошиал Информейшн Сервис Ко., Лтд.» (Social Information Service Co., Ltd.), при котором уровень риска менее 5% считался статистически значимым.

Данное исследование было проведено с одобрения Комитета по этическим вопросам некоммерческой корпорации «Рекс Лабс» (Rex Labs) (номер сертификата 002). Устное и письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования, и исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. При обработке данных и других материалов, связанных с исследованием, мы уделили достаточно внимания защите конфиденциальности участников исследования и не включали никакой информации, которая могла бы идентифицировать участников исследования, при публикации результатов исследования.

Результаты

На рисунке 1 показан поток участников исследования. В исследовании приняли участие пятнадцать человек, но четыре человека выбыли из исследования в ходе его проведения. У одного участника исследования в группе L были более высокие показатели уровней IgE-RIST и IgE-RAST (IgE-RIST: 1204 МЕ/мл, IgE-RAST: 100 МЕ/мл) до начала лечения (до рассеивания пыльцы), чем у других участников исследования, и он был исключён после тестирования на выбросы. В результате в анализ были включены два участника из группы S (один мужчина и одна женщина, средний возраст 38,0 лет), четыре участника из группы L (четыре женщины, средний возраст 29,8 лет) и четыре участника из группы SL (один мужчина и три женщины, средний возраст 42,3 года).

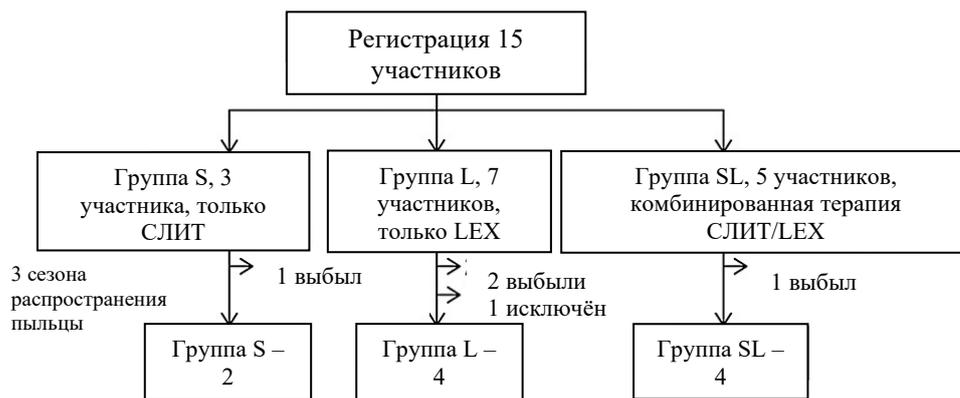


РИСУНОК 1: Поток участников исследования

На данном рисунке отображено включение пациентов в исследование по группам, в том числе выбывших. Мы использовали критерий Смирнова-Граббса для анализа уровней IgE-RIST и антител к пыльце кедра до начала лечения, и пациенты с высоким исходным уровнем антител были исключены.

СЛИТ: сублингвальная иммунотерапия, LEX: экстракт ацидофильных лактобактерий, RIST: радиоиммуносорбентный тест, S: группа, принимающая стандартизированный экстракт пыльцы кедра, L: группа, принимающая экстракт ацидофильных лактобактерий, SL: группа комбинированной терапии, принимающая стандартизированный экстракт пыльцы кедра и экстракт ацидофильных лактобактерий

На рисунке 2 показаны изменения тяжести симптомов с течением времени и в периоды распространения пыльцы. Со временем симптомы улучшились во всех группах, причём в группах L и SL наблюдалось почти значительное улучшение к 3-му году ($p < 0,1$). Хотя в группе S было слишком мало пациентов для статистических выводов, в обеих группах наблюдалось значительное улучшение к 3-му году после начала лечения. Существенных различий в показателях тяжести между группами в каждом году не наблюдалось.

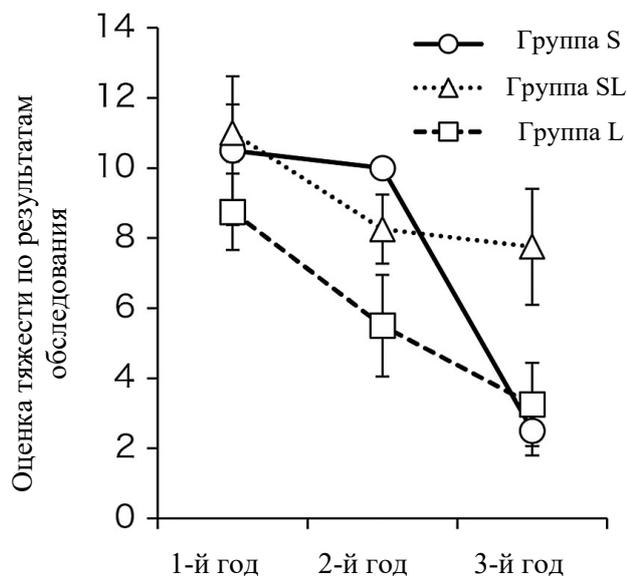


РИСУНОК 2: Динамика показателей тяжести.

Со временем все группы продемонстрировали улучшение показателей тяжести заболевания. Значения ○, △ и □ представляют средние значения, а планки погрешностей – стандартные отклонения. Группа S (○): группа СЛИТ, группа SL (△): группа комбинированной терапии СЛИТ/LEX, группа L (□): группа LEX.

СЛИТ: сублингвальная иммунотерапия, LEX: экстракт ацидофильных лактобактерий

На рисунке 3 представлены изменения качества жизни групп в период распространения пыльцы. Показатели качества жизни в группах S и L улучшились в течение 1-3 лет лечения. Между тем, группы L и SL, как правило, имели более низкие показатели качества жизни в 1-й год. В группе L наблюдалось статистически значимое улучшение ($p < 0,05$) между 1 и 3 годами лечения. На рисунке 4 показана корреляция между тяжестью заболевания и показателями качества жизни; обратите внимание на положительную, умеренно сильную корреляцию ($r = 0,559$, $p = 0,002$).

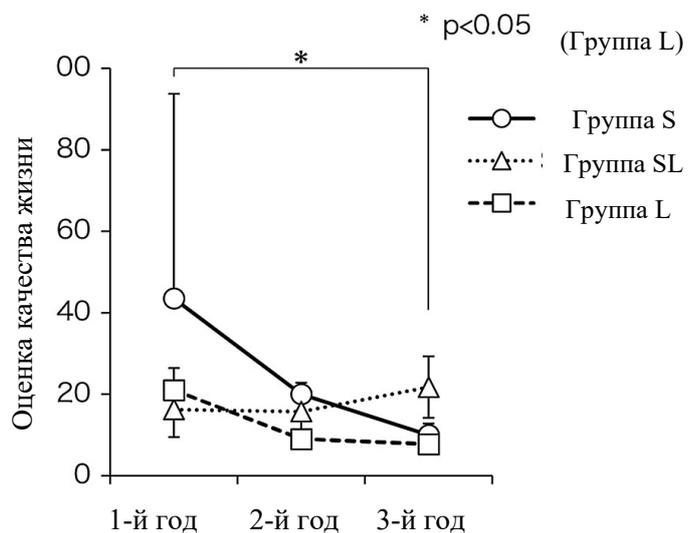


РИСУНОК 3: Изменение показателей качества жизни с течением времени.

Показатели в группах L и SL улучшились на 3-м году лечения. В группе L наблюдалось значительное улучшение. ○, △ и □ представляет средние значения, а планки погрешностей – на стандартные отклонения. Группа S (○): группа СЛИТ, группа SL (△): группа комбинированной терапии СЛИТ/LEX, группа L (□): группа LEX. * $p < 0,05$. Значения p критерия Фридман приведены на рисунке выше.

QOL: качество жизни, СЛИТ: сублингвальная иммунотерапия, LEX: экстракт ацидофильных лактобактерий

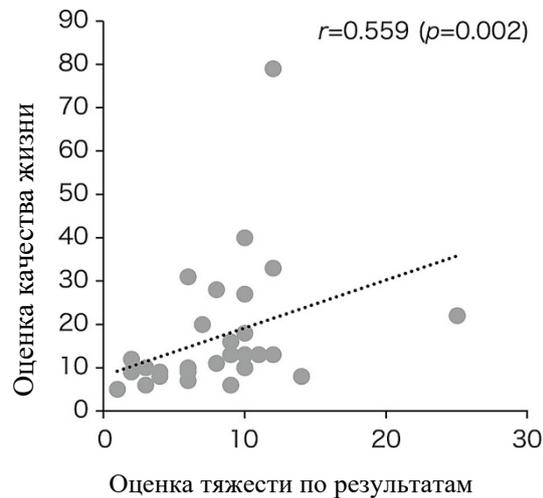


РИСУНОК 4: Корреляция между тяжестью заболевания и показателями качества жизни у пациентов с аллергией на пыльцу кедра.

Наблюдается значимая положительная корреляция. Значения на графике показывают коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Числа в скобках обозначают р-значения. Группа S: группа СЛИТ, группа SL: группа комбинированной терапии СЛИТ/LEX, группа L: группа LEX.

QOL: качество жизни, СЛИТ: сублингвальная иммунотерапия, LEX: экстракт ацидофильных лактобактерий

В таблице 1 представлены результаты тестов на антитела. Уровень IgE-RIST до начала лечения (до распространения пыльцы) был выше в группах L, SL и S (в указанном порядке), однако существенных различий между группами не наблюдалось; в группе S наблюдалась тенденция к повышению уровня IgE-RIST в период распространения пыльцы в первый год лечения, а существенных изменений в группах SL и L в течение периода исследования не наблюдалось. В группах S и SL уровень IgE-RAST повысился в первый год лечения, вернулся к тому же уровню, что и до начала лечения (до рассеивания пыльцы), на второй год и снизился на третий год. При внутригрупповом сравнении существенных изменений не наблюдалось. В группе L тенденция к снижению наблюдалась с первого года лечения, а показатели демонстрировали тенденцию к снижению на протяжении всего периода лечения. На второй и третий год лечения наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение по сравнению с показателем до начала лечения (до рассеивания пыльцы).

Показатель	Группа	До рассеивания пыльцы	Период рассеивания пыльцы		
			1-й год	2-й год	3-й год
Уровень IgE-RIST (МЕ/мл)	Группа S	41,1±9,8	149,5±68,2	64,9±8,2	55,4±8,5
	Группа SL	206,6±76,0	257,7±99,0	204,7±60,5	203,4±109,2
	Группа L	316,5±142,4	329,1±159,9	291,7±129,4	304,4±150,9
Специфические IgE-антитела к пыльце кедра (АЕ/мл)	Группа S	7,6±1,4	68,7±25,6	24,4±6,0	12,2±2,9
	Группа SL	33,6±12,0	54,0±24,3	35,3±18,8	20,4±9,7
	Группа L	28,0±9,9	19,2±11,5	15,3±8,4 □	15,6±9,0 □

ТАБЛИЦА 1: Изменения уровней IgE-RIST и специфических IgE-антител к пыльце кедра

Не было выявлено существенной разницы между группами S, SL и L в значениях IgE-RIST и IgE-RAST. При сравнении изменений с течением времени в каждой группе не наблюдалось существенной разницы в значениях IgE-RIST. Уровень IgE-RAST в группе L значительно снизился ($p < 0,05$) на второй и третий год после начала лечения по сравнению с уровнем до начала лечения (до рассеивания пыльцы). Среднее значение ± стандартное отклонение. * $p < 0,05$

RIST: радиоиммуносорбентный тест, RAST: радиоаллергосорбентный тест

Обсуждение

В данном исследовании сравнивалась эффективность СЛИТ и LEX по отдельности у небольшого числа пациентов с поллинозом, вызываемым пыльцой кедра. Мы также сравнили эффект от комбинированного применения СЛИТ и LEX. Несмотря на то, что не удалось набрать достаточное количество участников, поскольку некоторые пациенты выбыли в ходе исследования, результаты сравнения трёх групп (группы СЛИТ, группы LEX и группы комбинированной терапии СЛИТ и LEX) показали, что показатели качества жизни и IgE-RAST значительно снизились в группе LEX, что свидетельствует о том, что LEX эффективен для лечения поллиноза, вызываемого пыльцой кедра.

Распространение пыльцы кедра в Японии в 2016 году, в первый год лечения, и в 2017 году, во второй год лечения, было близким к норме, а в 2018 году, в третий год лечения, наблюдалось значительное распространение. Даже на третий год лечения, в год интенсивного распространения пыльцы, в каждой группе наблюдалось улучшение показателей тяжести заболевания и качества жизни (основных показателей), а также показателей IgE-RIST и IgE-RAST (второстепенных показателей), что свидетельствует об эффективности лечения в каждой группе. Некоторая степень корреляции также наблюдалась между оценкой тяжести и оценкой качества жизни, что позволяет предположить наличие корреляции между субъективными симптомами и другими результатами обследования. Мы посчитали, что качество жизни улучшилось наряду с улучшением фактических симптомов.

По имеющимся данным, эффективность СЛИТ постепенно нарастает в течение трёх лет [15], и группе S в данном исследовании также потребовалось три года лечения. Однако около 20% пациентов не реагируют на СЛИТ и считаются невосприимчивыми [16]. Разница между эффективными и неэффективными случаями, а также разница в продолжительности эффективности после завершения лечения до сих пор неясны. Это говорит о том, что группы, принимавшие LEX (группы SL и L), могут демонстрировать раннее наступление терапевтического эффекта.

Одной из проблем, связанных с планированием данного исследования, стало отсутствие возможности оценки тяжести заболевания и качества жизни, а также тестирования на антитела в период распространения пыльцы (2015 г.) до начала лечения. Причина в том, что пациенты не обращаются в клиники без появления симптомов аллергии, а обращаются в клиники только после появления симптомов

аллергии. Пациенты, которые посещают клинику с профилактической целью до появления симптома аллергии, встречаются редко, а отобрать пациентов, у которых ещё не проявились симптомы аллергии, не представлялось возможным. В результате в данном исследовании были получены данные только после начала лечения. Однако, принимая во внимание тенденцию к улучшению показателей тяжести заболевания и качества жизни с каждым годом на втором и третьем годах по сравнению с первым годом лечения, можно считать, что состояние участников, страдающий поллинозом, вызываемым пылью кедров, в обеих исследуемых группах улучшилось. Полученные результаты свидетельствуют о том, что назначение LEX (группы SL и L) может улучшить показатели качества жизни уже в первый год лечения, и что показатели качества жизни могут улучшиться раньше, чем в группе S. Применение LEX отдельно или в сочетании с СЛИТ эффективно для раннего наступления терапевтического эффекта и улучшения качества жизни у пациентов, страдающих поллинозом, вызываемым пылью кедров.

Ранний отбор пациентов, для которых СЛИТ эффективна, считается необходимым для снижения нагрузки на пациента и повышения мотивации к лечению. Хотя эффективность СЛИТ часто оценивается на основе тяжести заболевания и показателей качества жизни, для определения эффективности СЛИТ необходима объективная оценка на основе биомаркеров, а не только на основе субъективных симптомов. Однако считается необходимым проведение объективной оценки с использованием биомаркеров, а не только субъективных симптомов [17]. В данном исследовании также изучались изменения уровней IgE-RIST и IgE-RAST. Результаты показали кратковременное повышение уровня антител к пыльце кедров в первый год лечения в группах S и SL. На второй и третий годы этот рост был подавлен. С другой стороны, в группе L не наблюдалось кратковременного повышения уровня антител к пыльце кедров в первый год, однако наблюдалась тенденция к снижению с каждым годом, и уровни оставались ниже в сезон распространения пыльцы, чем в период, когда пыльца кедров не распространялась. В группе SL в первый год наблюдалось более низкое кратковременное повышение уровня IgE-RAST, чем в группе S, что позволяет предположить, что приём LEX подавляет повышение уровня IgE-RAST в период рассеивания пыльцы; уровень IgE-RAST может быть биомаркером, по которому можно судить о поллинозе, вызываемом пылью кедров.

Сообщалось, что пероральное введение LEX мышам увеличивает количество естественных Т-киллеров (NKT) и индуцирует выработку гамма-интерферона в иммунитете слизистой оболочки пищеварительного тракта [11]. Другими словами, считается, что LEX активизирует врождённую иммунную систему и регулирует иммунный баланс между Т-хелперами 1-го типа (Th1) и Т-хелперами 2-го типа (Th2). В данном исследовании также предполагается, что LEX способствует клиническому улучшению состояния при поллинозе, вызываемом пылью кедров, и снижению выработки специфических к пыльце кедров антител. Также считается, что ацидофильные лактобактерии как пробиотик облегчают симптомы аллергии I типа, включая поллиноз, вызываемый пылью кедров, регулируя баланс эффекторных клеток, таких как клетки Th1, Th2 или Th17 [6,18]. При аллерген-специфической иммунотерапии антигены вводятся в более высоких концентрациях, чем обычно, и, как полагают, подавляют аллергические реакции путём локальной индукции клеток Th1 [19]. Также было отмечено, что колебания патогенных субпопуляций Th2 при аллерген-специфической иммунотерапии также важны для эффективности терапии [20].

Сочетание СЛИТ и LEX может привести к раннему наступлению терапевтического эффекта СЛИТ за счёт дополнительных эффектов активации LEX клеток Th1 через врождённую иммунную систему и локальной индукции СЛИТ клеток Th1 и специфических колебаний клеток Th2. Однако результаты данного исследования не выявили каких-либо преимуществ комбинированной терапии СЛИТ и LEX по сравнению с монотерапией СЛИТ, что позволяет предположить, что LEX обладает возможным механизмом действия через иммунную систему кишечника, таким как регуляция проницаемости кишечника, нормализация кишечной микробиоты хозяина, усиление функции иммунного барьера кишечника и регуляция баланса воспалительных и

противовоспалительных цитокинов. Возможно, превосходство комбинированной терапии с применением СЛИТ и LEX не было очевидным, поскольку механизм действия СЛИТ отличается от механизма действия LEX, который вызывает иммунный ответ Т-хелперов 1 типа (Th1) и смягчает иммунный ответ Т-хелперов 2 типа (Th2) через врожденную и приобретенную иммунную систему. Однако, учитывая, что в данном исследовании в группе комбинированного лечения СЛИТ/LEX не было неэффективных случаев, возможно, что комбинация СЛИТ и LEX могла стать терапией второй линии для снижения количества неэффективных случаев.

В настоящее время СЛИТ является методом лечения лишь ограниченных аллергических симптомов, вызываемых пылевыми клещами и пылью кедр. Однако СЛИТ можно применять при различных аллергических заболеваниях, более широко применяя пищевые ингредиенты. У пациентов с аллергическим ринитом редко возникают аллергические реакции только на пыльцу кедр или клещей, и установлено, что многие пациенты реагируют на различные аллергены. Считается, что применение LEX и других пищевых ингредиентов вносит значительный вклад в облегчение аллергических симптомов и улучшение качества жизни пациентов [21]. Кроме того, использование пищевых ингредиентов может быть полезным в качестве фундаментального решения проблем побочных эффектов, вызванных длительным приёмом противоаллергических и противовоспалительных препаратов, которые часто используются при лечении аллергических заболеваний, а также проблем, связанных с тем, что они являются лишь симптоматическим лечением.

Данное исследование было пилотным и проводилось в небольшом масштабе из-за длительного периода наблюдения и большого количества случаев отсева, что затрудняло поиск подходящих кандидатов. Комбинированный эффект LEX и СЛИТ считается эффективным, однако в будущем необходимо увеличить количество кандидатов, чтобы определить статистически значимые различия. На основании результатов данного исследования мы хотели бы увеличить количество участников и продолжить исследование, уточнив будущие проблемы и методы исследования.

Выводы

В данном исследовании изучалась эффективность LEX в лечении поллиноза, вызываемого пылью кедр. Мы также проанализировали, может ли комбинированное применение СЛИТ и LEX обеспечить скорейшее наступление терапевтического эффекта при лечении поллиноза, вызываемого пылью кедр. Мы также проанализировали, может ли LEX быть эффективным в качестве терапии второй линии для пациентов с неадекватным ответом на лечение.

Оценка тяжести заболевания и уровни неспецифических IgE-антител существенно не различались между тремя группами, а оценка качества жизни значительно снизилась между первым и третьим годами лечения в группе L. В группе L уровень специфических IgE-антител к пыльце кедр, значительно снизился на второй и третий год лечения. На основании показателей тяжести и качества жизни ожидалось, что группам S и SL потребуется три года лечения для достижения эффекта, в то время как группа L продемонстрировала тенденцию к улучшению показателей качества жизни и уровней специфических IgE-антител к пыльце кедр с первого года лечения, что позволяет предположить, что можно ожидать раннего наступления терапевтического эффекта от LEX, хотя эффективность LEX не ясна.

Поскольку ожидается, что эффект от LEX наступит на ранней стадии, его можно использовать в качестве терапии второй линии для снижения частоты неэффективных случаев за счёт приёма LEX на ранней стадии лечения. Имеется мало данных об иммуномодулирующем действии постбиотических компонентов на людей, и в распоряжении авторов нет исследований, в которых оценивалась бы комбинированная терапия СЛИТ и LEX. Данное исследование представлено здесь в качестве потенциального источника фактических данных.

Дополнительная информация

Раскрытие информации

Участники исследования: все участники данного исследования дали своё согласие или отказались от него. Комитет по этическим вопросам некоммерческой корпорации «Рекс Лабс» выдал разрешение 002. **Подопытные животные:** все авторы подтвердили, что в данном исследовании не использовались животные в качестве объектов исследования или ткани. **Конфликты интересов:** В соответствии с единой формой раскрытия информации ICMJE все авторы заявляют следующее: **Информация об оплате/услугах:** все авторы заявили, что не получали никакой финансовой поддержки от какой-либо организации для представленной работы. **Финансовые отношения:** все авторы заявили, что в настоящее время и в течение предыдущих трёх лет не имели финансовых отношений с какими-либо организациями, которые могли бы быть заинтересованы в представленной работе. **Другие отношения:** все авторы заявили об отсутствии каких-либо других отношений или видов деятельности, которые могли бы повлиять на представленную работу.

Благодарность

Мы хотели бы поблагодарить академию «Энаго» (Enago) (www.enago.jp) за рецензию на английском языке.

Список использованных источников

1. Матубара А., Сакашита М., Гото Я. и соавт.: [Национальное эпидемиологическое исследование аллергического ринита 2019 г. (1998 г., по сравнению с 2008 г.): предварительный отчёт — отоларингологи и члены их семей]. Японский журнал отоларингологии. 2020, 123:485-90. [10.3950/jibiinkoka.123.485](https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.123.485)
2. Хан Д.Х., Ри К.С.: Сублингвальная иммунотерапия при аллергическом рините. Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по аллергии. 2011, 1:123-9. [10.5415/apallergy.2011.1.3.123](https://doi.org/10.5415/apallergy.2011.1.3.123)
3. Сакурай Д., Ишии Х., Шимакура А., Ватанабэ Д., Йонага Т., Мацуока Т.: Сублингвальная иммунотерапия при поллинозе, вызываемом пылью японского кедра: современный клинический и исследовательский статус. Патогены. 2022, 11:[10.3390/pathogens11111313](https://doi.org/10.3390/pathogens11111313)
4. Масуяма К., Мацуока Т., Камидзё А.: Текущее состояние сублингвальной иммунотерапии при аллергическом рините в Японии. Международный журнал по аллергологии, ноябрь 2018, 67:320-5. [10.1016/j.alit.2018.04.011](https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.04.011)
5. Сасихара Н.: [Исследования иммуномодулирующего действия молочнокислых бактерий]. Журнал «Энтеробактерии». 2013, 27:197-202. [10.11209/jim.27.197](https://doi.org/10.11209/jim.27.197)
6. Бенно Й.: [Пробиотики и их клинические аспекты]. Японское сообщество внутренней медицины. 2015, 104:86-92. [10.2169/naika.104.86](https://doi.org/10.2169/naika.104.86)
7. Маэхата Х., Мурата М.: [Иммуностимулирующая активность лактобактерий параказеи МСС1849 и применение в пищевых продуктах]. Международный журнал «Молочная наука» 2019, 68:180-7. [10.11465/milk.68.180](https://doi.org/10.11465/milk.68.180)
8. Митсуока Т.: [История и эволюция пробиотиков]. Японский журнал о молочнокислых бактериях. 2011, 22:26-37. [10.4109/jslab.22.26](https://doi.org/10.4109/jslab.22.26)
9. Агилар-Тоалаар Дж. Э., Гарсия-Варела Р., Гарсиак Х. С. и соавт.: Постбиотики: развивающийся термин в области функциональных продуктов питания. Тенденции в области пищевой науки и технологий. 2018, 75:105-14. [10.1016/j.tifs.2018.03.009](https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.03.009)
10. Фукуи М., Фуджино Т., Цуцуи К. и соавт.: Противоопухолевое действие смеси нескольких молочнокислых бактерий на канцерогенез толстой кишки у мышей, вызванный 1,2-диметилгидразином. Онкологические отчёты. 2001, 8:1073-8. [10.3892/or.8.5.1073](https://doi.org/10.3892/or.8.5.1073)
11. Такахаши С., Кавамура Т., Канда Я. и соавт.: Активация лактобактериями CD1d-независимых NK1.1-клеток + Т-клеток в толстом кишечнике. Письма

- по иммунологии. 2006, 102:74-8. [10.1016/j.imlet.2005.07.003](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2005.07.003)
12. Одашро К., Хукада М., Сайто К. и соавт.: [Влияние экстракта лактобактерий (ферментированного соевого экстракта лактобактерий) на пациентов с колоректальными полипами: пилотное двойное слепое сравнительное исследование]. Японское сообщество пищевой науки и технологий. 2014, 25:20-5. [10.2740/jisdh.25.20](https://doi.org/10.2740/jisdh.25.20)
13. Фукучи М., Ясутакэ Т., Мацумото М. и соавт.: Влияние экстракта соевого молока (LEX), ферментированного молочнокислыми бактериями, на уровень 3-индоксилсульфата в моче у здоровых взрослых японских женщин: открытое пилотное исследование. Питание и диетические добавки 2020, 12:301-9. [10.2147/NDS.S281180](https://doi.org/10.2147/NDS.S281180)
14. Кавасима К., Кikumори К., Тамаширо А. и соавт.: Оценка качества жизни пациентов с круглогодичным аллергическим ринитом (сравнение JRQLQ и RQLQJ). Журнал «Ринология». 2013, 52:499-505. [10.7248/jjrhi.52.499](https://doi.org/10.7248/jjrhi.52.499)
15. Юта К.: [Аллерген-специфическая иммунотерапия, сублингвальная иммунотерапия при поллинозе, вызываемом пыльцой кедр]. Журнал «Ринология». 2018, 57:94-8. [10.7248/jjrhi.57.94](https://doi.org/10.7248/jjrhi.57.94)
16. Окамото Я.: [Перспективы сублингвальной иммунотерапии при аллергическом рините]. Японский журнал отоларингологии. 2019, 122:1381-5. [10.3950/jibiinkoka.122.1381](https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.122.1381)
17. Сакашита М., Макино Т., Фуджиэда С. и соавт.: [Биомаркеры, коррелирующие с эффективностью лечения аллергического ринита]. Аллергия. 2014, 63:767-74.
18. Канри Я.: [Влияние потребления пищи, содержащей ацидофильных лактобактерий L-92, на пациентов с симптоматическим поллинозом]. Журнал «Функциональные продукты питания» 2019, 15:42-7.
19. Мацуока Т., Шамджи М.Х., Дарем С.Р.: Аллерген-специфическая иммунотерапия и толерантность. Международный журнал по аллергологии. 2013, 62:403-13. [10.2332/allergolint.13-RAI-0650](https://doi.org/10.2332/allergolint.13-RAI-0650)
20. Ихара Ф., Сакурай Д., Окамото Й.: [Анализ субпопуляций клеток Th2 у пациентов с аллергическим ринитом, вызванным пылевыми клещами, после сублингвальной иммунотерапии]. Японский журнал фармакологии. 2019, 154:12-6. [10.1254/fpj.154.12](https://doi.org/10.1254/fpj.154.12)
21. Ян Г., Лю Ц.К., Ян П.К.: Лечение аллергического ринита пробиотиками: альтернативный подход. Североамериканский журнал медицины и науки. 2013, 5:465-8. [10.4103/1947-2714.117299](https://doi.org/10.4103/1947-2714.117299)