

Сублингвальный и пероральный методы специфической иммунотерапии при аллергических заболеваниях

Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

Sublingual and oral methods of allergen-specific immunotherapy of allergic diseases

L.R. Vykhristsenko

Vitebsk Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Проанализирована эффективность сублингвальной и пероральной аллерген-специфической иммунотерапии - специфической аллерговакцинации (САВ) и пути ее повышения. Представлены результаты собственного сравнительного исследования клинико-иммунологической эффективности и безопасности пероральной и подкожной САВ больных с atopической бронхиальной астмой (БА).

Ключевые слова

Аллергические заболевания, мукозальная аллерговакцинация

Специфическая аллерговакцинация (САВ) является наиболее эффективным патогенетическим методом лечения и профилактики IgE-зависимых аллергических заболеваний [1]. Ее высокая эффективность доказана при лечении бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР), поллиноза, инсектной аллергии, сочетании БА и АР с atopическим дерматитом. Чаще других используется парентеральный метод аллерговакцинации, однако при его проведении требуется длительный промежуток времени до достижения поддерживающей высокой дозы аллергена, в течение которого сохраняются симптомы аллергического заболевания. Кроме того, при парентеральной САВ возможно развитие нежелательных системных побочных реакций, иногда - тяжелых, число которых осо-

Summary

We have analysed the ways of increasing sublingual and oral allergen-specific immunotherapy - specific allergovaccination (SAV) efficacy. We present the results of our own comparative research of clinicoimmunologic efficacy and safety of oral and subcutaneous SAV of patients with atopical bronchial asthma (BA).

Key words

Allergic diseases, mucosal allergovaccination

бенно увеличивается при использовании ускоренных курсов введения аллерговакцин.

Наиболее удобными и безопасными для пациента признаны мукозальные методы введения аллергена - сублингвальный и пероральный. Сублингвальный метод предусматривает удерживание аллергена под языком в течение 1-2 минут с последующим проглатыванием или удалением. При пероральной САВ аллерген в каплях, капсулах или таблетках немедленно проглатывается. Некоторые авторы выделяют также орофарингеальный метод, при котором таблетированные аллерговакцины удерживают за щекой до полного рассасывания. Сублингвальный и пероральный методы введения аллергенов стали применяться одними из самых первых и используются более 100 лет. По данным отечественных и зарубежных исследова-

ний, проведенных в последние годы, эффективность энтеральных методов САВ составляет от 55 до 95%. Существенные различия эффективности связаны с отсутствием единых критериев оценки эффективности и безопасности лечения, информации о применяемых дозах и формах аллергенов, часто неконтролируемым характером исследований.

В данной статье представлены исследования, посвященные изучению механизмов действия и эффективности сублингвального и перорального методов САВ, а также результаты собственных клинических испытаний.

Сублингвальная САВ

Механизм действия

До настоящего времени признается недостаточная изученность механизма мукозальной САВ. Благодаря длительному контакту аллергена с лимфоидными образованиями мукозальной системы при сублингвальной САВ происходит максимальная стимуляция продукции IgG- и IgA-антител, секреторного IgA. Во многих работах [2, 3, 4] показано повышение продукции IgG1- и IgG4-антител, секреторных IgA-антител, которые, предположительно, являются блокирующими антителами, а также снижение уровня IgE-антител, причем выявленные изменения иммунологических показателей коррелировали с уменьшением симптомов астмы или ринита. Наблюдали также увеличение IgA-антител и IgG4-антител, совпадающее с увеличением продукции трансформирующего ростового фактора бета (ТФР-бета) и интерлейкина-10 (ИЛ-10), которым принадлежит ведущая роль в подавлении аллергического ответа [5]. В процессе САВ возможно образование анти-IgE-антител, представляющих собой, вероятно, IgG-антитела. Имеются сообщения о снижении уровня IgE-антител только через несколько лет после повторных курсов САВ, отсутствии динамики IgE-антител в процессе лечения или повышении уровня специфического IgE через 12 и 24 месяца лечения при отсутствии динамических изменений уровня специфического IgG4 [4, 6, 7]. Подтверждена важная роль в механизме мукозальной САВ секреторных IgA-антител (sIgA-антител) и sIgM-антител, при этом стойкой корреляции между их уровнями и степенью эффективности сублингвальной иммунотерапии не выявляется [3, 4].

В механизме сублингвальной САВ подчеркивается важная роль регуляторных Т-клеток -

Т-хелперов 3-го типа (Th3), которые продуцируют ИЛ-10 и ТФР-бета и оказывают супрессивный эффект как на Th1-, так и на Th2-клеточный ответ [2]. Снижение общего IgE и IgE-антител и увеличение синтеза IgG-антител происходит под действием ИЛ-10, увеличение продукции IgA-антител – под действием ТФР-бета.

После сублингвальной САВ показано снижение уровня ИЛ-13 [8], угнетение экспрессии молекул адгезии на назальном и конъюнктивальном эпителии и клеток аллергического воспаления [2, 9].

В нескольких исследованиях показано, что сублингвальная САВ приводит к снижению кожной чувствительности к аллергену, назальной и бронхиальной гиперреактивности [8], другие исследователи таких изменений не наблюдали [10].

Обнаружено снижение инфильтрации слизистой носа нейтрофилами, эозинофилами и тучными клетками, снижение экспрессии интрацеллюлярных молекул адгезии, в частности, ICAM-1 [2, 9], снижение уровня эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови [10] и в слюне [11], а также отсутствие изменения уровня назальной триптазы после назального провокационного теста с аллергеном клещей домашней пыли [11].

Эффективность сублингвальной САВ

Из всех известных мукозальных методов (интраназальный, конъюнктивальный, ингаляционный, сублингвальный, пероральный) сублингвальная САВ применяется наиболее часто. Ее клиническая эффективность и безопасность считаются в настоящее время доказанными. В официальных документах, в том числе в документе WHO (World Health Organisation) признается, что сублингвальная САВ является достойной альтернативой подкожному введению аллергена, как у взрослых, так и у детей, и применяется в случае несогласия пациента на подкожную САВ [1, 12, 13]. В странах Европы сублингвальная высокодозовая САВ применяется достаточно широко, тогда как в США до сих пор остается спорным вопрос о ее назначении.

Сублингвальная САВ применялась, в основном, при сезонном и персистирующем АР. Wilson DR, 2005 [6] проведен метаанализ эффективности и безопасности сублингвальной САВ при АР. Сообщается о результатах 22 исследований на 979 пациентах, из них 5 проведено у детей. Для лечения использовали аллергены пыльцы, домашней пыли, шерсти кошки. Большинство исследований подтвердили значитель-

ное уменьшение клинических симптомов АР и потребности в лекарственных препаратах в сравнении с плацебо. Реже сублингвальная САВ применялась при БА, особенно у детей. Указывается на возрастающую эффективность лечения при легком течении заболеваний, а также при проведении длительных курсов САВ [8].

Нельзя считать рекомендации ВОЗ [1] однозначными о нецелесообразности проведения САВ при атопическом дерматите. Так, в обзоре Mastrandrea, 2004 [14]. показаны положительные результаты сублингвальной САВ у пациентов с атопическим дерматитом. Из проведенных 8 исследований 2 были плацебо-контролируемые, 5 – неконтролируемых. В 1-м контролируемом исследовании получен положительный результат, во втором, при применении низких доз аллергенов – сомнительный. В 5 неконтролируемых наблюдениях наблюдались положительные результаты, в одном (применялась пероральная САВ) – отрицательный.

Имеется мало сведений об отдаленных результатах сублингвальной САВ. Di Rienzo и соавт. 2003 [15] отмечали эффект сублингвальной САВ у детей с БА и АР, вызванных клещами домашней пыли, в течение 4-5 лет. Указывается на превентивный эффект иммунотерапии в отношении расширения спектра сенсибилизирующих аллергенов [15, 16]. По данным 4-х исследований после сублингвальной САВ снижается риск развития астмы [16, 17, 18, 19]. Сообщается о 3-х летнем изучении эффективности сублингвальной САВ у детей с АР. Показано предотвращение развития БА у 83%, получавших САВ, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 59% [16].

Недостаточно изучено влияние курсовой дозы аллергена на эффективность сублингвальной САВ. Полагают, что доза аллергена должна быть в 50–100 раз выше, чем при подкожной САВ [12]. Изучено влияние дозы аллерговакцины в 100 и 300 раз выше подкожной на эффективность лечения сезонного АР у детей [20]. Выявлено, что симптомы АР уменьшились больше в группе, получающей высокие дозы аллерговакцин, в обеих группах отмечена одинаковая частота побочных эффектов при проведении САВ. У всех пациентов отмечено снижение IgE и увеличение IgG4 в сыворотке крови, однако только в группе, получавшей более высокую дозу аллергена, в сезон поллинозиса отмечено снижение IgE в назальном секрете, при этом содержание IgG4 не возрастало. По мнению авторов, эти изменения подтверждают бо-

лее выраженное влияние высокодозовой сублингвальной САВ на мукозальный иммунитет.

Доза сублингвальной аллерговакцины может быть снижена при использовании адъювантов, таких как, кальция фосфат, алюминия гидроксид, или биологических адъювантов [2]. Активное взаимодействие адъюванта с рецепторным аппаратом клеток Лангерганса слизистых оболочек способствует презентации аллергена Т-лимфоцитам. Ответ регуляторных Т-клеток (Tr) инициируется посредством взаимодействия адъюванта с поверхностными рецепторами клетки, в частности, с ICOS (inducible T-cell co-stimulator- индуцибельный Т-клеточный костимулятор), CD46 (мембранный кофакторный белок - MCP, gp 45-70) или специфическим Toll-like рецептором [12]. Имеются работы, подтверждающие возможность формирования низкодозовой энтеральной толерантности у животных [2, 21] и у человека [22, 23].

В нескольких клинических исследованиях проведена сравнительная оценка сублингвальной и подкожной САВ, получены противоречивые результаты. Одни исследователи считают, что при лечении атопических заболеваний результаты сублингвальной САВ несколько хуже, чем при подкожной САВ [24], другие полагают, что сублингвальная САВ и подкожная САВ одинаково эффективны [25].

Безопасность сублингвальной САВ

Всеми исследователями признается высокая безопасность сублингвальной САВ, значительно превышающая таковую при подкожной САВ [1, 12]. В обзоре Passalacqua, 2007 [26] сообщается, что за 20 лет применения сублингвальной САВ проведено 30 контролируемых испытаний у детей и взрослых. При этом у 20 % пациентов (1 на 1000 доз аллергена) отмечались легкие реакции – зуд, отек слизистой оболочки полости рта, гастроинтестинальные жалобы, которые корректировались снижением дозы аллергена. Системные реакции в виде приступа удушья, крапивницы или ангионевротического отека развивались редко, частота их возникновения не различалась с группой плацебо.

Пероральная САВ

Изучение механизма действия в эксперименте

Механизм действия пероральной САВ менее изучен в сравнении с парентеральными и другими мукозальными методами. После перорального приема аллергена, также как после под-

кожной САВ наблюдаются изменения гуморального и клеточного аллерген-специфического ответа, а также включаются неиммунологические механизмы толерантности.

В экспериментальной модели астмы у мышей пероральный прием аллергена приводил к снижению IgE-антител, продукции цитокинов Th2-клетками, T-клеточной пролиферации и инфильтрации эффекторными клетками ткани легких, уменьшению бронхиальной гиперреактивности [27]. Описанные иммунологические изменения были выражены только при легком течении астмы.

Отмечено повышение уровня sIgA-антител в экскрементах мышей после пероральной САВ, а также увеличение в пейеровых бляшках животных числа клеток, продуцирующих специфические IgA-антитела [28].

В нескольких экспериментальных работах показана возможность индукции пероральной толерантности низкими дозами аллерговакцин. Так, у мышей, сенсibilизированных к аллергену клеща домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, пероральное его назначение в низкой дозе привело к существенному снижению общего сывороточного IgE и уровней IgG1-, IgG2a и IgG2b-антител, тогда как высокие дозы аллергена увеличивали уровень IgG1-антител [29]. Кроме того, отмечено уменьшение IL-4-секретирующих клеток, специфических IgE- и IgG1-позитивных плазматитов, то есть подавление Th2-зависимого ответа.

Для усиления иммуногенности низкодозовых пероральных аллерговакцин использовали различные адъюванты. У мышей с экспериментальной аллергией на березовую пыльцу пероральное кормление микрочастицами из поли-D, L-лактид-когликолевой кислоты (транспортная система для аллергена, состоящая из нетоксичных полимеров гликолевой и молочной кислот), которые были дополнительно обработаны агглютинином зародышей пшеницы, приводит к активному и длительному взаимодействию с M-клетками пейеровых бляшек. Использованные микрочастицы и агглютинин обладают выраженными адъювантными и адгезионными свойствами, что существенно усиливает иммунный ответ. У животных отмечено резкое повышение титра специфических IgG2a-антител и усиление синтеза интерферона гамма, IL-10 и IL-4 [30]. Аналогичные изменения иммунного ответа отмечены у сенсibilизированных мышей после приема микрочастиц из поли-D, L-лактид-когликолевой кислоты, нагруженных фосфолипазой A2 - главным антигеном яда пчел [31].

Rask C. и соавт. [21] использовали биоадгезин – нетоксическую B-субъединицу холерного токсина, комплексированную с овальбумином. Длительное назначение низких доз аллерговакцины сенсibilизированным мышам, привело к снижению уровня специфического IgE в сыворотке крови.

Известно, что микрофлора кишечника оказывает значительное влияние на формирование иммунитета. Антигены микроорганизмов, заселяющих кишечник, являются неспецифическими стимуляторами иммуногенеза, усиливают инфильтрацию ткани лимфоцитами и макрофагами, индуцируют продукцию ИЛ-12, который, в свою очередь, способствует дифференцировке Th0 в Th1 и подавлению синтеза IgE. Показано, что пероральный прием низких доз рекомбинантной лактобактерии, содержащей плазмидную ДНК, кодирующую основной аллерген клеща домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, привел к снижению у сенсibilизированных мышей уровня специфического IgE и специфической бронхиальной гиперреактивности, уменьшению инфильтрации тканей бронхов нейтрофилами и эозинофилами. В тоже время, отдельный прием рекомбинантного аллергена или лактобактерии не приводил к супрессии аллерген-индуцированного T-клеточного ответа [32]. Сделан вывод о возможности использования подобной методики при лечении респираторной аллергии у человека.

Активно изучаются в эксперименте эффективность и механизмы действия новых пероральных аллерговакцин – биодеградирующих капсул, содержащих аллергены, рекомбинантных и синтетических пептидов, а также аллергенов, конъюгированных с адъювантами или носителями [12]. Эффективность и безопасность некоторых из специальных препаратов пероральных аллерговакцин доказана в клинических испытаниях.

Клинические исследования пероральной САВ

В клинической практике пероральную САВ применяли зарубежные и отечественные авторы, однако работы эти немногочисленны. Имеются как положительные, так и отрицательные отзывы об эффективности метода. В таблице приведены результаты клинических испытаний пероральной САВ, большинство из которых были двойными слепыми плацебо-контролируемыми.

Пероральную САВ проводили аллергенами домашней пыли, клещей домашней пыли, пыльцы, грибов, шерсти кошки.

Таблица
Клинические испытания безопасности и эффективности пероральной алерговакцинации

Нозология	Автор, год	Результат САВ
Астма	Urbach E., Gottlieb P., 1946	положительный
	Horak F., 1987	положительный
	Malling H.J., 1993	положительный
	Jacobsen L., 1994	положительный
	Pacor ML, 1995	положительный
	Sharif S., 1995	положительный
	Suko M, 1995	положительный
	Балаболкин И.И., 1998	положительный
	Смолкин Ю.С., 1998	положительный
	Molina C.A, 2002	положительный
	Taudorf E., 1987*	положительный через 12 месяцев
	Oppenheimer J., 1994	ниже по сравнению с подкожной САВ
Поллиноз	Urbach E., Gottlieb P., 1946	положительный
	Shelly K., 1981	положительный
	Bjorksten, 1986	положительный
	Moller, 1986	положительный
	Передкова и соавт., 1986	положительный
	Михайлов Е.Л., 1987	положительный
	Malling H.J., 1993	положительный
	Jacobsen L., 1994	положительный
	Van Deusen, 1997	положительный
	Litwin A., 1997	положительный
	Ariano R, 1998	положительный
	Смолкин Ю.С., 1998	положительный
	Рахман Ю.А., 1998	положительный
	Терас, 2004	положительный
	Taudorf E., 1987*	положительный через 12 месяцев
	Giovane A.L., 1994	положительный через 12 месяцев
Mosbech H., 1987*	ниже по сравнению с подкожной САВ	
Cooper P.J., 1984	ниже по сравнению с подкожной САВ	
Taudorf E. et al., 1985	отрицательный	
Urbanek, 1990	отрицательный	
Пищевая аллергия	Patriarca G, 2003	положительный, сходный с элиминационной диетой
	Staden U, 2007	положительный, сходный с элиминационной диетой
	Buchanan AD, 2008	положительный
Атопический дерматит	Петрова С.Ю., 2000	положительный

*-Наблюдались побочные реакции при проведении алерговакцинации

Лекарственные формы препаратов пероральных аллерговакцин в большинстве испытаний представлены капсулами или таблетками с кишечнорастворимой оболочкой [23, 33, 34, 35], реже - каплями на водной основе [4, 36], глицериновыми аллергенами [37], акриловыми микрочастицами и аллергенами, помещенными в биодеградирующие микросферы [34, 38].

Применяли, как правило, высокие дозы пероральных аллергенов - в 5-20-100 раз выше, чем при подкожной САВ. Только в одном исследовании [23] применялись низкие дозы аллергенов трав - равные дозам при подкожном введении аллергена, при этом лечение было эффективным.

Положительные результаты пероральной САВ отмечены в 26 из 31 работ. Из них: 12 исследований проведено при поллинозе, 11 - при БА, 3 - при пищевой аллергии, 1 - при атопическом дерматите, 1 - при персистирующем АР. В качестве пероральных аллергенов чаще всего использовали аллергены пыльцы деревьев или трав, в 3-х исследованиях - аллерген клеща домашней пыли [39, 40, 41] в 3-х - пищевые аллергены [42, 43, 44], в 1-м исследовании - шерсть кошки [45]; в 1-м - аллерген альтернатории [46]. Указывается на целесообразность проведения пероральной САВ при легких формах течения атопических заболеваний, а также в детской практике [47], сообщается о значительном клиническом улучшении только после 12 месяцев аллерговакцинации [34, 39].

Меньшая эффективность перорального метода по сравнению с подкожной САВ отмечена в 5 исследованиях, когда лечение проводили пыльцевыми или эпидермальными аллергенами [34, 35, 45, 48, 49]. Более низкую эффективность пероральных пыльцевых аллерговакцин авторы связывали с их быстрым разрушением в ЖКТ и, соответственно, уменьшением степени всасывания [49].

Эффективность пероральной иммунотерапии грибковыми аллергенами, в частности, экстрактом альтернатории была изучена у 19 детей с БА в возрасте от 7 до 19 лет [46]. Результаты лечения сравнивали с симптоматической терапией, проведенной в контрольной группе у детей с БА. Нарастивание дозы аллергена проводили в течение 3-х месяцев, затем продолжали прием поддерживающих доз до 12 месяцев, в среднем курсовая доза аллергена составила 280000 PNU (protein nitrogen unit). В группе детей, получавших экстракт аллергена альтернатории перорально, наблюдалось значительное

уменьшение клинических симптомов БА, в контрольной группе изменения самочувствия пациентов были незначительными. После пероральной САВ отмечено снижение кожной сенсибилизации к аллергену и бронхиальной гиперреактивности - увеличился показатель PD₂₀, характеризующий пороговую дозу аллергена, способную вызывать снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) на 20%. Существенно возрос уровень IgG₄, тогда как динамики уровней общего и специфического IgE не наблюдалось в обеих группах. Иммунотерапия хорошо переносилась - частота побочных реакций составила 0,42 на 100 выполненных доз, реакции относились к легким или среднетяжелым.

Существует мнение, что проведение САВ пищевыми аллергенами нецелесообразно, поскольку у большинства пациентов достаточно эффективна элиминационная диета [1]. Однако аллергическая реакция на пищу может развиваться при случайном употреблении пищевого продукта, и потому в последние годы предприняты новые попытки пероральной САВ у больных с пищевой аллергией. Опубликованы результаты эффективности пероральной САВ у детей, получавших аллергены белка коровьего молока или куриного яйца [44]. Сообщается, что у 36% детей через 21 месяц была сформирована длительная толерантность к пищевым аллергенам, у 12% детей толерантность к аллергену сохранялась только при регулярном его приеме, у 16% результат был сомнительным. В группе сравнения (элиминационная диета) толерантность к пищевым аллергенам наблюдалась у 35% детей. В обеих группах отмечено снижение уровня специфического IgE. Авторы рекомендуют пероральную САВ использовать в качестве альтернативного метода при невозможности соблюдения элиминационной диеты.

В другом двойном-слепом плацебо-контролируемом испытании участвовало 7 пациентов с аллергией на куриное яйцо [42]. После 24 месяцев проведения пероральной САВ у всех испытуемых возросли уровни IgG-антител, уровни IgE-антител не изменились, у 2-х пациентов достигнута толерантность к аллергену. Имеется еще одно исследование, проведенное при пищевой аллергии, в котором принимали участие 59 больных [43]. Продемонстрирована клиническая эффективность пероральной САВ, отмечено значительное снижение уровня IgE-антител в сыворотке крови пациентов и повышение уровня IgG₄-антител через 18 месяцев после начала

САВ. У 51,1% больных во время лечения наблюдались легкие системные побочные эффекты.

Несколько работ посвящено изучению эффективности пероральной САВ при атопическом дерматите. Этот опыт ограничивается исследованием, проведенным Петровой С.Ю. и соавт. (2000 г.) [36]. Лечение проводили аллергеном клеща домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* или *Dermatophagoides farinae*. Клиническое улучшение наблюдалось у 65% больных, через год после лечения – у 79%, в группе сравнения (подкожная САВ) – у 53% и 61% соответственно. Отмечено повышение количества клеток CD4 и CD4/CD8, снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, снижению концентрации IgM и общего IgE в крови, отсутствие изменений уровня специфического IgE, а также выраженное уменьшение скарификационного теста с клещевым аллергеном с исходного 4 «+» до 1 «+» после пероральной САВ. В одном исследовании зарубежных авторов получен отрицательный результат пероральной аллерговакцинации у больных с атопическим дерматитом [14].

Таким образом, представленные исследования частично разъясняют механизмы пероральной САВ, однако, полученные результаты часто противоречивы. В ряде работ отмечено повышение IgG4-антител [42, 43, 46] и снижение IgE-антител [44], выявлена корреляция показателей с клинической эффективностью иммунотерапии. В других исследованиях было отмечено отсутствие динамики IgE-антител [23, 33, 36, 42, 46], или отсутствие корреляции возросшего уровня секреторных IgA-антител со степенью эффективности пероральной САВ [33, 46]. Показано снижение кожной сенсибилизации и специфической гиперреактивности бронхов после успешной САВ [33, 36, 41, 46], хотя другие авторы таких изменений не наблюдали [10, 23].

В реализации эффекта пероральной САВ принимают участие и неиммунологические механизмы, что продемонстрировано в работе Генералова И. И. [50]. Было показано повышение в процессе пероральной аллерговакцинации неспецифической абзимной активности иммуноглобулинов, предполагается возможность появления «аллергенспецифических» абзимов.

В собственном исследовании [33, 51] пероральная САВ проводилась разработанной нами новой пероральной аллерговакциной, представляющей собой комплекс бытовых аллергенов, конъюгированных с волокнистым носителем-сорбентом, не всасывающемся в желудочно-кишечном тракте. Суммарная курсовая доза пе-

роральной аллерговакцины составила при высокодозовой САВ - 83 450 PNU, низкодозовой - 500 PNU. Эффективность высокодозовой пероральной САВ изучалась у 50 пациентов БА, низкодозовой пероральной САВ – у 23 пациентов. Результаты лечения сравнивались с подкожной САВ (33 пациента, 7200 PNU) и плацебо (25 пациентов). САВ проводили в течение 12 месяцев.

Показано, что клиническая эффективность высокодозовой пероральной и подкожной САВ сопоставимы, низкодозовой - ниже. Так, отличные и хорошие результаты составили: при пероральной САВ – 48%, подкожной - 42,4%; удовлетворительные - 48% и 25,7%, неудовлетворительные - 10% и 18,2% соответственно. Отличные и хорошие результаты низкодозовой пероральной САВ отмечены у 47,8% пациентов, удовлетворительные у 30,5%, неудовлетворительные – у 21,7%.

Отмечено снижение специфической и неспецифической гиперреактивности бронхов, уровня IgE-антител, повышение уровня IgG4- и IgG2-антител у большинства пациентов без существенных различий между группами. Кожная сенсибилизация уменьшилась у 19,6% пролеченных пациентов, различий между группами не наблюдалось. Увеличение sIgA-антител отмечено после высокодозовой пероральной САВ.

Полученные результаты подтверждают угнетающее влияние пероральной САВ на специфическую и неспецифическую тканевую гиперчувствительность. Для окончательных выводов об эффективности низкодозовой пероральной САВ требуется ее дальнейшее изучение.

Безопасность пероральной САВ

В большинстве клинических испытаний отмечена высокая безопасность перорального метода САВ. В целом, побочные эффекты наблюдались у 3%-8% пациентов. В единичных случаях при использовании высоких доз пыльцы березы, трав наблюдались крапивница, вздутие живота, боль и/или диарея [34, 49]. Сообщается о появлении у детей с БА симптомов ринита и обострения сопутствующего атопического дерматита при приеме бактериальных или пылевых аллергенов [4]. Все описанные реакции относились к легким и не требовали отмены аллерговакцинации, купировались симптоматической терапией, исчезали после коррекции схемы приема аллергена.

В нашем исследовании [33, 51] как высокодозовая, так и низкодозовая пероральная САВ отличались высокой безопасностью – местные

реакции отсутствовали, число легких системных реакций составило 14% при использовании высокодозовой и 4,3% при низкодозовой САВ, тогда как при проведении подкожной САВ - 39,4% ($p < 0,05$).

Заключение

Специфическая аллерговакцинация способна изменить характер реагирования организма больного на причинно-значимый аллерген, тогда как современные фармакологические средства позволяют лишь «контролировать» астму, не влияя при этом на течение заболевания. В моделях на животных и в клинических испытаниях доказано, что сублингвальный и пероральный пути введения аллерговакцин приводят к формированию иммунологической толерантности. Важнейшим преимуществом этих методов САВ является их высокая безопасность, что делает возможным проведе-

ние ускоренных курсов аллерговакцинации. Эффективность САВ существенно возрастает по мере увеличения длительности иммунотерапии и потому приверженность пациента к лечению является значимым фактором для достижения успеха. С этой точки зрения энтеральный прием препаратов аллерговакцин является наиболее удобным и простым для пациента, его применение способствует сотрудничеству пациента и врача. Более широкое использование получила сублингвальная САВ, механизмы и клиническая эффективность которой изучены лучше по сравнению с пероральным методом. Дальнейшее изучение механизма действия энтеральной САВ, разработка рентабельных аллерговакцин, определение оптимальных схем лечения и критериев отбора пациентов для назначения этих методов иммунотерапии представляются чрезвычайно важными для увеличения ее эффективности.

Литература

1. Bousquet J., Lockey R., Mailing H.J. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A World Health Organization Position Paper. *Allergy Clin Immunol.* 1998, v. 102: p. 558-562
2. Moingeon P., Batard T., Fadel R., Frati F. et al. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2006, v. 61, № 2: p.151-165
3. Sabbah A. Apropos of sublingual specific immunotherapy. *Allergy. Immunol.* 1998, v.30, № 4: p. 97-98
4. Балаболкин И.И., Кувшинова Е.Д., Ксензова Л.Д. и др. Эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии детей, страдающих поллинозами. *Аллергология и иммунология.* 2001, т. 2, № 1: с. 171-174
5. Jutel M., Akdis M., Budak F., Aebischer-Casaulta C. et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur. J. Immunol.* 2003, v. 33: p.1205-1214
6. Wilson D.R, Torres L.I, Durham S.R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2005, v. 60: p. 4-12
7. Bahceciler N.N., Arican C., Taylor A. et al. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2005, v. 136: p. 287-294
8. Tonnel A.B., Scherpereel A., Douay B., Mellin B. et al. Allergic rhinitis due to house dust mites: Evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2004, v. 5: p. 491-497
9. Passalacqua G., Albano M., Riccio A. et al. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to Parietaria species: A double-blind, placebo-controlled trial. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1999, v.104, № 5: p. 964-968
10. Gozalo F., Marthin S., Rico P. et al. Clinical efficacy and tolerance of two year Lolium perenne sublingual immunotherapy. *Allergol. Immunopathol.* 1997, v.25, № 5: p. 219-227
11. Marcucci F., Sensi L., Frati F., Bernardini R. et al. Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. *Allergy.* 2003, v. 58, № 7: p. 657-662
12. Bousquet J., Van Cauwenberge P. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001, v. 108 (5 suppl): p. 146-150
13. Горячкина Л.А., Астафьева Н.Г. Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний. - М.: Медланд-Системз, 1998: 32 с.
14. Mastrandrea F. The potential role of allergen-specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. *Am J. Clin. Dermatol.* 2004, v. 5, № 5: p. 281-294
15. Di Rienzo V., Marcucci F., Puccinelli P., Parmiani S. et al. Longlasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin. Exp. Allergy.* 2003, v. 33: p. 206-210
16. Novembre E., Galli E., Landi F., Caffarelli C. et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, v.114, № 4: p. 851-857
17. Andre C., Perrin-Fayolle M., Grosbude M., Couturier P. et al. A double-blind placebo-controlled evaluation of SLIT with a standardized ragweed extract in patients with seasonal rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003, v. 131: p. 111-118
18. Bowen T., Greenbaum J., Charbonneau Y., Hebert J. et al. Canadian trial of sublingual swallow immunotherapy for ragweed rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004, v. 93: p. 425-430
19. Moller C., Dreborg S., Ferdousi HA, Halken S. et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin. Immunol.* 2002, v. 109: p. 251-256

20. Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Incorvaia C. et al. Dose dependence of immunological response to sublingual Immunotherapy. *Allergy*. 2005, v. 60: p. 952-956
21. Rask C., Holmgren J., Fredriksson M., Lindblad M. et al. Prolonged oral treatment with low doses of allergen conjugated to cholera toxin B subunit suppresses immunoglobulin E antibody responses in sensitized mice. *Clin. Exp. Allergy*. 2000, v.30, № 7: p. 1024-1032
22. Scadding G.K., Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin. Allergy*. 1986, v. 16: p. 483-491
23. TePas E.C., Hoyte E.G., McIntire J.J., Umetsu D.T. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals. *Ann Allergy. Asthma Immunol*. 2004, v.92, № 1: p. 1-2
24. Wessner D., Rakoski J., Ring J. Efficacy of sublingual immunotherapy in grass pollen allergy. *Chem. Immunol. Allergy*. 2003, v. 82, p: 53-61
25. Khinschi M.S., Poulsen L.K., Carat F, Andre C. et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebocontrolled, double-blind, double-dummy study. *Allergy*. 2004, v. 59: p.45-53
26. Passalacqua G., Guerra L., Compalati E., Canonica G.W. The safety of allergen specific sublingual immunotherapy. *Curr. Drug Saf*. 2007, v.2, № 2: p.117-123
27. Chung Y., Cho J., Chang Y.S., Cho S.H. et al. Preventive and therapeutic effects of oral tolerance in a murine model of asthma. *Immunobiology*. 2002, v.206, № 4: p. 408-423
28. Frossard C.P., Hauser C., Eigenmann P.A. Antigen-specific secretory IgA antibodies in the gut are decreased in a mouse model of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004, 114(2): p. 377-382
29. Sato M.N., Carvalho A.F., Silva A.O., Macle M.J. et al. Low dose of orally administered antigen down-regulates the T helper type 2-response in a murine model of dust mite hypersensitivity. *Immunology*. 1998, v. 3: p. 338-344
30. Roth-Walter F., Scholl I., Untermayr E., Ellinger A. et al. Functionalisation of allergen-loaded microspheres with wheat germ agglutinin for targeting enterocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004, v. 315: p. 281-287
31. Jilek S., Walter E., Merkle H.P., Cortesy B. Modulation of allergic responses in mice by using biodegradable poly(lactide-co-glycolide) microspheres. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004, v.114, №4: p. 943-950
32. Charng Y.C., Lin C.C., Hsu C.H. Inhibition of allergen-induced airway inflammation and hyperreactivity by recombinant lactic-acid bacteria. *Vaccine*. 2006, vol. 24, №33-34: p. 5931-5936
33. Выхристенко Л.Р., Новиков П.Д., Янченко В.В. Связь клинической эффективности различных способов специфической алерговакцинации больных бронхиальной астмой с уровнем антител к аллергену домашней пыли. *Иммунология, алергология, инфектология*. 2001, №1: с. 69-78
34. Taudorf E., Laursen L.C., Lanner A. et al. Oral immunotherapy in birch pollen hayfever. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1987, v. 80: p. 153-161
35. Urbanek R., Burgelin K.H., Kahle S., Kuhn W. et al. Oral immunotherapy with grass pollen in enterosoluble capsules. A prospective study of the clinical and immunological response. *Eur. J. Pediatr*. 1990, v.149: p. 545-550
36. Петрова С.Ю. Методы комплексного лечения атопического дерматита, вызванного клещевыми аллергенами, с использованием иммунотерапии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2001: 24 с.
37. Смолкин Ю.С., Ветров В.П., Страхова М.С. Иммунотерапия при атопических заболеваниях у детей. *Российский медицинский журнал*. 1998, № 6: с. 50-54
38. Sharif S., Wheeler A.W., O'Hagan D.T. Biodegradable microparticles as a delivery system for the allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus* (house dust mite). Preparation and characterisation of microparticles. *Int. J. Pharm*. 1995, v. 119: p. 239-243
39. Giovane A.L., Bardare M., Passalacqua G. et al. A three year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to *Dermatophagoides*: evidence of safety and efficacy in pediatric patients. *Clin. Exp. Allergy*. 1994, v.24: p. 53-59
40. Pacor M.L., Biasi D., Carletto A., Lunardi C. Effectiveness of oral immunotherapy in bronchial asthma caused by *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Recenti Prog. Med*. 1995, v.86, № 12: p. 489-491
41. Suko M., Mori A., Ito K., Okudaira H. Oral immunotherapy may induce T cell anergy. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 1995, v.107, (suppl.1-3): p. 278-281
42. Buchanan A.D., Green T.D., Jones S.M., Scurlock A.M. et al. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J. Allergy Clin Immunol*. 2008, v.121, № 1: p. 270-271
43. Patriarca G., Nucera E., Roncallo C., Pollastrini E. et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2003, v.17, № 3: p.459-465
44. Staden U., Rolinck-Werninghaus C., Brewe F., Wahn U. et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*. 2007, v.62, № 11: p.1261-1269
45. Openheimer J., Areson J.G., Nelson H.S. Safety and efficacy of oral immunotherapy with standartized cat extract. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1994, v. 93: p. 61-67
46. Molina C.A., Pasadas G.F, Munoz D. JC, Aguilar M.C et al. Immunotherapy with an oral *Alternaria* extract in childhood asthma. Clinical safety and efficacy and effects on in vivo and in vitro parameters. *Allergol. Immunopathol*. 2002, v.30, № 6: p. 319-330
47. Ulrich N., Bodo N., Harald R. Orall und sublinguale hyposensibilisierung bei allergischen Atemwegserkrankungen. *Pneumol. Immunol. Charite* 1998, v.95, № 36: p. 1713-1716
48. Cooper P.J., Darbyshire J., Nunn A.J., Warner J.O. A controlled trial of oral hyposensitization in pollen asthma and rhinitis in children. *Clin. Allergy*. 1984, v.14: p. 541-550
49. Mosbech H., Dreborg S., Madsen F. et al. High dose grass pollen tablets used for hyposensitization in hay fever patients. A one-year double blind placebo-controlled study. *Allergy*. 1987, v. 42: p. 451-455
50. Генералов И.И., Новиков Д.К. Изменение амидазной активности препаратов IgG у больных бронхиальной астмой до и после специфической иммунотерапии. *Имунопатология, алергология, инфектология*. 1999: №. 1, с. 57-60
51. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р. Современные методы специфической иммунотерапии алергических заболеваний. *Алергология и иммунология*. 2003, т. 4, № 2: с. 37-50

Статья поступила 5.12.2008 г.