

Л.Р. ВЫХРИСТЕНКО,
Д.К. НОВИКОВ, Т.С. КОЛОСОВА
Витебский государственный
медицинский университет,
Беларусь

УДК 616-056.43:615.371

ПЕРОРАЛЬНАЯ СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АЛЛЕРГОВАКЦИНАЦИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Представлены современные данные использования методов пероральной специфической аллерговакцинации при atopических заболеваниях. Описаны основные механизмы достижения иммуноtolерантности при этом виде терапии. Авторы сообщают об эффективности и безопасности метода пероральной аллерговакцинации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *атопические заболевания, специфическая аллерговакцинация.*

ORAL SPECIFIC ALLERGOVACCINATION IN ATOPIC DISEASES

L.R. VYKHRISTSENKA, D.K. NOVICOV, T.S. KOLOSOVA
Vitebsk Medical University

Modern data on specific oral allergovaccination in atopical diseases are presented here. Main mechanisms for attaining immune tolerance in such kind of therapy are described. The results of the literature analysis and their own clinical findings enable the authors to consider this method to be rather effective and safe.

KEY WORDS: *atopic diseases, specific allergovaccination.*

В последние десятилетия отмечается повсеместный рост аллергических заболеваний и прежде всего бронхиальной астмы (БА) [30]. Специальные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространенность БА в разных странах составляет не менее чем 8-10% среди взрослого населения и 10-15% - среди детей, а аллергического ринита - превышает 20%. В Беларуси официально регистрируются в основном среднетяжелые и тяжелые формы БА: 0,5 на 100 тыс. населения [4]. Однако оценка по обращаемости занижает распространенность БА в 5-10 раз [19]. Считается, что аллергены ответственны за 60-85% БА у взрослых и 90% случаев астмы у детей [20, 30, 46].

По данным эпидемиологических исследований atopические (IgE-зависимые) заболевания встречаются у 40-45% населения, причем количество больных во всем мире каждые десять лет удваивается [9].

Значительные успехи, достигнутые в фармакотерапии аллергических заболеваний в последние десятиле-

тия, позволяют довольно надежно контролировать клиническое состояние больных на протяжении многих лет. Однако фармакотерапия не позволяет ни излечить больного полностью, ни предупредить переход заболевания в более тяжелые формы.

Наиболее эффективным методом лечения atopических заболеваний является специфическая иммунотерапия аллергенами – аллерговакцинация (САВ) [72]. САВ - единственный метод лечения, способный остановить формирование более тяжелых форм заболевания на фоне снижения потребления антиаллергических фармакологических препаратов, сохранить эффект ремиссии в течение длительного времени после прекращения лечения, а также предотвратить расширение спектра аллергенов к которым может развиваться сенсibilизация. Этот метод, как известно, основан на введении в организм больного возрастающих доз аллергена, к которому установлена повышенная чувствительность, что приводит к уменьше-

нию или полному исчезновению клинических симптомов.

В последнее десятилетие получено строго научное подтверждение эффективности специфической аллерговакцинации благодаря рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованиям, выполненным со стандартизированными аллергенами [8, 72].

Эффективность САВ различными причинно-значимыми аллергенами подтверждается как при парентеральном [55], так и при местном способах введения аллергена в организм [31, 33, 48, 52, 61]. Среди инъекционных способов введения аллергена различают подкожный, внутрикожный и скарификационный (метод кожных квадратов). Наиболее популярен классический способ подкожного введения водно-солевого экстракта аллергена постепенно возрастающими дозами. Негативным обстоятельством при использовании этого метода является получение больным на протяжении ряда месяцев нескольких десятков инъекций, что не исключает возможности возникновения побочных системных реакций и нестойкого эффекта лечения.

Модификация САВ направлена на апробацию более коротких и менее трудоемких схем, позволяющих увеличить эффективность и безопасность лечения. Преимуществом местной (энтеральной, интраназальной, ингаляционной) аллерговакцинации является высокая эффективность, малое количество побочных реакций, безболезненность.

Для лечения аллергических заболеваний респираторного тракта с успехом используется комбинированный метод САВ, сочетающий положительные стороны инъекционного и местного (ингаляционного) способов введения аллергена [11]. В этом случае начальную дозу вдыхаемого аллергена определяют с помощью аллергометрического титрования, выполненного на слизистых бронхов. Лечение начинают с ингаляции субпороговой дозы аллергена, присоединяя ее к подкожному введению и доводят обе дозы до максимально высокой концентрации.

Воздействие на общую систему иммунитета путем энтерального введения аллергена (сублингвально, орофарингиально или перорально) применяется достаточно давно [66, 73], однако изучению эффективности и безопасности метода посвящено относительно небольшое количество исследований, при этом сведения часто противоречивы.

Мы попытались обобщить опыт исследований, посвященных изучению теоретической обоснованности и клинической эффективности пероральной САВ.

Механизмы специфической аллерговакцинации

Несмотря на то, что САВ применяется более 80 лет, механизмы ее полностью не выяснены и продолжают уточняться.

Многие исследователи связывают эффект САВ с увеличением концентрации IgG_4 , IgG_1 и уменьшением синтеза IgE [10, 21]. В соответствии с современными представлениями продукция IgE или IgG при иммунном ответе определяется Т-лимфоцитами хелперами, которые в результате распознавания антигена могут дифференцироваться из ThO в Th -клетки 1 типа или Th 2 типа. Th -1 опосредованный вариант ответа приводит к повышенной чувствительности замедленного типа. Цитокины Th -1 (IL -2, IFN -?) способствуют дифференцировке ThO в Th -1 и подавляют образование Th -2. При атопии наблюдается преимущественная дифференцировка пролиферирующих CD + ThO лимфоцитов в Th -2, которые участвуют в запуске и поддержании продукции IgE -антител. Th -2, тучные клетки, эозинофилы с помощью сходного профиля цитокинов (IL -4, IL -5, IL -13), мембраносвязанных молекул (gp 39) и секретируемых В-лимфоцитами IgE -антител, создают сеть взаимонаправленных позитивных сигналов, поддерживающих аллергическое воспаление [57].

Действие САВ охватывает собственно иммунологическую фазу и приводит к переключению иммунного ответа с Th -2 типа на Th -1 тип с изменением профиля соответствующих цитокинов. Усиливается выделение IL -12, который индуцирует Th -1 ответ, увеличивается продукция IFN -? и подавляется выделение IL -5 и IL -4 [39]. Угнетается также действие CD 23+ на В-лимфоциты, что ведет к снижению содержания в крови IgE . САВ приводит к переключению с IgE -иммунного ответа на IgG -ответ, то есть к запуску и поддержанию продукции IgG -антител (блокирующих) или формирования Т-лимфоцитарной толерантности. Однако далеко не всегда значительное увеличение содержания IgG -антител совпадает с выраженным клиническим улучшением состояния больных, которым проведена САВ [54]. Кроме того, результаты многолетних исследований свидетельствуют о том, что не существует четкой связи между степенью торможения продукции IgE -антител и выраженностью положительного клинического эффекта САВ [41, 47]. Это доказывает, что механизм САВ значительно сложнее и в реализации эффекта терапии участвуют другие иммунологические изменения.

Ряд исследователей подтвердили важную роль в механизме САВ секреторных IgA -антител и IgG -антител, которым также отводится роль блокирующих ан-

тител, причем их уровень особенно возрастает при применении локальных методов аллерговакации [3, 11, 16, 20, 61]. Однако не обнаружено стойкой корреляции между уровнем секреторных IgA- и IgG-антител и степенью эффективности САВ.

В процессе САВ возможно образование антиизотипических антител, то есть анти-IgE-антител (также предположительно представляющих собой IgG) [70].

Исследования последних лет убедительно доказали, что антитела способны выполнять функцию ферментов (т.н., абзимную) и способны катализировать ряд биохимических превращений, регулировать степень проницаемости мембран клеток крови и эндотелия сосудов, участвовать в процессах хемотаксиса и регуляции фагоцитоза. Показано, что при БА увеличивается уровень антител с протеолитической активностью. В тоже время после успешно проведенной САВ уменьшается протеолитическая (БАПНА-амидазная) активность IgG, что свидетельствует о возможном участии IgG-абзимов в механизмах толерантности к аллергену [6]. На наш взгляд проблема изучения ферментативных свойств иммуноглобулинов при САВ является весьма актуальной и требует дальнейшей разработки.

САВ действует практически на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса, оказывает тормозящее действие на клеточный и медиаторный компоненты аллергического воспаления, тормозит как раннюю, так и позднюю фазу немедленной аллергической реакции. После САВ снижается выделение гистамина базофилами в ответ на антигенное воздействие, выявлено торможение хемотаксической активности по отношению к эозинофилам и нейтрофилам. Это приводит к угнетению накопления в тканях клеток воспаления, уменьшению содержания эозинофильного катионного белка в секретах, вследствие чего уменьшается неспецифическая тканевая реактивность, тормозится поздняя фаза аллергического воспаления [8, 10, 39, 72]. При проведении САВ установлено достоверное снижение уровня ФНО- α , а также тенденция к повышению уровня ИЛ-1 β [12].

САВ угнетает вызванную аллергеном пролиферацию Т-лимфоцитов и одновременно повышает число аллергенспецифических CD8 $^{+}$ Т-лимфоцитов, предположительно обладающих какой-то супрессорной активностью [59, 67]. Клеточная перестройка при САВ включает подавление вызванной аллергеном инфильтрации, повышение содержания клеток, продуцирующих ИЛ-12, усиление экспрессии HLA-DR (антигенпредставляющие клетки), рецепторов для ИЛ-2 и появление Th1-клеток.

Совокупность перечисленных механизмов определяет специфический компонент аллерговакации.

Однако, наряду с иммунологическими механизмами САВ, возможны и неиммунологические. Это прежде всего активация ферментативных систем клеток и тканей, усиление их роли в деградации и утилизации аллергенов. В пользу неиммунологических механизмов САВ свидетельствует возможность десенсибилизации аспирином при аспириновой астме. По-видимому, успех десенсибилизации обусловлен биохимическими механизмами, уменьшающими биологические эффекты лейкотриенов, возникающие вследствие нарушения метаболизма арахидоновой кислоты [18].

Анализ сведений о САВ показывает, что эффективность метода может быть весьма вариабельной и зависит от вида сенсibilизации, свойств и числа вводимых аллергенов, способов их введения, количества курсов лечения и других факторов.

С целью повышения клинической эффективности аллерговакации и уменьшения риска развития побочных реакций, современные исследования направлены на улучшение качества аллергенов [10, 28]. Изучаются возможности применения фрагментов молекул аллергенов, сохраняющих Т-клеточные эпитопы аллергенов и целых рекомбинантных молекул, входящих в состав аллергенов со сниженной IgE-связывающей активностью [43]. Интенсивно разрабатываются вакцины из плазмидных ДНК, кодирующих аллергены, рекомбинантные пептиды, ответственные за Т-клеточную реактивность аллергенов, но не обладающие IgE-связывающей активностью [40, 44]. Изучаются возможности применения аллерген-IgG-содержащих комплексов, IgE-связывающих аллергенов гаптенных, Fab-фрагментов моноклональных анти-IgE-антител [60].

В тоже время совершенствуются режимы, схемы и способы введения лечебных аллергенов в организм. При разных способах введения (подкожный, ингаляционный, интраназальный, пероральный, комбинированный и др.) удается достигать воздействия на разные составляющие механизмы толерантности к аллергенам [16, 23, 31, 33]. В последнее десятилетие отмечается повышенный интерес к местным (безинъекционным) методам аллерговакации.

Иммунизация через кишечник и дыхательные пути является физиологическим способом приобретения специфической устойчивости к аллергенам. Слизистые оболочки более приспособлены для введения аллергена, чем подкожная клетчатка, так как лимфоидная ткань дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта является первым барьером на пути микробного и аллергенного материала. Изучение функции системы иммунитета слизистых оболочек при БА выявило наличие воспалительной реакции слизистых бронхов, слюнных желез, желудочно-кишечного тракта. Наблю-

далась инфильтрация их лимфоцитами, активация тучных и эндотелиальных клеток, увеличение количества эозинофилов и усиление на них экспрессии молекул ICAM-1, усиление синтеза цитокинов - ИЛ-5, ИЛ-3, КСФ гранулоцитов и макрофагов [69]. Повышение проницаемости тканей дыхательных путей при аллергическом рините и БА связано с нарушением местного иммунитета. При респираторной аллергии в лимфоидных образованиях дыхательных путей резко снижается количество клеток синтезирующих IgA и IgG, повышается уровень IgE в секретах слизистых оболочек и в сыворотке крови [16]. Таким образом, очевидно участие системы иммунитета слизистых в астматических аллергических реакциях.

Благодаря уникальной способности иммуноцитов к миграции и рециркуляции все составные части системы иммунитета функционируют как единое целое, что делает целесообразным использование мукозальной САВ (назальной, ингаляционной, сублингвальной, пероральной) для достижения иммунологической толерантности. Введение аллергена в полость рта, носа, бронхов, кишечника вызывает выраженный и продолжительный иммунный ответ, максимально стимулирует местный иммунитет шокового органа и, в то же время, при всасывании оказывает воздействие на других территориях слизистой и в лимфоидной ткани, не связанной непосредственно со слизистой [11, 16, 48, 61]. Преимущества местной аллерговакцинации заключаются в легкой всасываемости и быстром проникновении аллергена в шоковый орган, что вызывает наиболее выраженное образование секреторных IgA и IgG. Местная аллерговакцинация стимулирует выброс IL-12 и включает активность Th-1, что в конечном счете вызывает эффект десенсибилизации [71].

Особенности функционирования системы иммунитета желудочно-кишечного тракта

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является важным органом иммунитета. Лимфоидную структуру органа составляют пейеровы бляшки, лимфоидная ткань аппендикса, миндалина, регионарные лимфатические узлы. Лимфатические узлы располагаются по наружной поверхности кишечника, в брыжейке и в корне брыжейки. В кишечнике имеются благоприятные условия для проникновения растворимых антигенов и микроорганизмов. Хорошему всасыванию способствует большая площадь слизистой, которая достигает 500м². Наиболее сильное всасывание происходит в тощей и подвздошной кишках. В прямой кишке, благодаря хорошо развитой венозной системе, всасывание происходит быстро и непосредственно в большой круг кровообращения [15].

В лимфоидной ткани ЖКТ можно условно выделить индуктивную и эффекторную зоны. Первая состоит из пейеровых бляшек, аппендикса и регионарных лимфоузлов. Вторая из собственной пластинки (lamina propria) и эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника. Клеточный компонент иммунной системы ЖКТ представлен расположенными в собственной пластинке В-лимфоцитами и Т-хелперами и межэпителиально - Т-лимфоцитами с супрессорной и цитотоксической активностью, а также – макрофагами. В индуктивной зоне происходит распознавание, представление антигена и формирование популяции антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов; в эффекторной зоне - синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами, цитокинов- моноцитами/ макрофагами, Т- и NK-лимфоцитами [29].

Антигены поступают в лимфоидную ткань кишечника преимущественно через плоский эпителий, который покрывает пейеровы бляшки. Последние состоят из Т- и В-клеточных зон, состав которых существенно не отличается от такового любого периферического лимфатического узла. Характерная морфологическая структура пейеровой бляшки - фолликулярно-ассоциированный эпителий, главной чертой которого является М-клетка. Эпителиальные М-клетки, обладающие выраженными пиноцитарными свойствами, перерабатывают антигенный материал и передают его Т- и В-лимфоцитам. Далее развиваются процессы пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, последние покидают пейерову бляшку и по афферентному лимфатическому потоку попадают в брыжеечный лимфоузел. Из лимфоузла они мигрируют в кровь и селективно поселяются в органах, содержащих слизистые оболочки, а именно в органах ЖКТ, дыхательного, урогенитального тракта и в экзокринных секреторных железах (слезных, слюнных, молочных) [32, 35]. Т- лимфоциты преимущественно поселяются в эпителиальном слое; В-лимфоциты - в L. propria, где они дифференцируются в плазматциты, синтезирующие секреторный IgA. Так как лимфоидная ткань ЖКТ выполняет функцию первой линии специфической защиты от микробов и аллергенов, то большинство (до 80%) Ig-продуцирующих клеток организма (В-бластов и плазматцитов) находится в L. propria кишечника [34]. Доминирующим иммуноглобулином в организме человека является не IgG, как это принято считать на основании определения иммуноглобулинов в сыворотке крови, а IgA, так как его количество, синтезируемое и переносимое в просвет кишечника, во много раз больше, чем количество IgG [38]. Соотношение плазматических клеток, расположенных в собственной пластинке слизистой кишечника секретирующих IgA, IgM и IgG, составляет 20:3:1. Преобладание продукции

IgA в ЖКТ связано с преимущественным переключением генов на синтез IgA в пейеровых бляшках, селективной локализацией IgA-предшественников в L. propria и интенсивной их пролиферацией с дифференцировкой в IgA-продуценты.

Секреторный IgA обладает антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью и опсонизацией фагоцитоза через Fc-альфа-рецептор фагоцитирующих клеток [36, 49], поэтому секреторный IgA принимает участие в проникновении антигенного материала с помощью М-клетки в пейерову бляшку. Антиадгезивные свойства sIgA лежат в основе его антибактериальных, противовирусных и антиаллергических свойств [53]. Таким образом, аллергические, аутоиммунные заболевания как кишечника, так и других органов и тканей могут быть результатом селективного IgA-дефицита.

В настоящее время можно считать установленным, что пейеровы бляшки являются важным источником плазматиков, синтезирующих IgA практически для всех слизистых оболочек и железистых органов. Это дало основание для выделения особого, относительно автономного органа иммунитета - лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (mucosa-associated lymphoid tissue-MALT) [32, 34, 37]. К мукозальной системе относятся желудочно-кишечный, респираторный и уrogenитальный тракты, а также слезные, слюнные и грудные железы.

Лимфоидные органы ЖКТ тесным образом функционально связаны с другими компонентами системы иммунитета, поэтому воздействие на иммунокомпетентные клетки ЖКТ приводит к изменению как местного, так и общего иммунного ответа. Известно, что пероральное введение антигена является эффективным способом получения толерантности к различного вида антигенам и гаптенам, особенно к тем, которые вызывают клеточные иммунные реакции.

Мукозальные вакцины индуцируют активную продукцию антител, особенно класса IgA, способны подавлять клеточные реакции, поэтому могут быть использованы для лечения аллергических, аутоиммунных заболеваний и феномена отторжения пересаженной ткани.

В настоящее время разработка энтеральных (мукозальных) вакцин идет по трем направлениям: использование рег ос обычных вакцин, применяемых парентерально, конструирование специальных вакцин и использование адъювантов или носителей [15].

Эффективность и безопасность пероральной САВ

Возможность получения лечебного эффекта при пероральном применении аллергенов дискутируется с первых лет применения иммунотерапии. Пероральная

и сублингвальная аллерговакцинация проводилась растворами аллергенов или с помощью приема капсул, содержащих растворы пыльцевых, бытовых, пищевых и лекарственных аллергенов [66]. Проанализировав ряд исследований, авторы сообщают о достижении хорошего клинического эффекта у больных и отмечают, что при проведении курса аллерговакцинации иногда наблюдаются легкие гастро-интестинальные и местные (со стороны шоковых органов) побочные реакции.

В литературе можно найти полярные заключения клиницистов по вопросу эффективности пероральной САВ. Одни авторы указывают, что такой метод не оказывает специфического воздействия, другие пришли к выводу об его эффективности.

В 60-70 годы предпринимались попытки пероральной гипосенсибилизации пищевыми аллергенами. Однако сообщения об эффективности такой пероральной гипосенсибилизации неубедительны и противоречивы, а сам метод трудоемкий, занимает много времени и нередко в силу объективных семейных обстоятельств невыполним. В настоящее время он не используется, поскольку элиминационная диета у 80% детей с атопическим дерматитом, обусловленным пищевой сенсibilизацией, достаточно эффективна [27].

K.Shelly (1981) предложил схему пероральной САВ для лечения поллиноза. Аллерген, содержащийся в капсулах, больные принимали 1-3 раза в день в течение 6 недель. Интервал между приемами аллергена составлял от 1-до 7 дней. Лечение начинали с дозы аллергена 250 PNU и заканчивали приемом 30 000 PNU. Общая доза аллергена составила 117 750 PNU [цит. 26].

При анализе методических подходов к проведению пероральной терапии лучшие результаты получены в тех случаях, когда использовали специально изготовленные формы аллергенов, а местом их приложения были небные и глоточные миндалины, боковые валики и слизистая оболочка глотки. Куприянов С.Н и соавт. (1991) разработали метод САВ, осуществляемый путем орофарингеальной аппликации аллергена, вводимого в полость рта на медленно растворимом пресованном сахаре-рафинаде или на специально изготовленном медленно тающем твердом носителе, состоящим из используемых в кондитерской промышленности пищевых веществ. Для проведения САВ использовались иммунотерапевтические комплексы, представляющие собой медленно тающие агаро-желатиновые блоки с введенными в них разовыми дозами аллергена от 0,001 до 2000 PNU. По мере таяния иммунотерапевтического комплекса во рту, аллерген, постепенно покидая носитель, стимулирует иммунореактивные образования в течение 45-60 минут. Пролонгированная аппликация причинных аллергенов на ротоглоточ-

ный муколимфоидный аппарат позволяет уменьшать действующую контактную дозу аллергена за счет удлинения времени иммуностимуляции, снижать риск развития системных реакций [13, 14]. Имеются сообщения этих авторов об эффективности САВ, проведенной методом орофарингиальной аппликации аллергена: положительные результаты САВ при использовании метода наблюдались после первого курса - у 56,7% больных, после второго - у 78,3%, после третьего - у 91,7%, причем бронхиальная симптоматика легче поддавалась иммунотерапии по сравнению с риноконъюнктивальной. Сообщается, что применение перорального метода (орофарингеальная аппликация) дает достаточно хорошие результаты и его можно рекомендовать наряду с традиционными методами иммунотерапии [7].

Е. В. Передкова и соавторы (1986) сообщают о большей эффективности в сравнении с классическим ускоренного перорального метода САВ при лечении больных с пыльцевым риноконъюнктивитом и бронхиальной астмой. Были использованы глицериновые аллергены, состоящие из пыльцы трех трав, пыльцы трех деревьев, пыльцы полыни. Начальная концентрация аллергена 1:100000 постепенно увеличивалась до приема цельного аллергена в дозе 10000 PNU. Общая доза аллергена составила 40 501 PNU. Лечение проводилось в стационаре в течение 9-11 дней, после чего продолжалось амбулаторное применение поддерживающей дозой (10000 PNU) один раз в две недели и заканчивалось за две недели до начала пыления соответствующих аллергенных растений. На фоне хорошего эффекта авторами была выявлена его корреляция с динамикой кожных проб, уровнями общего IgE и специфического IgE и IgG [22].

Смолкин Ю.С. и соавт. (1998) сообщают, что в отделении разработки диагностических систем МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ усовершенствован и апробирован ускоренный пероральный метод САВ водно-солевыми экстрактами пыльцевых и бытовых аллергенов производства Ставропольского НПО "Аллерген". Для приема внутрь аллерген в определенном разведении смешивали с чистым глицерином (5 капель глицерина на одну чайную ложку) и принимали ежедневно натошак. Лечение начинали с приема аллергена в разведении 1:1000000, заканчивали разведением 1:10. За курс лечения больные получали в среднем 67388 PNU, длительность курса составила 30-35 дней. Эффективность данного метода по мнению авторов не уступает ускоренному инъекционному [27].

И.И.Балаболкиным [1] проведена сравнительная оценка эффективности парентерального и неинвазивных (эндонозального и перорального) методов САВ

при бронхиальной астме у детей. После парентеральной САВ положительный эффект был достигнут у 83,3% детей, при эндонозальной САВ клещевыми, бактериальными и грибковыми аллергенами соответственно у 66,7%, 87,5% и 65,2% леченных ими детей с БА. Пероральная САВ бактериальными и пыльцевыми аллергенами оказывала благоприятное влияние на течение БА соответственно у 81,9% и 66,6% пролеченных детей. Переносимость пероральной САВ у большинства больных была хорошей, лишь в единичных случаях при ее проведении были отмечены заложенность носа, обострение сопутствующего atopического дерматита. Автор делает вывод, что с одинаковой эффективностью при проведении САВ могут быть использованы как парентеральные, так и неинвазивные методы введения аллергена в организм.

И.И.Балаболкин и соавторы (1998) изучали также эффективность сублингвальной специфической алерговакцинации аллергеном домашней пыли, *Dermatophagoides pteronissimus*, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами. САВ после одного года лечения оказалась эффективной у 66,5% пациентов. Отмечена тенденция к повышению IgG и IgE в сыворотке крови, повышение продукции IL-2 и sIgA [2].

Проводилась оценка эффективности метода сублингвальной САВ бытовыми аллергенами детей, больных БА. Продолжительность курса, разработанного автором, составила 6 недель, общая доза полученного аллергена 666,65 PNU. Сублингвальная САВ позволила добиться у 88,4% детей стойкой ремиссии заболевания, причем эффективность была выше при легком течении БА, у леченных на раннем сроке заболевания, а также в тех случаях, когда в этиологии участвовала одна группа аллергенов. Наряду с клиническим эффектом наблюдалось снижение кожной и бронхиальной гиперреактивности на специфические аллергены, улучшение и нормализация у части больных показателей бронхиальной проходимости [24].

Ю.А. Рахман, А.В. Ермолов (1998) изучали иммуностимулирующие свойства перорального лиофилизированного микст-аллергоида. Основным действующим началом микст-аллергоида являлся протеино-полисахаридный комплекс, экстрагированный из смеси пыльцы 8 луговых трав. Экстракт обрабатывали формалином, что приводило к укрупнению белковой молекулы, блокировало часть аллергенных детерминант. В результате этого резко снижалась аллергенность, но сохранялись иммуногенные свойства. Стабилизации биологических свойств добивались дозированной лиофилизацией препарата. Предварительные данные, по мнению авторов, свидетельствуют о высокой эффективности препарата [25].

В. С. Мошкевич и соавт. (1999) сообщают о результатах применения 3-х летней орофарингиальной САВ, проведенной 127 больным пыльцевой БА, ринитом и конъюнктивитом. Вакцину вводили в виде таблетки за щеку на 45 минут до полного рассасывания. Побочные реакции со стороны полости рта и носа наблюдались в 6% случаев. Отсутствие эффекта было отмечено у 18% больных, положительный эффект – у 76% больных. Авторы полагают, что орофарингиальный метод является эффективным, безопасным, простым и более дешевым по сравнению с подкожным [17].

Производственный выпуск пероральных форм аллергенов был начат в 1981 г. в Чехословакии. Были разработаны пероральные бактериальные, бытовые и пыльцевые аллергены. В растворы аллергенов были включены оригинальные консерванты (метил- и пропилпарабен). Использовали пять флаконов с разными концентрациями аллергенов: 0,1; 1; 10; и 1000 PNU/мл аллергена соответственно. Аллерген из флакона 1,2,3 закапывали через день, а из флаконов 4 и 5 - 2 раза в неделю. Рекомендовано следующее последовательное увеличение доз аллергена из флакона 1 - 1,2,4,7,12,18 капель; из флакона 2 - 2,4,7,12,18 капель; из флакона 3 - 2,4,7,12,18 капель, из флакона 4 - 2,3,4,5,7,10,14,19 капель, из 5 флакона - 2,3,4,5,6,7,8,10,12,14,17,20 капель. В качестве поддерживающей дозы больной получает 20 капель из флакона 5. По данным авторов, хорошие результаты были зафиксированы в 50% случаев, удовлетворительные - в 25%, эффект отсутствовал у 10% больных [цит. 28].

После двухлетнего курса аллерговакцинации снижался уровень эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови, уменьшалась потребность в противоаллергических препаратах, однако выраженных изменений кожных и конъюнктивальных тестов не наблюдалось [42].

Sabbah A. (1998) отмечает хорошую эффективность сублингвальной аллерговакцинации пыльцевыми и клещевыми аллергенами. Во время лечения у нескольких больных наблюдались преходящие нарушения пищеварения, однако в целом метод оценивается как безопасный [61].

Успешная сублингвальная аллерговакцинация проведена 67 больным БА и аллергическим ринитом [58].

В ряде других работ зарубежных исследователей подтверждена эффективность орально-сублингвального метода, когда раствор аллергена вводят в полость рта под язык на 2-3 минуты, а затем проглатывают [62, 67]. Авторы считают, что пероральная аллерговакцинация возможно в ряде случаев менее эффективна, но более безопасна. Особенно она рекомендована при легком течении любого атопического заболевания.

Воздействие на систему иммунитета ЖКТ аллергеном *Dermatophagoides pteronyssinus*, содержащимся в капсулах, рассматривается некоторыми исследователями как перспективный метод лечения [45, 63, 64].

A. Litwin и соавт. (1998) сообщают об эффективности пероральной иммунотерапии с использованием капсул, содержащих пыльцевые аллергены, которые подвергались расщеплению в тонком кишечнике. Наибольшая эффективность отмечена у больных, получивших большие дозы аллергена, причем каких-либо системных реакций на прием аллергена не наблюдалось [50].

Сходные результаты получены A. Lukas (1998) при пероральной иммунотерапии больных поллинозом вакциной Novo-Helisen (Allergopharma) [51].

N. Ulrich и соавт. (1998) проанализировали 14 сообщений (с 1982 по 1996 гг.) об эффективности пероральной и сублингвальной иммунотерапии при аллергических заболеваниях дыхательных путей в сравнении с подкожной иммунотерапией. Авторы полагают, что несмотря на обнадеживающие результаты аллерговакцинации путем введения через рот и язык, необходимо проведение более обоснованно документированных исследований для рекомендации введения данного метода в клиническую практику [65].

Учитывая мнение большинства авторов о безопасности и эффективности перорального метода аллерговакцинации нами был разработан и внедрен метод ускоренной пероральной САВ для лечения больных атопической бронхиальной астмой, позволяющий сократить время пребывания в стационаре и избежать нежелательных побочных реакций [5]. Открытое исследование проводилось в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы. Под нашим наблюдением находилось 58 больных атопической БА легкой и средней степени тяжести: 17 – мужчин и 41 – женщина в возрасте от 17 до 50 лет (средний возраст 34 года). Длительность заболевания от 1 года до 18 лет, средняя продолжительность заболевания 5,9 года. Использовался круглогодичный метод введения аллергена домашней пыли. Продолжительность курса лечения в стационаре составила 15-17 дней, средняя доза полученного аллергена за этот период - 17400 PNU. Общая доза аллергена составила 61400 PNU. Побочные реакции отмечались у 11% больных в виде симптомов ринита, у 9% больных – легкие приступы удушья или кашля, которые проходили самостоятельно или после ингаляции β_2 -агониста.

Эффективность САВ оценивали спустя 6 и 12 месяцев после окончания стационарного курса лечения. Результаты САВ определяли по 4-х бальной системе (отличный, хороший, удовлетворительный результат, без результата), по анализу дневников больных, объектив-

ной оценке состояния больного врачом (пикфлоуметрия, регистрация показателей ФВД, изменение степени кожной и бронхиальной специфической реактивности), а также на основании аллергенспецифических лабораторных исследований.

Отличный эффект отмечен у 7%, хороший у 69%, удовлетворительный результат у 26%, отсутствие эффекта в 8% случаев. Эффективность лечения была более высокой у больных с легким течением БА и зависела от введенной дозы аллергена. По нашему мнению наиболее достоверным критерием оценки эффективности САВ наряду с клиническими данными является увеличение порога специфической чувствительности и реактивности бронхов к аллергену.

Заслуживают внимания данные о пероральной десенсибилизации к лекарствам. Давно известно, что при пероральном приеме аспирина возможна десенсибилизация к нему больных астматической триадой (18,20).

При наличии у больного лекарственной аллергии и невозможности адекватной замены лекарственного препарата может быть проведена пероральная десенсибилизация этим препаратом. Протокол пероральной десенсибилизации β -лактамами антибиотиками был предложен как менее опасный, чем внутривенный. Начальные дозы препарата 1:10000, или 1:10-1:100 минимальной кожной дозы, вызвавшей реакцию. Следующую дозу вводят через 15 минут при отсутствии реакции на предыдущую. Весь период десенсибилизации продолжается 4-5 часов. При наличии реакции в виде небольшой крапивницы, ринита и других симптомов

дозу повторяют. После десенсибилизации продолжение приема препарата поддерживает толерантность. Аналогично проводят десенсибилизацию инсулином, триметапримом и другими препаратами [56].

Таким образом, анализируя литературные данные можно сделать вывод, что пероральная специфическая аллерговакцинация увеличивает безопасность лечения и является хорошей заменой парентерального метода, имея при этом ряд преимуществ по сравнению с инъекционными способами введения аллергена:

- уменьшение побочных реакций;
- высокая эффективность;
- удешевление за счет отмены инъекционных процедур;
- удобный режим использования аллерговакцины, безболезненность лечения;
- исключение переноса инфекции;
- уменьшение продолжительности лечения в стационаре при проведении основного курса аллерговакцинации;
- экономия времени на посещение пациентом аллергологического кабинета;
- уменьшение зависимости пациента от врача.

Учитывая, что главным направлением в производстве аллеровакцин является стремление увеличить их безопасность и эффективность воздействия на иммунокомпетентные органы, лечебные возможности перорального способа введения аллергена заслуживают дальнейшего углубленного изучения и совершенствования.

Литература

1. Балаболкин И.И. Эффективность специфической иммунотерапии при бронхиальной астме у детей. // Труды 2-й Международной конференции и 1-го съезда БААКИ. - Минск-Витебск, 1998. - С. 57-58.
2. Балаболкин И.И., Геворкян А.К., Ботвиньева В.В. Эффективность сублингвальной специфической иммунотерапии у детей с atopической бронхиальной астмой. // Сборник резюме 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания, Москва. - 1998. - С. 68.
3. Беклемишев Н.Д. Местные аллергия, иммунорегуляция, иммунотерапия. - Алма-ата.: Наука, 1987. - 256 с.
4. Борщевский В.В., Калечиц О.М., Богомазова А.М. // Актуальные проблемы пульмонологии. - Минск, 1995. - С. 5-12.
5. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К., Колосова Т.С., Янченко В.В., Садовская Т.М. Оценка эффективности ускоренных методов специфической аллерговакцинации больных бронхиальной астмой. // Тезисы докладов 55-й научной сессии ВГМУ. - 2000. - С. 5.
6. Генералов И.И., Новиков Д.К. Изменение амидазной активности препаратов IgG у больных бронхиальной астмой до и после специфической иммунотерапии. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 1999. - №1 - С. 57-60.
7. Гургенидзе Г.В., Надарая Х., Гзиришвили М., Микаберидзе М. Оценка сравнительной эффективности иммунотерапии при аллергиях дыхательных путей. "Иммунореабилитация и реабилитация в мед." - Int. J. Immunorehabil. - 1998. - №8 - С. 15.
8. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. - М.: Фармарус Принт. - 1998. - 119- 140 с.

9. Гущин И.С. Достижения в лечении аллергических заболеваний дыхательного тракта. Отчет о Международной конференции. // Новости науки и медицины. Аллергия, астма и клиническая иммунология. - М.: Медицина, 1998. - №9. - С. 5-9.
10. Гущин И.С. Специфическая иммунотерапия как перспективный метод противоаллергического лечения. // Иммунология - 1997.- №2. - С. 4-8.
11. Колосова Т.С. Комбинированная специфическая иммунотерапия атопической бронхиальной астмы и оценка её эффективности. // Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. - Витебск, 1990, с. 18.
12. Коновалова М.И. Топическая аутоцитокинотерапия в лечении больных поллинозом. // Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. - Смоленск, 1999, с.18.
13. Куприянов С.Н., Куприянова Е. С. Методы и средства иммунодиагностики и иммунотерапии при атопических (пыльцевых) бронхиальной астме и бронхите. // Сборник резюме 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. - 1998. - С. 61.
14. Куприянов С.Н., Куприянова Е.С. Иммунотерапевтические комплексы для пролонгированной орофарингеальной специфической гипосенсибилизации при поллинозе. // Методические рекомендации. - Ашхабад, 1991. - С. 9.
15. Медуницын Н.В. Вакцинология. - М.: "Триада-Х", 1999. - 272 с.
16. Мошкевич В.С., Назаров А.А. Респираторные аллергозы. Ташкент.: Медицина, 1989 - 235 с.
17. Мошкевич В.С., Нурмухабетова А.А. Неинъекционные методы специфической иммунотерапии пыльцевыми аллергивакцинами больных поллинозом. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - М.: Медицина, 1999. - № 7. - С. 7-13.
18. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. - Мн.: Вышэйшая школа, 1991 - 511 с.
19. Новиков Д.К., Новикова В.И. Основные положения национального консенсуса по бронхиальной астме. // Труды 2-й Международной конференции и 1 съезда БААКИ. - Минск-Витебск, 1998. - С. 43-56.
20. Новиков Д.К., Новикова В.И., Доценко Э.А. Бронхиальная астма у взрослых и детей.- Москва-Витебск, 1998. - 335 с.
21. Орлов С.М., Гольдштейн М.М. Иммунные механизмы аллергеноспецифической иммунотерапии. // Клиническая иммунология и аллергология, экспресс-информация. - Выпуск 10. - М., 1991. - С. 1-7.
22. Передкова Е.В., Медуницын Н. В., Порошина Ю.А. Пероральный метод специфической иммунотерапии поллинозов. // Иммунология. - 1986. - №6. - С. 49-51.
23. Полсачева О.В., Гущин И.С., Порошина Ю.А. и др. Сравнительное изучение эффективности 2-х методов специфической иммунотерапии поллинозов. // Тер. арх. - 1986. -№4. - С.120-123.
24. Потемкина А.М. Оценка эффективности нового безынъекционного (сублингвального) метода специфической иммунотерапии бытовыми аллергенами в лечении бронхиальной астмы у детей. // Труды 2-й Международной конференции и 1-го съезда БААКИ. - Минск-Витебск, 1998. - С. 98-101.
25. Рахман Ю.А., Ермолов А.В. Пероральный лиофилизированный микст-аллергоид для иммунотерапии поллинозов. // Сб. трудов 1-й Национ. конф. Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. - М., 1997. - С. 625.
26. Сидоренко Е. Н. Клиническая аллергология. - Киев.: Здоровья, 1991. - С. 264.
27. Смолкин Ю.С., Ветров В. П., Страхова М.С. Иммунотерапия при атопических заболеваниях у детей. // Российский медицинский журнал. - Медицина, 1998. - №6. - С. 50-54.
28. Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные аллергены. - М., 1990. - С. 255.
29. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Особенности функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта в норме и при патологии. // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - М.: Медицина, 1998. - №4. - С. 1-7.
30. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: глобальная стратегия. // Тер.архив. - 1994.- т.66.- №3. - С. 1-8.
31. Adkinson N.F. et al.: Immunotherapy of allergic disorders: Traditional and Novel Approaches. // Int. Arch. Allergy Immunol. - 1992. - 99. - P. 257.
32. Bienestock J., Befus A.D. Mucosal immunology. // Immunology. - 1980. - 41. - P. 249-255.
33. Bousquet J., Michel F.B.: Subcutaneous and local specific immunotherapy in perspective. // Proceedings of XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology. - Madrid. - 1995. - P. 717-722.
34. Brandzaeg P. Basic mechanism of mucosa immunity- a major adaptive defense system. // The Immunologist. - 1995. - 3. - P. 89-96.
35. Brandzaeg P. Overview of mucosal immune system. // Curr. Top. Microbiol. Immunol. - 1989. - 146. - P. 13-28.
36. Brandzaeg P., Naasen D.E., Rognum T.O., Thrane P.S. Ontogeny of the mucosal immune system and IgA deficiency. In McDermott R.P., Elson C.O. (Eds). Mucosal immunology. Basis principles. // Gastroenterol. Clinics North Am. - 1991. - 20. - P. 397-439.
37. Cherkinsky C., Holmgren J. The mucosal immune system and prospect for anti-infectious and anti-inflammatory vaccines. // The Immunologist. - 1995. - 3. - P. 97- 103.

38. Conley M.E., Delacroix D.L. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: Two separate but related systems of immune defence? // *Ann. Intern. Med.* - 1987. - 106. - P. 982-89.
39. Durham S.R., Till S.J. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. // *Allergy Clin. Immunol.* - 1998. - Vol. 102. - N2. - P. 3-53.
40. Elfman L.H., Whitley P. et al. IgE binding capacity of synthetic and recombinant peptides of the major storage mite (*Lepidoglyphus destructor*) allergen. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* - 1998. - 117 (3). - P. 167-73.
41. Foucard T., Johansson SGO. Allergen-specific IgE and IgG antibodies in pollen allergic children given immunotherapy for 2 to 6 years. // *Clin. Allergy.* - 1978. - 8. - P. 249-59.
42. Gozalo F., Marthin S., Rico P., Alvares E., Cortes C. Clinical efficacy and tolerance of two year *Lolium perenne* sublingual immunotherapy. // *Allergol. Immunopathol.* - Madrid. - 1997. - Sep.-Oct. - 25 (5). - P. 219-27.
43. Hakkaart G.A., Aalberse R.C., van Ree R. Epitope mapping of the house dust mite allergen Der. p. 2 by means of site directed mutagenesis. // *Allergy.* - 1998. - 53 (2). - P. 165-72.
44. Hartl A., Kiesslich J. et al. Immune responses after immunisation with plasmid DNA encoding Bet v 1, the major allergen of birch pollen. // *Allergy Clin. Immunol.* - 1999. - 103 (1 Pt 1). - P. 107-13.
45. Horak F., Wheeler A.W. Oral hyposensitisation with enteric-coated allergens as extensional therapy following a basic subcutaneous course of injectios. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* - 1987. - 84. - P. 74-8.
46. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. // *Eur. Respir. J.* - 1992. - N5. - P. 601-641.
47. Irons J.S., Pruzansky J.J., Patterson R., Zeiss C.R. Studies of perennial ragweed immunotherapy, associated changes in cellular responsiveness, total serum antigen-binding capacity and specific IgE antibody concentrations. // *Allergy Clin. Immunol.* - 1997. - 59. - P. 190-9.
48. Jacobsen L.: Preventive Allergy Treatment. // *Clin. Exp. Allergy.* - 1994. - 8. - P. 24.
49. Kilian M., Russel M.W. Functional of mucosal immunoglobulins. In Ogra P.L., Mestecky J., Lamm M.E., Strober W., McGhee J.R., Bienenstock J. (Eds). // *Handbook of mucosal immunology.* - Orlando. - Florida. - Academic. - 1994. - P. 127-137.
50. Litwin A., Flanagan M., Entis G., Gottschlich G., Esch R., Gartside P., Michael J.G. Oral immunotherapy with short ragweed extract in a novel encapsulated preparation: a double-blind study. // *Allergy Clin. Immunol.* - 1997. - Jul. - 100 (1). - P. 30-8.
51. Lucas A., Stencil Gabriel K. Oral immunotherapy in pollinosis in children. // *Int. J. Tuberc. and Lung Disease.* - 1998. - 2-11 - Suppl. - N2. - P. 309.
52. Malling H.J., Weeke B.: Immunotherapy. Position paper. // *Allergy.* - 1993. - P. 48-9.
53. Mestecky J., McGhee J. Immunoglobulin A: Molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis. // *Adv. Immunol.* - 1987. - 40. - P. 153-169.
54. Nakagawa T. // *Immunol. Allergy Prac.* - 1987. - Vol.9. - P. 453.
55. Olsen O.T., Larsen K.R., Jacobsen L., Svendsen U.G. A 1 year placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. // *Allergy.* - 1997. - Vol. 52. - N4. - P. 853-859.
56. Patterson R. et al. *Allergic Diseases.* - Zippincott-Raven. - 1997. - 634 p.
57. Ponvert C. Present concepts of mechanisms of hyposensitization. // *Rev. Fr. Allergol. et Immunol. Clin.* - 1996. - 36. - N7. - P. 782-79.
58. Praderio R., Bagnani A., Zanchetta S., Battisti E., Noro C., Benedetti M., Marcer G. Immunoterapia specifica per via sublinguale: Contributo clinico. // *Acta pediat. mediterr.* - 1996. - 12. - N12. - P. 5-8.
59. Rochlin R.E., Shaffer A.L., Greineder D.R. // *New Engl. J. Med.* - 1980. - Vol. 302. - P. 1213-1219.
60. Roman M., Spiegelberg H.L. Gene immunization for allergic disorders. Springer. *Semin. Immunopathol.* - 1997. - 19 (2). - P. 223-32.
61. Sabbah A. Apropos of sublingual specific immunotherapy (editorial). // *Allergy Immunol.* - Paris. - 1998. - 30 (4). - P. 97-8.
62. Scadding G.K., Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. // *Clin. Allergy.* - 1986. - 16. - P. 483-91.
63. Sharif S., Wheeler AW., O'Hagan DT. Biodegradable microparticles as a delivery system for the allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus* (house dust mite). I. Preparation and characterisation of microparticles. // *Int. J. Pharm.* - 1995. - 119. - P. 239-43.
64. Taudorf E., Laurssen L.C., Bjorksten et al. Oral hyposensitisation using birch pollen. // Abstract 135, 12 International Congress Allergology and Clinical Immunology. - Washington. - DC - 1985.
65. Ulrich N., Bodo N., Harald R. Orall und sublinguale hyposensibilisierung bei allergischen Atemwegserkrankungen. // *Pneumol. Immunol. Charite.* - Berlin. - 1998. - 95. - N36. - P. 1713-1716.
66. Urbach E., Gottlieb P. *Allergy.* Second edition. - Grune and Stratton. - New York. - 1946. - 968 p.
67. Van Nierkirk G.H., De Wet J.I. Efficacy of grass-maize pollen oral immunotherapy in patients with seasonal hay fever. A double-blind study. // *Clin. Allergy.* - 1987. - 17. - P. 507-13.

68. Varney V.A., Hamid Q.A., Gaga M. et al. // Clin. Invest. - 1993. - Vol. 92. - P. 651-664.
69. Wallaert B. Le systema immunitare muqueux commun en pathologic respiratore. // Rev. Fr. Allergol. et Immunol. Clin. - 1997. - 37 - N8. - P. 1052-1056.
70. Wheeler A.W., Deards M.J., Hickman B.E., Spackman V.M., Johanson S.Q.O. Reactivity of mast cell bound idiotypes with antiidiotypic antibodies. Mediator release or inhibition of antigen-induced mediator release? // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. - 1990. - 91. - P. 192-197.
71. Wheeler AW., Sharif S. Sublingual delivery of vaccines: can we enhance the immune response induced by this route? // Eur. J. Pharm. Sc. - 1996. - 4 Suppl. - P. 539.
72. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. - Allergy. - 1998. - Vol. 53. - Suppl. - P. 1-42.
73. Wortmann F. Oral hyposensitisation of children with pollinosis or house-dust asthma. // Allergol. Immunopathol. - Madr. - 1977. - 5. - P. 15-26.