

18. Beach J., Bromly C., Avery A. et al. Speeds of action of single doses of formoterol and salbutamol compared with placebo in reversing methacholine-induced bronchoconstriction. *Pulm. Pharmacol.* 1996, 9, 245.
19. Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest*, 1998, 114 (2), 411.
20. FitzGerald J., Chapman K., Delia Cioppa G. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilation, and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. The Canadian FO/ODI Study Group. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. 103 (3 Pt 1). 427.
21. Daugbjerg P., Nielsen K., Skov M. et al. Durations of action of formoterol and salbutamol dry-powder inhalation in prevention of exercised-induced asthma in children. *Acta Paediatr.*, 1996. 85. 684.
22. Molimard M., Bourcereau J., Le Gros V. et al. Comparison between formoterol 12 microg b.i.d. and on-demand salbutamol in moderate persistent asthma. *Respir. Med.* 2001.95(1). 64.

УДК 616.2331.248:57.083.32:615.371

**СВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ  
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОВАКЦИНАЦИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ  
АСТМОЙ С УРОВНЕМ АНТИТЕЛ К АЛЛЕРГЕНУ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ**

Л.Р.Выхристенко, П.Д. Новиков, В.В.Янченко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Проведено открытое сравнительное исследование эффективности различных способов специфической алерговакцинации (САВ) у 106 больных с атопической бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести. Три группы больных, сравнимых по клинико-функциональным и алергологическим показателям, получали соответственно новую пероральную алерговакцину домашней пыли «Домал», водно-солевой алерген домашней пыли, вводимый внутрикожно по ускоренной схеме или подкожно. Эффективность алерговакцинации оценивали через 3, 6 и 12 месяцев с помощью клинических индексов. Результаты эффективности лечения сопоставляли с изменением уровней алерген-специфических антител до и после алерговакцинации.

Полученные данные показали, что алерговакцинация новой лекарственной формой пероральной алерговакцины домашней пыли не уступает по эффективности парентеральным методам. После 12 месяцев алерговакцинации во всех группах отмечалось уменьшение симптомов астмы. Более эффективным лечение оказалось у больных с легким течением БА. Изучение изменений в содержании IgE-антител выявило их достоверное снижение во всех группах после курса САВ. У больных, получавших пероральную алерговакцину отмечалось достоверно большее снижение уровней активности IgE-антител по сравнению с больными, которым алерген вводился внутрикожно или подкожно ( $p < 0,05$ ). Содержание IgG-антител после алерговакцинации достоверно возросло во всех группах больных, при этом существенных различий между группами не наблюдалось.

**Ключевые слова:** специфическая алерговакцинация, бронхиальная астма, специфические IgE-антитела, специфические IgG-антитела, алерген домашней пыли.

**CLINICAL EFFICACY OF DIFFERENT WAYS OF SPECIFIC  
ALLERGOVACCINATION IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS AND THE LEVEL OF  
ANTIBODIES TO HOUSE DUST ALLERGEN**

L.R. Vykhristsenko, P.D. Novicov, V.V. Yanchenco

An open comparative study on different ways of specific allergovaccination (SAV) efficacy was carried out in 106 patients. They had atopic bronchial asthma (BA) of mild and moderate severity forms. Three groups of patients comparable according to the clinic-functional and allergic exponents were given new oral allergovaccine of house dust "Domal", water-salt extract of house dust allergen, which was administered intercutaneously according to the accelerated scheme or subcutaneously, respectively. The efficacy of allergovaccination was evaluated after 3, 6 and 12 months by means of the clinic indexes. The treatment efficacy results were compared with the alteration of allergen specific antibody levels before and after the allergovaccination.

The received data showed that allergovaccination with the new medicinal form of oral allergovaccine is not inferior in efficacy to parenteral ways. After 12 months of allergovaccination a reduction of asthma symptoms was noted in all groups. The treatment turned to be more effective in the patients who had mild bronchial asthma. The study of change in specific IgE- antibody contents showed their reliable reduction in all groups after the course of SAV. The patients who were given oral SAV showed a reliably more intense reduction of IgE- antibody activity levels in comparison with the patients who received allergovaccination intercutaneously or subcutaneously. The contents in specific IgG-antibody after allergovaccination increased reliably in all groups of patients, there being no essential differences between the groups.

**Key words:** specific allergovaccination, bronchial asthma, specific IgE-antibody, specific IgG-antibody, house dust allergen.

В течение многих десятилетий при атопической бронхиальной астме с успехом применяется гипосенсибилизация или специфическая аллерговакцинация (САВ) [1, 2, 3]. Под влиянием САВ происходит переключение иммунного ответа с Th-2 типа на Th-1 тип и изменение IgE-иммунного ответа на IgG-ответ, а в итоге формирование толерантности к аллергену [3, 4]. Однако далеко не всегда значительное увеличение содержания IgG-антител и степень торможения продукции IgE-антител совпадают с выраженностью положительного клинического эффекта лечения [2, 5, 6, 7]. Это свидетельствует о том, что в реализации эффекта САВ участвуют многие иммунологические и неиммунологические механизмы. Используя различные способы введения аллергена в организм (подкожный, внутрикожный, ингаляционный, пероральный и другие) можно достичь воздействия на разные составляющие механизмы САВ и повысить эффективность метода [5, 8, 9, 10].

**Целью** нашей работы явилась оценка уровней активности антител класса IgE и IgG к аллергену домашней пыли у больных атопической бронхиальной астмой при различных способах специфической аллерговакцинации и сопоставление результатов с эффективностью лечения.

### **Материал и методы.**

Под нашим наблюдением находилось 106 больных (44 мужчин и 62 женщины), из них 72 больных - с атопической бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести и 34 больных, имевших сочетание атопической и псевдоаллергической бронхиальной астмы среднетяжелого течения. Средний возраст больных - 34,2 года, длительность заболевания от 1 года до 20 лет, средняя продолжительность заболевания - 9,4 года.

В соответствии с критериями включения в исследование вошли пациенты в возрасте от 15 до 50 лет, имевшие гиперчувствительность к бытовым аллергенам, показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV<sub>1</sub>) и пиковой скорости выдоха не менее 70% от должных величин. Для включения в исследование пациенты должны были иметь вариабельность показателя FEV<sub>1</sub> более 20% и обратимость более 15%. Обязательным условием включения было отсутствие признаков дыхательной недостаточности у пациентов в межприступный период. Диагноз бронхиальной астмы устанавливался на осно-

ве критериев «Глобальной инициативы по лечению и профилактике астмы» [11]. Псевдо-аллергический механизм астмы подтверждался появлением приступов не только на аллерген, но и на неспецифические агенты и факторы.

Из исследования исключались пациенты с тяжелым течением бронхиальной астмы и выраженными осложнениями заболевания, использующие системные и ингаляционные кортикостероиды в течение последнего месяца и в настоящий период, а также имеющие противопоказания для проведения специфической аллерговакцинации [4].

Во время САВ допускалась следующая сопутствующая терапия: применение интала или кетотифена; антигистаминных препаратов,  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, метилксантинов. Медикаментозные ограничения перед проведением аллергологического кожного, ингаляционного и лабораторного тестирования были следующими: отмену антигистаминных препаратов проводили за 24 часа, мембраностабилизирующих препаратов - за одну неделю, ингаляцию бронходилататоров – за 8 часов до исследования.

Больные, включенные в исследование, наблюдались в течение недельного вводного периода, который мог быть продлен на дополнительные дни, чтобы пациенты могли отвечать критериям по интенсивности и обратимости симптомов, рассчитанному показателю FEV<sub>1</sub>. Оценка функции внешнего дыхания проводилась до аллерговакцинации и в процессе лечения методом компьютерной спирометрии на приборе «Spiro 501» (Германия) с определением дыхательных объемов и расчетом скоростных показателей по кривой «поток-объем» (FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25</sub>, FEF<sub>50</sub>, FEF<sub>75</sub>, PEF). Для ежедневного мониторинга бронхиальной проходимости в утренние и вечерние часы определялась пиковая скорость форсированного выдоха согласно стандартной процедуре с помощью индивидуальных пикфлоуметров (ПФМ, НПО «Интеграл»)[12]. Кожные пробы и ингаляционный тест с аллергеном домашней пыли проводились по общепринятой в клинической аллергологии методике [13, 14].

Показанием для аллерговакцинации служили характерные жалобы больного, анамнестические и клинические данные, положительные кожные и ингаляционные тесты с аллергеном, данные лабораторного выявления аллергии, невозможность удаления больного из установленного аллергенного окружения, неэффективность и/или возрастающая потребность в приеме противоастматических средств терапии, неосложненное течение бронхиальной астмы [2]. Аллерговакцинацию проводили после ликвидации приступов астмы, в период нестойкой ремиссии, достигнутой после применения симпатомиметиков, кетотифена, интала.

Всем больным САВ проводилась круглогодично и включала основной стационарный курс лечения (от 14 до 23 дней) и амбулаторный прием поддерживающих доз аллергена домашней пыли. Применяли три способа аллерговакцинации: «классический» подкожный, внутрикожный и пероральный.

При подкожном методе САВ аллерген в разведении с  $10^{-6}$  до  $10^{-3}$  вводился в дозе 0,2 – 0,4– 0,8 мл 1-2 раза в день. Затем следовало разведение  $10^{-2}$  в дозе 0,2 – 0,4 - 0,6 – 0,8 мл и  $10^{-1}$  в дозе 0,1 - 0,2 – 0,3 – 0,4 – 0,5 - 0,6 – 0,7 – 0,8 мл ежедневно с последующим введением поддерживающей дозы 300 PNU 1 раз в месяц в течение года. Стационарный курс лечения составил 21-23 дня. Доза аллергена составила в стационаре 3800 PNU, суммарная доза аллергена за год – 7200 PNU.

Для проведения лечения в условиях аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы нами были разработаны ускоренные схемы и методы введения аллергена в организм больного, которые позволяли быстрее достичь стадии поддерживающей терапии. В частности, использовался внутрикожный метод аллерговакцинации стандартным коммерческим водно-солевым экстрактом аллергена домашней пыли и пероральная аллерговакцинация вакциной «Домал», созданной на основе водно-солевого экстракта аллергена домашней пыли, предварительно комплексированного с инертным носителем – угольным сорбентом «Белосорб-П». Изучение безопасности и эффективности пероральной аллерговакцины «Домал» в условиях клинических испытаний проводились в

соответствии с системой GCP. Программа и протокол исследования были рассмотрены и одобрены Фармакологическим комитетом Республиканского центра экспертиз и испытаний в здравоохранении и Комитетом по этике Витебской областной клинической больницы. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

При внутрикожном методе аллерговакцинации аллерген вводился паравертебрально в биологически активные точки меридиана VII [15], а также в область плеча. При этом объем вводимого в одну точку аллергена не превышал 0,2 мл, для введения большей дозы использовали 2-5 точек. Лечение начинали с  $10^{-3}$  разведения аллергена домашней пыли серийного производства (в 1 мл цельного раствора аллергена содержится 10000 PNU). Аллерген в разведении с  $10^{-3}$  до  $10^{-2}$  вводился в общей дозе 0,2 – 0,4– 0,8 мл ежедневно. Затем следовало разведение  $10^{-1}$  в дозе 0,1 - 0,2 – 0,3 - 0,4 - 0,5 – 0,6 мл 2 раза в день, 0,7 - 0,8 – 0,9 - 1,0 мл 1 раз в день с последующим введением поддерживающей дозы 1000 PNU 2 раза в месяц в течение года. Продолжительность курса лечения в стационаре составила 14 дней, средняя доза полученного аллергена за этот период - 5650 PNU. Суммарная доза аллерговакцины в течение года – 30 600 PNU.

Начальную лечебную дозу пероральной аллерговакцины определяли методом алергометрического титрования на слизистой полости рта. Пероральная аллерговакцина в капсулах или порошках принималась внутрь ежедневно натощак или через 2 часа после еды согласно следующей схеме: 50 PNU, 100, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1600, 2000, 4000, 6000, 8000, 10000PNU. За стационарный курс лечения больные получали в среднем 35 350 PNU. Длительность курса лечения 14 дней.

Приём поддерживающей дозы аллерговакцины (1000 PNU) после окончания стационарного курса проводили следующим образом: первая неделя– 1 раз в день, вторая неделя – через день; третья-четвёртая – 2 раза в неделю; пятая-восьмая –1 раз в неделю, далее в течение года 2 раза в месяц. Суммарная доза аллерговакцины на весь период лечения составила 89 350 PNU.

В зависимости от применяемого метода аллерговакцинации больные были рандомизированы на 3 группы, существенно не различающиеся по клинико-функциональным и алергологическим признакам.

1-я группа (38 пациентов) получала пероральную аллерговакцину «Домал», 2-я группа (35 пациентов) получала внутрикожно аллерговакцину домашней пыли. В 3-й группе (33 пациента) САВ применялась по классической схеме с подкожным введением аллергена. В зависимости от степени выраженности кожной пробы с аллергеном домашней пыли больные в группах были подразделены на две подгруппы: 1-я – с кожной пробой на 1-1,5 «+», 2-я – с кожной пробой на 2 «+» и более.

Перед назначением САВ, а также через 3, 6 и 12 месяцев после окончания стационарного курса лечения всем больным проводили оценку клинических проявлений астмы по разработанной шкале учета клинических симптомов астмы. В ней отражалась динамика показателей дневных и ночных симптомов астмы, потребность в  $\beta_2$ -агонистах, препаратах теофиллина и глюкокортикостероидах и эффективность их действия, влияние самочувствия на дневную активность. На основании балльной шкалы рассчитывали дневные и ночные клинические индексы, характеризующие среднее значение симптомов БА за весь период наблюдения.

Шкала дневных симптомов астмы (в баллах):

0 - отсутствие симптомов;

1 - появились предвестники удушья (заложенность носа, приступы чиханья, першение в горле, зуд слизистых), проходят самостоятельно или после приема антигистаминных препаратов (кларитина, тавегила, кетотифена, интала);

2 - легкие затруднения дыхания, проходят самостоятельно, не мешают нормальной ежедневной активности;

3 - кратковременные приступы удушья (кашля) не чаще одного-двух раз в день, проходят самостоятельно или купируются таблеткой эуфиллина, ингаляцией беротека или сальбутамола, мешают некоторым видам деятельности (например, занятиям спортом);

4 - приступы удушья чаще двух-трех раз в сутки, самостоятельно не проходят, требуются ингаляции беротека (сальбутамола) и прием таблетки эуфиллина, не оказывают существенного влияния на дневную активность;

5 - приступы удушья возникают периодически в течение всего дня, требуются ингаляции беротека, прием теофиллина, внутривенное введение эуфиллина, нарушается работоспособность;

6 - приступы удушья частые, нет эффекта от ингаляции беротека (сальбутамола), необходимо внутривенное введение эуфиллина, прием глюкокортикостероидных препаратов, дневная активность значительно снижена.

Шкала ночных симптомов астмы (в баллах):

0 - отсутствие симптомов;

1 - проявляются предвестники удушья в ранние утренние часы, проходят самостоятельно или после приема кларитина, интала;

2 - приступы удушья один раз в течение ночи или вынуждают проснуться раньше, требуется ингаляция беротека (сальбутамола);

3 - пробуждение два-три раза из-за приступов удушья (кашля), необходимы ингаляции беротека, прием эуфиллина;

4 - отсутствие сна большую часть ночи из-за приступов удушья (кашля), нет эффекта от ингаляций беротека, приема эуфиллина, необходимо внутривенное введение эуфиллина, применение глюкокортикостероидных препаратов.

Результаты САВ оценивали также по 4-х балльной системе: 0 - неудовлетворительный эффект; 1 - удовлетворительный эффект, симптомы астмы уменьшились незначительно; 2 - хороший эффект, симптомы астмы уменьшились значительно; 3 - отличный эффект, симптомы астмы отсутствуют.

Эффективность и безопасность лечения аллерговакцинами определяли по анализу дневников самонаблюдения больного, оценке динамики изменений симптомов астмы в процессе аллерговакцинации и объективной оценке состояния больного врачом, а также на основании аллергенспецифических лабораторных исследований.

Помимо общепринятых методов клинической и лабораторной диагностики в ходе аллерговакцинации, всем больным проводили стандартное иммунологическое исследование, включающее определение в сыворотке уровня аллергенспецифических IgE-антител к аллергену домашней пыли методом иммуноферментного анализа с применением иммуноферментной тест-системы для определения аллергенспецифических IgE-антител человека, произведенной ФУГП «Аллерген», г. Ставрополь. Основным биологическим реагентом тест-системы являются моноклональные анти-IgE-антитела, входящие в пероксидазный конъюгат, способные выявлять в сыворотке крови больных антитела класса иммуноглобулина E, которые аффинно взаимодействуют с аллергеном домашней пыли, сорбированном на поверхности полистиролового планшета методом неконкурентного непрямого твердофазного иммуноферментного анализа.

Уровень содержания IgE-антител к домашней пыли определяли до и после окончания стационарного курса САВ. Учет результатов проводили инструментально на спектрофотометре вертикального сканирования АИФ-ОИС, производства ПО «Витязь» при длине волны 492 нм. Анализ считали действительным, если показатели оптической плотности цельного раствора референс-реагента (IgE-антитела) превышали 1,0.

Для получения сопоставимых результатов различных серий опытов, для исключения зависимости от активности компонентов иммуноферментной реакции, результаты выражали в условных единицах (EU, Elisa Units), рассчитанных по формуле:

$$EU = OD_{оп.} * OD_{ср.сч.} * 1000 / OD_{оп.сч.}$$

где EU - значение скорректированной активности ИФА;

OD оп. - оптическая плотность в лунке с исследуемым образцом в данном опыте;

OD оп.ст. - оптическая плотность в лунке с положительной контрольной сывороткой в данном опыте;

OD ср.ст. - средняя оптическая плотность в лунках с положительной контрольной сывороткой в серии из независимых опытов.

Титр аллергенспецифических IgG-антител определялся в реакции пассивной гемагглютинации с эритроцитарным диагностикумом домашней пыли, приготовленным глутаровоальдегидным способом [16].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок. Достоверность различия определяли при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Динамика симптомов астмы представлена в таблице 1. Средний уровень клинических симптомов по группам существенно не отличался, хотя тенденция к наиболее высокой симптоматике отмечалась в 1-й группе (пероральная аллерговакцинация).

Таблица 1

Динамика симптомов бронхиальной астмы в течение аллерговакцинации ( $M \pm m$ )

Группа, количество больных, метод аллерговакцинации	Клинический индекс, баллы			
	До лечения	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1-я, n=38, пероральный	4,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3*	1,2 ± 0,2*	1,4 ± 0,2*
2-я, n=35, внутрикожный	3,7 ± 0,3	1,3 ± 0,3*	1,3 ± 0,3*	1,5 ± 0,2*
3-я, n=33, подкожный	3,9 ± 0,5	1,4 ± 0,3*	1,6 ± 0,5*	1,9 ± 0,4*

*Примечание.* \*- достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) после специфической аллерговакцинации по сравнению с исходными данными.

Как видно из таблицы 1, через 3, 6 и 12 месяцев после аллерговакцинации во всех группах наблюдалось достоверное снижение симптомов астмы, однако степень этого снижения уменьшалась к 12-му месяцу. Усиление клинических симптомов заболевания в большинстве случаев было обусловлено нерегулярным введением пациентами поддерживающих доз аллерговакцины. Неблагоприятное влияние на течение заболевания и эффективность аллерговакцинации оказывали смешанная форма астмы, полисенсibilизация и отсутствие элиминационного режима.

Положительный результат пероральной аллерговакцинации после завершения 12-месячного курса был отмечен у 35 больных (92,1%). При этом наблюдалось исчезновение симптомов астмы или уменьшение частоты приступов удушья и более легкое их течение, прекращение ночного кашля. Отличный результат лечения отмечали 7 больных (18,4%), хороший – 18 больных (47,4%), удовлетворительный – 10 больных (26,3%), неудовлетворительный результат отмечался у 3-х больных (7,9%).

В группе больных, получавших САВ внутрикожно, через 12 месяцев положительный результат отмечен у 32 больных (91,4%), в том числе отличный – у 4 больных (11,4%), хо-

роший – у 18 больных (51,4%) , удовлетворительный – у 10 больных (28,6%). Неэффективным лечение было у 3 больных (8,6%).

После окончания подкожного введения аллергена положительный результат наблюдался у 27 больных (84,5%), причем отличный результат отмечался лишь у 3-х больных (9,1%), хороший - у 12 (36,4%), удовлетворительный у 13 (39,4%), неудовлетворительный – у 5 больных (15,1%).

Таким образом, через 12 месяцев после пероральной и внутрикожной аллерговакцинации число отличных и хороших результатов лечения составило 65,7% и 62,8% и 45,5% соответственно, неудовлетворительные результаты наблюдались у 7,9%, 8,6% и 15,1% больных соответственно ( $p > 0,05$ ). Во всех группах наиболее эффективным оказалось лечение у больных с легким течением бронхиальной астмы. Так, отличный результат лечения при различных методах САВ отмечался у 76,7 % больных с легким течением астмы, что указывает на целесообразность проведения аллерговакцинации на ранних сроках заболевания.

Через 12 месяцев улучшение состояния сохранялось у 27 больных (77,1%), получавших пероральную аллерговакцинацию, у 27 больных (80,6%) после внутрикожной вакцинации, у 20 больных (60,6%), получавших подкожную аллерговакцинацию ( $p > 0,05$ ). Рецидивы астмы были обусловлены в большинстве случаев нерегулярным амбулаторным приемом поддерживающих доз аллерговакцин и прерыванием аллерговакцинации через 6-8 месяцев в связи с прекращением приступов удушья или по другим причинам.

Результаты исследования содержания специфических IgE-антител в сыворотке крови больных бронхиальной астмой обобщены в таблице 2.

Таблица 2

Снижение уровней антител класса IgE (ЕU/мл) к аллергену домашней пыли после стационарного курса специфической аллерговакцинации различными способами ( $M \pm \Delta$ )

Период наблюдения	Группы больных, способ аллерговакцинации		
	1-я, пероральный	2-я, внутрикожный	3-я, подкожный
До аллерговакцинации	$755 \pm 41$	$776 \pm 52$	$779 \pm 34$
После аллерговакцинации	$395 \pm 24^*$	$449 \pm 28^{* \circ}$	$461 \pm 32^{* \circ}$

*Примечание.* \* - достоверное отличие уровней активности антител до и после аллерговакцинации,  $p < 0,05$ ; ° - достоверное отличие уровней активности антител между 1-й и 2-й, 3-й группами,  $p < 0,05$ ;  $\Delta$  – доверительный интервал.

Из представленных данных следует, что до проведения курса аллерговакцинации средний уровень активности антител класса IgE не имел существенных различий между группами.

Изучение изменений в содержании специфических IgE-антител выявило их достоверное снижение во всех группах, что свидетельствует о положительном влиянии на гуморальное звено системы иммунитета как перорального, так и парентеральных методов САВ. После курса САВ в 1-й группе больных, получавших пероральную аллерговакцину, отмечалось достоверно большее снижение уровней активности IgE-антител по сравнению со 2-й группой больных, получавших аллерген внутрикожно и 3-й группой, где его вводили подкожно.

Вместе с тем необходимо отметить, что усредненные показатели содержания аллерген-специфического IgE у больных в ходе лечения отражают его динамику в группах и не всегда соответствуют индивидуальным колебаниям. Так, в 1-й группе у 30 (78,9%) больных, получавших пероральную аллерговакцинацию содержание специфического IgE снизилось, у 3 больных (7,9%) не изменилось, а у 5 больных (13,2%) повысилось. Во 2-й группе больных (внутрикожная САВ) содержание специфического IgE снизилось у 33 больных (94,3%), не изменилось у 2 больных (5,7%). В 3-й группе больных, получавших

аллерген подкожно, наблюдалось снижение IgE-антител у 29 больных (88%), у 2 больных (6%) его уровень не изменился, а у 2 больных (6%) – повысился, при этом различий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

У 7 больных всех трех групп с повышенным уровнем активности IgE-антител после курса САВ имелось среднетяжелое течение астмы, степень кожной сенсibilизации к аллергену домашней пыли варьировала от 1,5 «+» до 2,5 «+». При этом положительный результат аллерговакцинации был отмечен у всех больных: у 4-х – хороший, у 3-х – удовлетворительный.

Трое больных (42,9%) с легкой астмой и четверо (57,1 %) с астмой средней тяжести течения составили группу больных, где в ходе аллерговакцинации не наблюдалось изменений уровня специфического IgE после аллерговакцинации. Степень кожной сенсibilизации варьировала от 2 «+» до 3,5 «+». Отличный результат лечения отмечался у 2-х, хороший – у 3-х, удовлетворительный эффект - у 2-х больных.

Следовательно, повышение уровня IgE-антител у больных или отсутствие их изменений непосредственно не сказывалось на эффективности аллерговакцинации.

При изучении зависимости содержания специфического IgE от степени выраженности кожной сенсibilизации к аллергену домашней пыли было выявлено, что у больных с выраженными (2-4 «+») кожными пробами исходные уровни аллергенспецифических IgE - антител достоверно ( $p < 0,05$ ) выше их уровней у больных с кожной реакцией 1-1,5 «+» (табл.3).

Таблица 3

Связь уровня активности антител класса IgE (EU/мл) к аллергену домашней пыли после специфической аллерговакцинации различными способами в зависимости от степени выраженности кожной пробы на этот аллерген ( $M \pm \Delta$ )

Степень кожной реакции	Период наблюдения	Способ аллерговакцинации		
		пероральный	внутрикожный	подкожный
1-1,5 «+»	До аллерговакцинации	718 $\pm$ 65	740 $\pm$ 67	713 $\pm$ 53
	После аллерговакцинации	385 $\pm$ 31*	417 $\pm$ 82*	382 $\pm$ 24*
	% снижения IgE-антител	46	44	46
2-4 «+»	До аллерговакцинации	851 $\pm$ 72**	887 $\pm$ 82**	787 $\pm$ 48**
	После аллерговакцинации	412 $\pm$ 29*	456 $\pm$ 43*	515 $\pm$ 62* <sup>o</sup>
	% снижения IgE-антител	52	49	35

*Примечание.* \* - достоверное отличие уровней активности антител до и после курса аллерговакцинации,  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверное отличие уровней активности антител между группами больных с выраженностью кожной реакции 1-1,5 «+» и 2-4 «+» до курса аллерговакцинации,  $p < 0,05$ ; <sup>o</sup> - достоверное отличие уровней активности антител в 3-й группе больных с выраженностью кожной реакции 1-1,5 «+» и 2-4 «+» после курса аллерговакцинации,  $p < 0,05$ ;  $\Delta$  – доверительный интервал.

Как видно из таблицы 3, после пероральной аллерговакцинации у больных с выраженностью кожной пробы на 1-1,5 «+» наблюдалось снижение уровня IgE-антител на 46%, тогда как при кожной пробе 2-4 «+» - на 52%; после аллерговакцинации внутрикожным методом уровень активности антител класса IgE снизился на 44% и на 49% соответственно. Менее значительное снижение наблюдалось у больных после подкожного введения аллергена: при кожной пробе на 1-1,5 «+» уровень специфического IgE снизился на



46%, при 2-4 «+» - на 35% и в этой группе сохранилась достоверная разница уровней активности IgE-антител между больными с выраженностью кожной реакции 1-1,5 «+» и 2-4 «+» (см. табл.3).

При анализе динамики уровней специфических IgE-антител у больных с разной степенью тяжести бронхиальной астмы выявлено их снижение после завершения стационарного курса САВ, но не было различий между группами.

После окончания стационарного курса аллерговакцинации наблюдалось достоверное увеличение титров IgG во всех группах. Данные представлены на рис.1.

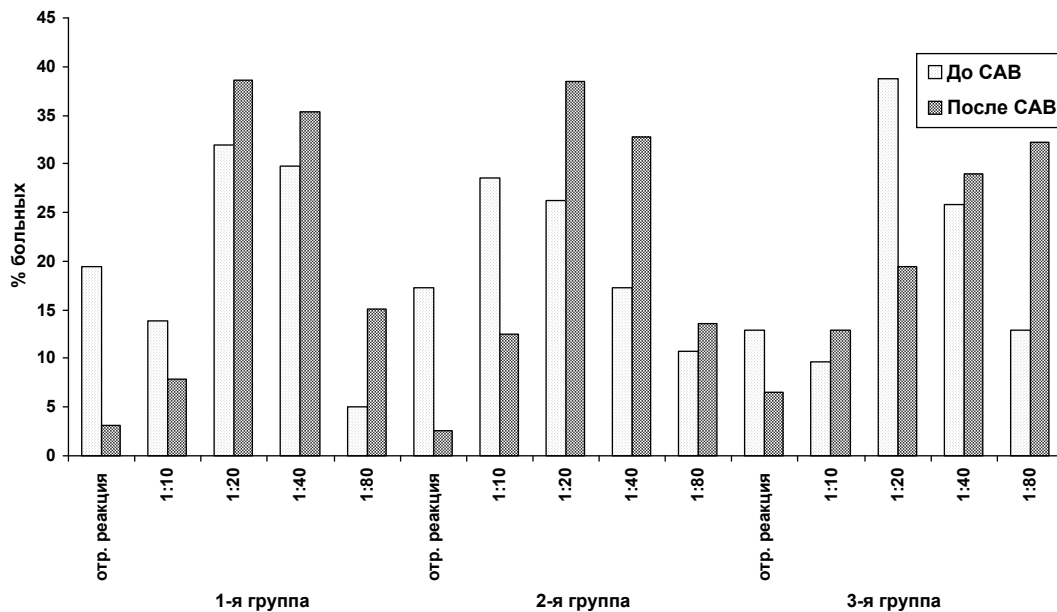


Рис. 1. Увеличение титров IgG-антител после аллерговакцинации больных бронхиальной астмой.

По оси абсцисс – титры антител при различных способах специфической аллерговакцинации: 1-я группа - пероральная САВ, 2-я группа – внутрикожная САВ, 3-я группа – подкожная САВ.

Сравнительный анализ содержания IgG-антител после завершения стационарного курса аллерговакцинации различными способами существенных различий между группами не выявил. Уменьшилось количество больных с отрицательной реакцией: в 1-й группе - с 19,5% до 3,1%; во 2-й – с 17,3% до 2,6%; в 3-й – с 12,9% до 6,5%. Наибольшее число (32,2%) больных с титром IgG-антител 1:80 было в 3-й группе (подкожная САВ). Повышение содержания IgG-антител отмечалось преимущественно у больных с легким и среднетяжелым течением атопической формы бронхиальной астмы и коррелировало с эффективностью проводимой аллерговакцинации ( $r=0,5$ ;  $p<0,05$ ).

Таким образом, полученные в ходе исследования данные свидетельствуют, что аллерговакцинация оказывает выраженное положительное влияние на течение бронхиальной астмы и сопровождается позитивными иммунологическими изменениями. Для большинства больных оказалось типичным снижение уровней IgE-антител и повышение IgG-антител после курса САВ. Многие авторы наблюдали аналогичные изменения, свидетельствующие о подавлении IgE-зависимого иммунного ответа [3,4]. Однако имеются и другие работы, в которых сообщается об отсутствии корреляции между эффективностью лечения и изучаемыми показателями [5-7], что наблюдалось и в нашем исследовании у не-

большого количества (13,2%) больных. По мнению некоторых авторов, отсутствие четкой взаимосвязи между рассматриваемыми процессами, определяет необходимость выбора в качестве достоверного критерия эффективности аллерговакцинации изменение назальной и бронхиальной специфической и неспецифической гиперреактивности в процессе лечения [17,18].

В течение последнего десятилетия способы и методы аллерговакцинации продолжают совершенствоваться с целью повышения эффективности лечения и уменьшения риска побочных осложнений. Существующие ускоренные методы аллерговакцинации до настоящего времени не нашли широкого применения в практике, так как разные авторы отмечают местные и системные осложнения от инъекций лечебных доз аллергенов у 12-36 % больных [8,19]. В тоже время имеются сообщения [20] о том, что при внутрикожном введении аллергена осложнения возникают реже, оценка степени выраженности местной реакции позволяет точнее коррелировать дозы аллергена, при этом создаются хорошие условия для представления аллергена Т-клеткам и быстрой доставке его в регионарные лимфатические узлы и другие лимфоидные органы. Известно также, что пероральный способ вакцинации в большей степени, чем парентеральный способствует формированию иммунологической толерантности к аллергенам [8,9,10], хорошо переносится больными, удобен для применения, однако имеющиеся в литературе данные об его эффективности часто противоречивы [21-24]. Применяя способ внутрикожной и пероральной аллерговакцинации, мы разработали ускоренную схему лечения, позволяющую избежать нежелательных побочных реакций и сократить продолжительность стационарного курса лечения в среднем на 7-8 дней. Эффективность лечения была выше у больных с легким течением астмы, что подтверждалось клиническими критериями. Регулярный прием больными поддерживающих доз аллерговакцины на амбулаторном этапе способствовал сохранению достигнутых положительных результатов аллерговакцинации. Анализируя полученные данные об эффективности используемых нами способов внутрикожной и пероральной аллерговакцинации, мы пришли к выводу, что они не уступают по эффективности парентеральным и могут быть рекомендованы для более широкого применения.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Пероральная и парентеральная специфическая аллерговакцинация являются эффективным методом профилактики обострений атопической бронхиальной астмы.
2. Клиническая эффективность аллерговакцинации сопровождалась у большинства больных бронхиальной астмой снижением уровней активности IgE-антител и увеличением титра IgG-антител к аллергену домашней пыли, что свидетельствовало об уменьшении сенсibilизации к причинно-значимому аллергену у больных бронхиальной астмой после курса специфической аллерговакцинации.
3. Более выраженное снижение специфических IgE-антител после пероральной и внутрикожной аллерговакцинации наблюдалось при высокой степени кожной сенсibilизации.
4. Ускоренные пероральный и внутрикожный методы аллерговакцинации позволяют сократить сроки пребывания больного в стационаре, не уменьшая при этом безопасность лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. - М.: Фармарус Принт; 1998
2. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. – Мн: Вышэйшая школа; 1991
3. Durham S.R., Till S.J. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1998; vol 102; 2:3-53.
4. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. J Allergy 1998; vol 53, suppl.1-42.

5. Новиков Д.К., Новикова В.И., Доценко Э.А. Бронхиальная астма у взрослых и детей. Москва-Витебск; 1998
6. Foucard T., Johansson SGO. Allergen-specific IgE and IgG antibodies in pollen allergic children given immunotherapy for 2 to 6 years. *J Clin Allergy* 1978; 8:249-59.
7. 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. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 59:190-9.
8. Adkinson N.F. et al.: Immunotherapy of allergic disorders: Traditional and Novel Approaches. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1992; 99:257.
9. Bienestock J., Befus A.D. Mucosal immunology. *Immunology* 1980; 41:249-55.
10. Bousquet J., Michel F.B.: Subcutaneous and local specific immunotherapy in perspective. Proceedings of XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology. Madrid, 1995; 717-22.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NYLB/WHO Workshop Report 1993 (NIH Publ: 95-3659, January 1995) Bethesda, 1995; 1-176.
12. Lebowitz M.D. The use of peak expiratory flow rate measurement in respiratory disease *Pediat Pulmonol* 1991; vol 11:166-74.
13. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей. *Пульмонология* 1998; 3; приложение:60-86.
14. Lieberman P.L., Crawford L.V. Management of the Allergic Patient. New York, 1982; 38-82.
15. Табеева Д.М. Руководство по иглорефлексотерапии. М.: Медицина; 1982
16. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. Москва-Витебск; 1996
17. Chyrek-Borowska S., M.D. Clinical efficacy of immunotherapy. Progress in asthma and allergy, Proceedings of the central and eastern European conference on asthma, allergy and clinical immunology, 1996; 185-8.
18. Черняк Б.А., Воржева И.И., Сукманская Е.О. Реактивность бронхов и ее изменение у больных пыльцевой бронхиальной астмой в процессе специфической иммунотерапии. *Аллергология и иммунология*; 2000; том 1; 1:69-76.
19. Malling H.J., Weeke B. Revised EAACI Position Paper on Immunotherapy. *Allergy*, 1993, suppl. 48/14.
20. Медуницын Н.В. Вакцинология. М.: Триада-Х; 1999
21. Taudorf E., Laurssen L.C., Bjorksten et al. Oral hyposensitisation using birch pollen. Abstract 135, 12 International Congress Allergology and Clinical Immunology. Washington, 1985
22. 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; vol 14:541-50.
23. Oppenheimer J., Areson J.G., Nelson H.S. Safety and efficacy of oral immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 1994; vol 93:61-7.
24. 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):30-8.

Поступила 15.01.2001 г.

УДК 612-097:613.63

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОЧИХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ АЛЛЕРГИЗИРУЮЩИХ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ**