

## **ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЛЛИНОЗОМ МЕТОДОМ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕГИОНАРНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ**

*Одес. нац. мед. ун-т (ректор – акад. В.Н. Запорожан)*

Наиболее частым проявлением аллергии является аллергический ринит (АР). В структуре аллергопатологии на его долю приходится 60-70% [9]. Аллергический ринит сегодня рассматривается в контексте системного аллергического заболевания, почти всегда он связан с другими атопическими заболеваниями [6, 12]. Распространенность АР в мире достаточно высока и зависит от географических, генетических условий, факторов окружающей среды, аллергенной активности наиболее распространенных в изучаемом регионе аллергенов и аллергенной нагрузки.

Рост распространенности АР во всем мире ученые связывают с повышением общего количества пыльцы в атмосферном воздухе, увеличением количества популяций клещей домашней пыли, с плохой вентиляцией жилых и офисных помещений и малоподвижным (сидячим) образом жизни, который способствует формированию и увеличению процента больных АР с поливалентной аллергией. Группа ученых во главе с Enricо Compalati (2007) проанализировали результаты эпидемиологических исследований по программе ISAAC во многих регионах мира и отметили, что первое место по распространенности аллергических симптомов занимает именно Украина, которая разделяет первое место с Великобританией (симптомы АР выявлены у 40% украинцев). В Украине, согласно отчетам областных специалистов (<http://www.ifp.kiev.ua>), заболеваемость аллергическим ринитом увеличивается в среднем на 6,5% в год.

По данным наших клинических и аэропаллинологических исследований, прово-

димых в 2009-2010 гг., наиболее распространены поллинозные риноконъюнктивиты, вызванные полисенсibilизацией к сорным травам, преимущественно к полыни, лебеде и амброзии.

Наиболее эффективным методом лечения пациентов с аллергическими заболеваниями является специфическая иммунотерапия [4]. Специфическая иммунотерапия (СИТ) эмпирически использовалась с 1911 г. Дальнейшее развитие науки утвердило ее как надежный метод лечения и респираторной аллергии, поскольку СИТ является единственным методом, который влияет на все звенья патогенеза аллергических заболеваний и позволяет оборвать их развитие и естественное течение [7, 9]. С 1980 по 2000 год эффективность СИТ доказана в 43 двойных слепых плацебо контролируемых клинических исследованиях [10]. Традиционным считается парентеральный путь введения растворов аллергенов [3], но в последние годы перспективными также считаются и альтернативные пути введения препаратов. Альтернативные пути называются «local immunotherapy» и включают назальную, бронхиальную, оральную и сублингвальную СИТ. Именно сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) представляет наибольший интерес благодаря замечательному профилю безопасности. При этом толерантность индуцируется сначала на слизистой оболочке, что проявляется в снижении уровня назального IgE по сравнению с сывороточным [5, 9]. По сравнению с подкожной СИТ сублингвальная дает более быстрый эффект, имеет безопасный профиль, а эффективность сублингвальной иммунотерапии пыльцевыми и клещевыми аллерге-

нами при АР иногда даже превышает инъекционный метод [1, 8].

Для оптимизации результатов лечения целесообразно использовать регионарные антигены на основе антигенных особенностей, характерных для различных географических и климатических зон [2]. Однако к настоящему времени в отечественной промышленной аллергологии не учитывались эти особенности. Нами впервые предпринята попытка создания регионарных пыльцевых аллергенов с помощью Винницкого предприятия "Иммунолог". Пыльца растений собиралась в августе 2008 г. в пригороде Одессы, согласно требованиям производства. Смесь аллергенов включала пыльцу амброзии, полыни, лебеды и подсолнечника, выпущена в виде драже для рассасывания. Лечение проводилось по традиционной рекомендуемой схеме.

Аллергологическое обследование включало постановку кожных проб (прик-тест) с пыльцевыми аллергенами, определялся уровень общего и специфического IgE в сыворотке крови, изучалась эозинофилия носового секрета и периферической крови. К участию в исследовании привлекались больные в возрасте от 18 до 37 лет, обоих полов, как минимум с двухлетним анамнезом аллергического ринита, вызванного пыльцевыми аллергенами амброзии, полыни, подсолнечника и лебеды, у которых на протяжении предыдущего месяца симптомы отсутствовали или наблюдались в легкой форме. Тяжесть течения сезонного аллерги-

ческого ринита оценивалась анамнестически на основе полученной от пациента информации о выраженности симптомов в предыдущий сезон цветения сорняков. Течение определялось как среднетяжелое или тяжелое, если выраженность симптомов составила 2 балла или более по шкале от 0 до 3 (где 0 – отсутствие симптомов, 3 – тяжелая форма заболевания) в 8 категориях, по которым проводилась оценка (чиханье, зуд в полости носа, ринорея, заложенность носа, слезотечение, покраснение глаз, зуд в глазах или зуд в горле) в период предыдущего сезона цветения сорняков.

Больные с поллинозом, согласившиеся на проведение СИТ, были подразделены на две группы, по 20 человек в каждой, однородные по полу и возрасту; мужчин и женщин было примерно поровну. Первая (1-я) группа пациентов получала сублингвальную СИТ с помощью драже из материала, собранного в центральном регионе Украины (Винницкая обл.); 2-я группа – аналогичную терапию из аллергенов, собранных в Одесском регионе. Других отличий в лечении не было. Лечение пациенты начинали в ноябре – декабре и заканчивали через 4-5 мес. В дальнейшем больные получали поддерживающую терапию - по 1 драже 5-го ряда 1 раз в 2 недели постоянно на протяжении нескольких лет. Пока нам удалось проследить эффективность лечения по клиническим и иммунологическим показателям в период пыления в августе-октябре 2010 и 2011 гг.

Таблица 1

Сравнительный анализ клинических результатов СлИТ при поллинозе регионарными и стандартными аллергенами через 2 года

Аллерген	Хороший результат	Удовлетворительный	Незначительное улучшение	Неудовлетворительный	Всего
	количество обследуемых				
Региональный	12 (60,0%)	5 (25,0%)	2 (10%)	1 (5%)	20 (100%)
Стандартный (контроль)	7 (35%)*	8 (40%)	2 (10%)	3 (15%)	20 (100%)

Примечание: \*- разница статистически достоверна, при  $P < 0,05$ .

Клинические результаты (табл. 1) оказались высокими в обеих группах больных: среди лиц, леченных стандартными аллер-

генами, положительные показатели в целом составили 85%, а в группе с применениями индивидуальных аллергенов – 95%. Следу-

ет также отметить в этой группе очень высокий процент "хороших" клинических результатов (60%), значительно превышающий таковой в контрольной группе, т.е. имеет место не только количественно, но и качественно лучший результат, что очень важно для пациентов. При анализе клинических симптомов (табл. 2) достоверная разница показателей по сравнению с началом лечения отмечена в обеих группах, практически по всем основным симптомам. Между основной (регионарные аллергены) и контрольной группами (стандартные аллергены) получены достоверные различия только по симптомам раздражения в носу (ринорея, зуд и чиханье) через 2 года. Клиническое

улучшение одинаково влияло на весь спектр клинических признаков - и на носовую обструкцию, и на проявления раздражения слизистой оболочки носа и глаз. В обеих группах в процессе лечения в первую очередь снимались зуд в носу, слезотечение, после этого уменьшалось количество отделяемого из носа, и, в последнюю очередь, восстанавливалось носовое дыхание. Таким образом, СИТ оказалась одинаково эффективной и для "блокадников", и для "чихающих".

В ходе работы нами была изучена динамика гиперчувствительности к аллергенам на протяжении 2 лет лечения и наблюдения (табл. 3).

Таблица 2

Сравнительная оценка жалоб больных аллергическим риноконъюнктивитом до и после СЛИТ (в баллах)

Симптомы аллергического риноконъюнктивита		Оценка жалоб больных в разных группах (в баллах)					
		леченные регионарными аллергенами			леченные стандартными аллергенами		
		до лечения	через 1 год после лечения	через 2 года после лечения	до лечения	через 1 год после лечения	через 2 года после лечения
Носовые симптомы	чиханье	2,88±0,20	0,75±0,10	0,40±0,08	2,90±0,19	1,05±0,12*	0,77±0,08*
	зуд в носу	2,75±0,15	1,05±0,12	0,56±0,10	2,80±0,20	1,20±0,12	0,85±0,10*
	ринорея	2,96±0,14	0,94±0,10	0,52±0,10	2,95±0,22	1,12±0,10	0,88±0,10*
	заложенность носа	2,25±0,19	1,05±0,08	0,80±0,13	2,20±0,15	1,20±0,11	0,95±0,09
Глазные симптомы	слезотечение	2,65±0,22	1,07±0,10	0,77±0,12	2,62±0,18	1,12±0,10	0,98±0,11
	покраснение глаз	2,65±0,20	1,13±0,12	1,00±0,10	2,55±0,22	1,20±0,08	1,15±0,10
	зуд в глазах	2,43±0,25	1,10±0,11	0,66±0,12	2,50±0,22	1,20±0,10	0,87±0,09
	зуд в горле	1,77±0,15	0,65±0,10	0,60±0,08	1,82±0,18	0,80±0,12	0,78±0,10

Примечание: \*- разница статистически достоверна, при P<0,05.

Таблица 3

Динамика чувствительности к аллергенам у больных поллинозом в процессе лечения

Группы обследованных больных	Общее количество обследованных	Чувствительность к аллергенам		
		повысилась	без изменений	снизилась
		количество пациентов		
Лечились с помощью региональных аллергенов	20 (100%)	-	2 (10%)	18 (90%)
Лечились с помощью стандартных аллергенов	20 (100%)	1	4 (20%)	15 (75%)
	P			<0,05

Таблица 4

## Результаты прик-тестов у пролеченных больных

Аллерген	Группы больных					
	леченные регионарными аллергенами			леченные стандартными аллергенами		
	до лечения	через 1 год после лечения	через 2 года после лечения	до лечения	через 1 год после лечения	через 2 года после лечения
	размер папулы, мм					
Амброзия	10,6±0,4	8,5±0,4*	5,1±0,3**	10,7±0,4	9,0±0,2*	5,0±0,3**
Лебеда	9,8±0,3	7,0±0,3*	3,5±0,1**	9,3±0,2	7,0±0,2*	6,4±0,2**
Полынь	11,9±0,2	5,9±0,3*	3,0±0,2**	11,1±0,3	6,6±0,3*	4,0±0,1**
Подсолнечник	10,4±0,2	6,5±0,3*	4,0±0,3**	10,1±0,3	7,1±0,4*	5,8±0,2**

Примечание: \* - достоверность отличий ( $p < 0,05$ ) по отношению к показателям «до лечения»; - \*\* достоверность отличий - ( $p < 0,05$ ) по сравнению с результатами, полученными через 1 год после лечения.

Таблица 5

## Определение уровня специфического IgE у больных поллинозом

Аллерген	Показатель	Количество больных разных групп					
		леченные регионарными аллергенами			леченные стандартными аллергенами		
		до лечения	через 1 год после лечения	через 2 года после лечения	до лечения	через 1 год после лечения	через 2 года после лечения
Амброзия	высокий	12 чел	6 чел	-	14 чел	6 чел	-
	умеренный	3 чел	2 чел	-	5 чел	2 чел	-
	низкий	3 чел	2 чел	2	1 чел	-	-
Лебеда	высокий	11	4	-	12	6	-
	умеренный	6	3	2	4	2	2
	низкий	2	1	-	4	3	2
Полынь	высокий	15	4	-	14	7	2
	умеренный	5	2	1	5	2	2
	низкий	-	-	-	1	-	-
Подсолнечник	высокий	5	2	-	7	4	2
	умеренный	4	2	-	2	2	1
	низкий	-	-	-	1	-	-

## Динамика иммунологических показателей до и после СЛИТ

Показатели	До лечения (N=40)	Леченные регионарными аллергенами (N=20)	Леченные стандартными аллергенами (N=20)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,40 $\pm$ 0,28	7,54 $\pm$ 0,41*	6,67 $\pm$ 0,54
Лимфоциты, %	30,31 $\pm$ 0,93	34,88 $\pm$ 1,63*	33,75 $\pm$ 1,43*
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,98 $\pm$ 0,12	2,27 $\pm$ 0,15*	2,15 $\pm$ 0,30
ФАЛ, %	65,15 $\pm$ 1,65	65,28 $\pm$ 1,54	64,21 $\pm$ 1,55
Индекс ФАЛ	5,45 $\pm$ 0,28	5,67 $\pm$ 0,38	5,55 $\pm$ 0,39
БАС, %	59,03 $\pm$ 2,22	59,55 $\pm$ 1,78	59,89 $\pm$ 1,45
Титр комплемента	0,098 $\pm$ 0,005	0,117 $\pm$ 0,011*	0,119 $\pm$ 0,009*
IgA, г/л	1,89 $\pm$ 0,10	2,35 $\pm$ 0,098*	2,170 $\pm$ 0,15*
IgM, г/л	1,16 $\pm$ 0,04	1,03 $\pm$ 0,09	1,23 $\pm$ 0,07
IgG, г/л	9,90 $\pm$ 0,33	12,15 $\pm$ 0,29*	11,80 $\pm$ 0,45*
Т-лимфоциты, %	37,81 $\pm$ 0,88	43,56 $\pm$ 0,75*	41,25 $\pm$ 0,70*
Т-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,744 $\pm$ 0,052	0,858 $\pm$ 0,064*	0,815 $\pm$ 0,058*
В-лимфоциты, %	28,41 $\pm$ 1,01	32,12 $\pm$ 1,06*	29,49 $\pm$ 1,15
В-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,592 $\pm$ 0,053	0,625 $\pm$ 0,050	0,608 $\pm$ 0,065
Т-хелперы, %	23,62 $\pm$ 0,78	29,78 $\pm$ 0,76*	26,88 $\pm$ 0,75*
Т-хелперы, $\times 10^9/\text{л}$	0,421 $\pm$ 0,034	0,493 $\pm$ 0,050*	0,491 $\pm$ 0,075
Т-супрессоры, %	16,14 $\pm$ 0,91	19,58 $\pm$ 0,51*	20,32 $\pm$ 1,05*
Т-супрессоры, $\times 10^9/\text{л}$	0,323 $\pm$ 0,033	0,380 $\pm$ 0,035*	0,393 $\pm$ 0,037*
Т-хелп/Тсупрессоры	2,10 $\pm$ 0,14	2,04 $\pm$ 0,19	2,09 $\pm$ 0,42
ЦИК (од)	98,4 $\pm$ 6,33	75,50 $\pm$ 5,3*	80,5 $\pm$ 6,60*
Эозинофилы, %	4,24 $\pm$ 0,81	2,65 $\pm$ 0,43*	3,23 $\pm$ 0,62*
Моноциты, %	5,80 $\pm$ 0,22	5,60 $\pm$ 0,20	5,42 $\pm$ 0,32
Нейтрофилы, %	66,80 $\pm$ 0,575	64,23 $\pm$ 0,515	65,20 $\pm$ 0,530

Примечание: - \* разница с результатом «до лечения» достоверна, при  $P < 0,05$

Анализ иммунологических показателей продемонстрировал следующую их динамику в процессе СЛИТ (табл. 6). В обеих группах больных отмечено увеличение абсолютного и относительного количества лейкоцитов, а лимфоцитов - только в группе пролеченных регионарными аллергенами. При исследовании иммуноглобулинов основных классов выявлено зависящее от вида аллергена повышение уровня IgG, которое было максимальным у лиц, леченных регионарными аллергенами. Уровень IgM

существенно не менялся в обеих группах пациентов. В процессе СИТ у обследуемых обеих групп отмечено повышение уровня IgA, который изначально был снижен. Выравнивание показателя IgA более значительно в группе лиц, пролеченных регионарными аллергенами. В обеих группах больных после СИТ наблюдалось увеличение как абсолютного, так и относительного количества Т-лимфоцитов. При этом наибольшие положительные изменения имели место у тех пациентов, результаты лечения

которых оценивались по клиническим критериям как хорошие и удовлетворительные. Наиболее значительное повышение количества Т-лимфоцитов выявлено при использовании регионарных аллергенов. Видимо, различные аллергены являются сопоставимыми по силе стимуляторами Т-лимфоцитов. Исследование двух основных субпопуляций показало увеличение числа как Т-хелперов, так и Т-супрессоров, при этом отмечен разная степень повышения в зависимости от вида аллергена. Наиболее значительное повышение количества Т-супрессоров зарегистрировано при лечении стандартными аллергенами, зато при использовании региональных аллергенов максимально возрастало число Т-хелперов, а количество Т-супрессоров увеличивалось в меньшей степени. В отношении В-лимфоцитов полученные результаты менее определенные. В целом число В-лимфоцитов достоверно не изменилось в группе лиц, леченных стандартными аллергенами, а у леченных индивидуальными аллергенами возрастало их относительное число. Таким образом, СЛИТ вызывает в организме больного поллинозом нарушения клеточного и гуморального иммунитета, зависящие от вида аллергена - при использовании регионарных аллергенов они более достоверно изменены. Изучение иммунологических показателей соответствует полученным клиническим результатам лечения, и раскрывает некоторые механизмы формирования выборочной аллергеноспецифической толерантности (в основном за счет IgG-антител, "блокирующих" преимущест-

венно по супрессорному типу и в меньшей степени - по клонально-дефицитному.

### **Выводы**

#### Начало формы

1. Клиническими и аллергологическими исследованиями, проведенными через 1 и 2 года от начала лечения, определена высокая эффективность сублингвальной специфической иммунотерапии больных поллинозом (положительные результаты составили 85-95%).

2. Сравнительный анализ использования при СЛИТ стандартных и регионарных аллергенов показал преимущество последних: большее число хороших результатов (60% против 35%), более высокая эффективность лечения симптомов раздражения в носу (уменьшение количества отделяемого из носа и приступов чиханья, зуда в носу).

3. Отмечено достоверное уменьшение размеров папул к основным аллергенам в обеих группах больных.

4. Через 2 года после начала проведения специфической иммунотерапии у пациентов, получавших СЛИТ, наблюдалось достоверное снижение и нормализация уровней специфического IgE, более значительное при использовании регионарных аллергенов, что коррелирует с изменением проявлений клинических симптомов.

5. Высокая эффективность и хорошая переносимость лечения методом сублингвальной специфической иммунотерапии с применением регионарных аллергенов позволяет рекомендовать их для лечения больных поллинозом,

1. Гогунська І.В. Специфічна імунотерапія хворих на алергічний риніт з поєднаною сенсibilізацією до побутових та пилоквих алергенів: Автореф. дис. ... доктора мед. наук. – 2011. - 40 с.
2. Гущин И.С. Преимущества специфической иммунотерапии и возможные пути ее совершенствования // Аллергология. – 1998. – №3. – С. 3-7.
3. Корицька І.В. Специфічна імунотерапія хворих на АЗ // Астма та алергія. – 2004. - №4. – С. 38-41.
4. Пухлик Б.М., Гогунська І.В., Корицька І.В., Яковенко О.К. Ефективність специфічної

імунотерапії при алергічних захворюваннях органів дихання з позиції доказової медицини // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2009. - №6. – С. 29-39.

5. Akdis C.A., Barlan I.B., Bahceciler N. Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy // Allergy. – 2006; 61(Suppl 81):11-4.
6. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis // Clin Ther. – 2009 May; 31 (5):921-44.

7. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J. World Health Organization, Allergic rhinitis and its impact on asthma // *Allerg.* – 2008; 63 (Suppl, 86): 8–160.
8. Incorvaia C., Mauro M., Cappelletti T., Pravettoni C., Leo G., Riario-Sforza G.G. New applications for sublingual immunotherapy in allergy // *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* - 2009;3(2):113-7.
9. Malling H.-J., Agrell., Croner S., Dreborg S. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy: Screening for mould allergy // *Allergy.* – 2007. – Vol, 40. Issue 2. – P. 108-114.
10. P.van Cauwenberge P., Bachert C. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis // *Allergy.* – 2000; 55: 116-134.
11. Savitsky V.B. et al. Airborne pollen in Kiyv. (Ukraine): gravimetric sampling // *Aerobiologia.* – 1996. - № 12. – P. 209-211.
12. Young Yull Koh, Chang Keun Kim. The Development of Asthma in Patients with Allergic Rhinitis *Curr Opin Allergy // Clin. Immunol.* - 3 (3):159-164.

Поступила в редакцію 11.01.12.

© С.М. Пухлик, Насер Шамхи Али Эль-Хабіб, В.Д. Карпович, 2012

**ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ  
МЕТОДОМ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ  
З ВИКОРИСТАННЯМ РЕГІОНАРНИХ  
АЛЕРГЕНІВ**

*Пухлік С.М., Насер Шамхі Али Эль-Хабіб,  
Карпович В.Д. (Одеса)*

*Резюме*

Представлено порівняльні клінічні результати лікування хворих на поліноз, викликаний непереносимістю пилку бур'янів (полин, лобода, амброзія, соняшник), методом сублінгвальної специфічної імунотерапії з використанням двох наборів алергенів - стандартного, виготовленого з пилку трав, зібраних в центральному регіоні України, і регіонарного, зробленого з пилку аналогічних трав, які ростуть в одеському регіоні. Кращі клінічні результати отримані при дворічному лікуванні регіонарними алергенами. Клінічні результати підтверджені алергологічними та імунологічними методами дослідження.

**EXPERIENCE IN TREATMENT  
OF POLLINOSIS BY IMMUNOTHERAPY  
WITH REGIONAL ALLERGENS**

*Pukhlik S.M., Nasser Ali Al-Shamhi Habib, Karpovich V.D. (Odessa)*

*Summary*

Presents comparative clinical results of treatment of pollinosis caused by intolerance to weed pollen by sublingual immunotherapy using two sets of allergens – a standard prepared from the pollen of plants collected in the central region of Ukraine, and regional of similar pollen grasses growing in the Odessa region. Higher clinical results obtained with two-year treatment of regional allergens. Clinical results were confirmed by allergology and immunology methods of investigation.