

С. Х. ХУТУЕВА  
В. Н. ФЕДОСЕЕВА

---

АЛЛЕРГЕН-  
СПЕЦИФИЧЕСКАЯ  
ИММУНОТЕРАПИЯ  
БРОНХИАЛЬНОЙ  
АСТМЫ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ  
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ (РААКИ)

---

С. Х. ХУТУЕВА, В. Н. ФЕДОСЕЕВА

**АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ  
ИММУНОТЕРАПИЯ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

МОСКВА, 2000

ББК 54.12

X98

X98 Хутуева С. Х., Федосеева В. Н. **АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ** – М.: Издательство «Экон», 2000. – с. 252.

**ISBN 5 – 8039 – 0018 – 4**

В монографии отражен опыт отечественных и зарубежных аллергологов применения противоаллергической защиты – аллерген-специфической иммунотерапии бронхиальной астмы.

**ISBN 5 8039 – 0018 – 4 © Хутуева С. Х., Федосеева В. Н., 2000 г.**

# Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	6
<b>ГЛАВА 1</b> <b>АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕМЕДЛЕННОГО</b> <b>ТИПА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ .....</b>	<b>11</b>
<b>ГЛАВА 2</b> <b>АЛЛЕРГЕНЫ – ЭТИОФАКТОРЫ БРОНХИАЛЬНОЙ</b> <b>АСТМЫ .....</b>	<b>19</b>
<i>Аэроаллергены .....</i>	<i>19</i>
классификация аллергенов.....	19
структура аллергенов .....	20
методы выделения аллергенов из природного сырья ..	23
номенклатура аллергенов .....	24
пыльцевые аллергены .....	25
низкомолекулярные аллергены – профилины .....	27
домашняя пыль как аллерген .....	28
инсектные аллергены .....	34
лечебные формы аллергенов .....	41
<i>Бактериальные аллергены .....</i>	<i>51</i>
история проблемы бактериальной аллергии .....	52
аллергены микрофлоры бронхов больных бронхиальной астмой.....	55
некоторые аспекты патогенеза бактериальной аллергии и механизмы СИТ .....	64
<b>ГЛАВА 3</b> <b>ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БРОНХИАЛЬНОЙ</b> <b>АСТМЫ .....</b>	<b>69</b>



#### **ГЛАВА 4**

### **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПЕКТРА ПРИЧИННО-ЗНАЧИМЫХ АЛЛЕРГЕНОВ ..... 78**

<i>Сенсибилизация к бытовым аллергенам .....</i>	<i>82</i>
<i>Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам .....</i>	<i>88</i>
<i>Пищевая аллергия .....</i>	<i>92</i>
<i>Сочетанная сенсибилизация .....</i>	<i>100</i>
<i>Пути формирования сочетанной сенсибилизации .....</i>	<i>111</i>

#### **ГЛАВА 5**

### **АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (СИТ) ..... 120**

<i>История СИТ .....</i>	<i>121</i>
<i>Метод аллерген-специфической иммунотерапии .....</i>	<i>124</i>
классический метод аллерген-специфической иммунотерапии .....	128
ускоренный метод СИТ .....	130
риск побочных эффектов СИТ .....	147
<i>Механизмы СИТ и клиничко-лабораторные критерии     эффективности СИТ .....</i>	<i>149</i>

#### **ГЛАВА 6**

### **АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПРЕДАСТМОЙ ..... 155**

<i>СИТ при аллергическом рините .....</i>	<i>156</i>
<i>СИТ при астматическом бронхите .....</i>	<i>160</i>
<i>СИТ при поллинозе .....</i>	<i>162</i>

#### **ГЛАВА 7**

### **АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ... 168**

<i>Специфическая иммунотерапия бытовыми аллергенами (домашней пыли, клещей, эпидермальными аллергенами) ....</i>	<i>170</i>
--	------------

<i>Специфическая иммунотерапия аллергенами домашней пыли</i> .....	174
<i>Специфическая иммунотерапия пыльцевыми аллергенами</i> .....	176
<i>Специфическая иммунотерапия больных бронхиальной астмой в условиях горного климата Приэльбрусья</i> .....	184
<b>ГЛАВА 8</b>	
<b>ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ</b> .....	192
<i>Отдаленные результаты аллерген-специфической иммунотерапии больных, прошедших лечение в детском возрасте</i> .....	198
<i>Отдаленные результаты фармакотерапии</i> .....	202
<b>ГЛАВА 9</b>	
<b>АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ</b> .....	205
<i>Аллергологическое обследование больных с использованием бактериальных аллергенов</i> .....	211
<i>СИТ при инфекционно-аллергической бронхиальной астме</i> .....	215
<i>СИТ при микробно-пыльцевой сенсибилизации</i> .....	227
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	236
<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	242

# ПРЕДИСЛОВИЕ

---

---

**Бронхиальная астма** — наиболее распространенное заболевание в структуре аллергических болезней. По данным эпидемиологов, бронхиальная астма выявляется среди 8 - 10% взрослого населения и более 7% детей страдает этим заболеванием (3, 9, 57).

В последнее десятилетие отмечается тенденция роста показателей заболеваемости бронхиальной астмой. В XX столетии зарегистрированы крупные «вспышки» бронхиальной астмы в ряде промышленных городов Европы, Азии, США, Англии и других стран. Наличие указанной эпидемиологической ситуации требует разработки эффективных способов терапии и профилактики одной из наиболее тяжелых аллергопатологий.

В разные периоды развития астмологии предлагались различные определения болезни «бронхиальная астма». В 1995 г. в объединенном докладе ВОЗ и Национального института здоровья США дано следующее определение понятия бронхиальной астмы: «Астмой является хронический воспалительный процесс дыхательных путей, в котором задействованы многие клетки, особенно тучные, эозинофилы и Т-лимфоциты. У восприимчивых индивидов данное воспаление вызывает рецидивирующие приступы удушья, одышки, сдавливания в области грудной клетки и кашля, особенно в ночное время и ранним утром. Данные симптомы обычно ассоциированы с распространяющимся затруднением дыхания, которое хотя бы частично снимается спонтанно или при лечении. Воспаление также является причиной ассоциированного повышения реактивности дыхательных путей на многие возбудители».

Концепция болезни — основа для разработки стратегии ее лечения. Нозология бронхиальной астмы основана на специфической этиологии воздействующих на ткани бронхолегоч-

ного аппарата аэроаллергенов, патоморфологических изменениях, механизмах болезни (формирование аллергического воспаления) и клинических ее проявлениях (61). Этиологические принципы, клинические признаки заболевания, степень выраженности и характер бронхиальной обструкции (легкая, средняя и тяжелая степень) положены в основу классификации этой болезни. В связи с этим всестороннее рассмотрение всех звеньев этиопатогенеза бронхиальной астмы и подходов к патогенетическим методам терапии является обязательным при выборе способов борьбы с этим тяжелым недугом.

Среди разнообразных методов лечения бронхиальной астмы можно выделить методы, направленные на устранение причины заболевания (этиологическое или элиминационное лечение) и на коррекцию патогенетических механизмов болезни (патогенетические методы терапии).

До настоящего времени единственным методом, так называемого, противоаллергического лечения, воздействующего на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса и обладающего профилактическим эффектом после завершения лечебных курсов, является аллерген-специфическая иммунотерапия (8, 12, 18). Этот метод (сокращенно СИТ) имеет преимущества перед фармакотерапевтическими методами, что позволяет получить длительную ремиссию заболевания, полное отсутствие симптомов болезни у пациента в период пыления растений, предотвращает переход более легких клинических проявлений бронхиальной астмы в тяжелые формы болезни, наконец, сохраняет трудоспособность пациента (57).

Ведущим звеном патогенеза бронхиальной астмы является повышенная чувствительность, гиперреактивность бронхов к аллергенам. Аллергическое воспаление, развивающееся в ответ на воздействие аэроаллергенов, чаще всего IgE-опосредованно. Воспалительная концепция ставит вопрос о необходимости проведения базисной противовоспалительной терапии. К этим методам относится и аллерген-специфическая иммунотерапия.

Метод СИТ, первоначально примененный при лечении пыльцевой аллергии, в настоящее время используется также для лечения болезней, обусловленных сенсibilизацией к инсектным, грибковым и другим аллергенам.

Комитетом Международного Союза иммунологических обществ и ВОЗ признана значимость метода СИТ в лечении аллергических заболеваний (69). Синонимами термина аллерген-специфическая иммунотерапия являются специфическая гипосенсибилизация, алерговакцинация и др., обозначающие названия вариантов СИТ, с помощью которых достигается снижение чувствительности организма больного к причинно-значимому аллергену (или нескольким аллергенам) путем многократного введения в организм малых доз этого аллергена (или аллергенов) (10, 14, 69). Анализ механизмов СИТ, рассмотрение критериев оценки эффективности метода является неотъемлемым условием ознакомления врача с методом гипосенсибилизирующей терапии.

К настоящему времени в аллергологической практике всего мира накоплен значительный опыт применения СИТ больным с бронхиальной астмой (44, 56, 57, 60, 69 - 75, 109, 134).

Существуют различные варианты осуществления гипосенсибилизирующей терапии, проведения аллерген-специфического лечения в сочетании (в комплексе) с другими методами терапии, в частности, в сочетании с базисной противовоспалительной терапией.

В предлагаемой вниманию читателей книге представлены в том числе результаты использования оздоровительного действия горного климата Приэльбрусья в лечении больных с бронхиальной астмой и его влияния на эффективность СИТ (56). Специальное внимание уделено вопросам бактериальной аллергии и опыту проведения СИТ бактериальными аллергенами у больных с инфекционно-аллергической (инфекционно-зависимой) бронхиальной астмой. Отмечено, что наряду с высокой эффективностью метода (при правильном выборе больных для специфической терапии, отборе причинно-значимых аллергенов и др.) могут выявляться некоторые недостатки СИТ (риск провокации реакций анафилактического типа у больного, длительность курсов терапии и др.). Это требует усовершенствования метода через селекцию альтернативного контроля СИТ, а также путем разработки новых форм лечебных аллергенов на основе молекулярной модуляции IgE-связывающих эпитопов, введения в аллергологическую практику адъювантных форм аллергенов и др. В связи с тем, что эффективность СИТ во многом

определяется качеством лечебных форм аллергенов, в монографии рассмотрены вопросы взаимосвязи их структуры и функции, качества существующих коммерческих лечебных форм этих аллергенов (аллергоидов, депонированных форм, химически модифицированных вариантов), схем введения препаратов. Значительное внимание уделено анализу отдаленных результатов проведения СИТ. Обсуждается опыт 30-летних наблюдений авторов по изучению клинической эффективности аллерген-специфической иммунотерапии, проведенной больным с бронхиальной астмой (57).

Отдельный раздел посвящен вопросам инсектной аллергии и опыту применения СИТ при гиперчувствительности к внутрижилищным инсектным аллергенам и яду перепончатокрылых. Обсуждается возможность использования приемов СИТ в профилактике инсектной аллергии.

С целью широкого ознакомления читателя с методом СИТ представлены различные схемы проведения специфического лечения, которые были использованы разными исследователями, рассмотрены также преимущества и недостатки этих рекомендаций, даны характеристики коммерческих лечебных аллергенов, используемых при СИТ.

На Международной конференции «Достижения в лечении аллергических заболеваний дыхательного тракта» (1998, Paris) была изложена суть документа, подготовленного ВОЗ об отношении к аллерген-специфической иммунотерапии (СИТ), в котором иллюстрированы основные положения, касающиеся назначения этого вида лечения. На основе анализа данных многочисленных исследований, положенных в основу оценки эффективности СИТ, было показано, что:

- СИТ является единственным методом лечения, который способен влиять на все патогенетические звенья аллергического процесса;
- СИТ при IgE-опосредованных формах аллергии является высокоэффективным методом лечения, проводимым в тех случаях, когда невозможно исключение контакта с «виновным» аллергеном;
- своевременно проведенная СИТ, осуществляемая на ранних стадиях формирования респираторной аллергии, предупреждает развитие бронхиальной астмы;

- СИТ особенно эффективна у пациентов с легкой формой бронхиальной астмы при наличии у них повышенной чувствительности к ограниченному числу аллергенов.

Указанные положения позволяют сделать вывод о том, что при наличии у больного бронхиальной астмой гиперчувствительности немедленного типа (IgE-опосредованной) к 2 - 3 причинно-значимым аллергенам (и при отсутствии противопоказаний) возможно проведение СИТ. В связи с этим необходимо рассмотреть основные механизмы аллергических реакций немедленного типа, которые играют важную роль в патогенезе бронхиальной астмы и которые задействованы в формировании противоаллергической защиты при проведении СИТ.



# АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

---

---

**К**лассификация аллергических реакций, предложенная Н. Gell и R. Coombs, основанная на патогенетическом принципе, получила наибольшее признание. Эта классификация включает 5 типов аллергических реакций: I – реагиновый (анафилактический), II – цитотоксический, III – иммунокомплексный, IV – клеточно-опосредованный, V – антирецепторный.

I тип – реагиновый (анафилактический), связан с образованием антител с высокой клеточной аффинностью (IgE, IgG4): атопическая бронхиальная астма, поллиноз и др.;

II тип – цитотоксический, связан с образованием антител (IgG1, IgG2, IgG3, IgM) к компонентам клеток: лекарственная аллергия;

III тип – иммунокомплексный, связан с образованием комплексов аллергенов и аутоаллергенов с IgG, IgM-антителами и с повреждающим действием комплексов на ткани организма;

IV тип – клеточно-опосредованный (ГЗТ);

V тип – антирецепторный, связан с наличием антител к физиологически важным детерминантам клеточной мембраны – рецепторам (бета-адренорецепторам, ацетилхолиновым рецепторам и др.)

Одним из ведущих условий назначения больному с бронхиальной астмой аллерген-специфической иммунотерапии является наличие у пациента IgE-опосредованной формы аллергии к этиологически значимым аллергенам. В связи с этим для даль-

нейшего обсуждения «точек приложения» СИТ (12) целесообразно рассмотреть основные механизмы аллергических реакций немедленного типа (АРНТ).

Аллергические реакции немедленного типа – это опосредованные IgE иммунные реакции. Формирование АРНТ проходит ряд стадий:

- контакт с аллергеном;
- синтез аллерген-специфических IgE;
- фиксация IgE на поверхности тучных клеток, повторный контакт с тем же аллергеном;
- связывание аллергена с IgE на поверхности тучных клеток;
- высвобождение медиаторов аллергии из тучных клеток;
- действие этих медиаторов на «шоковые» органы и ткани (28).

Иммунологическая стадия АРНТ (2) включает синтез IgE к конкретному аллергену и связывание аллергена с IgE на поверхности тучных клеток. Высвобождение медиаторов аллергии – патохимическая стадия АРНТ. Действие этих медиаторов на органы и ткани, по А.Д.Адо (2), – патофизиологическая стадия АРНТ.

При бронхиальной астме можно обнаружить патогенетические механизмы разных типов аллергических реакций. Однако, приступ атопической бронхиальной астмы – результат аллергической реакции немедленного типа.

Патогенез бронхиальной астмы чрезвычайно сложен и не ограничивается только аллергическими реакциями немедленного типа (1 тип), однако они являются основным первоначальным звеном, которое сохраняет свое значение на протяжении всей болезни и требует соответственно направленных терапевтических воздействий (А.Д. Адо 1976-90).

Ведущим звеном патогенеза заболевания является повышенная чувствительность, гиперреактивность бронхов к аэроаллергенам. Аллергическое воспаление, развивающееся в ответ на воздействие аэроаллергенов, чаще всего IgE-опосредовано. Воспалительная концепция бронхиальной астмы (1, 11, 15, 61) ставит вопрос о необходимости проведения базисной противовоспалительной терапии.

Лечение бронхиальной астмы имеет свои особенности и должно осуществляться специалистом-аллергологом. Среди разнообразных методов лечения бронхиальной астмы можно выде-

лить методы, направленные на устранение причины заболевания (этиологическое или элиминационное лечение) и на коррекцию патогенетических механизмов болезни (патогенетические методы терапии). К этим методам относится и аллерген-специфическая иммунотерапия (СИТ).

Одним из критериев назначения СИТ является наличие у больного аллергической реакции немедленного типа на причинно-значимый аллерген, опосредованной IgE-антителами (43).

Большинство природных аллергенов, вызывающих аллергические реакции при ингаляционном поступлении в организм, — полярные соединения с молекулярной массой от 10 до 40 kD. Значительной активностью обладают гликопротеины с M до 40 kD (см. раздел «Аэроаллергены»).

Для синтеза IgE необходимо взаимодействие между макрофагами, Т- и В- лимфоцитами. Макрофаги перерабатывают и представляют аллерген Т-лимфоцитам. В 1966 году группой К. Ishizaka установлена связь реактивной активности сыворотки крови с иммуноглобулином, отличным от всех известных в то время классов иммуноглобулинов, который был назван — иммуноглобулин Е. Вскоре были получены доказательства, подтверждающие IgE-обусловленность реакций немедленного типа у больных атопическими заболеваниями.

IgE является гамма 1-гликопротеином с коэффициентом седиментации порядка 8S и молекулярной массой около 190 kD. Этот белок имеет высокое содержание углеводов (12%). Молекула IgE состоит из двух легких цепей (каппа или ламбда типа) и двух тяжелых цепей, обозначаемых эpsilon-цепями. Тяжелые цепи имеют в своем составе 550 аминокислотных остатков и мол. массу порядка 72,3 kD.

IgE чувствителен к перевариванию пепсином, в результате которого получается двойной Fab-фрагмент —  $F(ab')_2$ , состоящий из двух легких цепей, участка тяжелой цепи, включающего Fd, и аминоконцевой участок Fc-фрагмента.

Тяжелые эpsilon-цепи состоят из одной вариабельной (V) области и четырех константных (C) областей: C (эpsilon) 1, C (эpsilon) 2, C (эpsilon) 3, C (эpsilon) 4. В пределах одной эpsilon-цепи имеется 15 цистеиновых остатков, 10 из которых образуют по одной дисульфидной связи в каждом из 5 доменов. Один цистеиновый остаток участвует в связывании

эпсилон-цепи с легкой цепью, а два образуют межцепевые дисульфидные связи в участках до и после С (эпсилон) 2 домена. В пределах С (эпсилон) 1 домена имеется дополнительная внутрицепевая дисульфидная связь, в образовании которой принимают участие два оставшиеся из названных цистеиновых остатков.

В пределах каждой тяжелой эпсилон-цепи имеется 6 боковых олигосахаридных цепочек. Три из них расположены в С (эпсилон) 1, одна — в С (эпсилон) 2 и две — в С (эпсилон) 3 доменах. Функция этих олигосахаров до сих пор остается невыясненной.

Как и другие классы иммуноглобулинов, IgE может быть гетерогенен. Существует не менее 2-х подклассов IgE. Важно также, что IgE, синтезируемый лицами с atopическими заболеваниями, может быть функционально отличным от IgE здоровых лиц (13).

Эффекторные свойства IgE характеризуются признаками, некоторые из которых используются при разработке диагностических тест-систем по определению уровней сывороточного IgE. Наиболее характерным свойством является его способность фиксироваться на мембранах определенных типов клеток (тучных, базофилах), что и лежит в основе процесса сенсибилизации организма. При разработке тест-систем для определения IgE в сыворотке крови больного используют указанную «тропность» IgE по отношению к так называемой твердой фазе (мембране), роль которой выполняет в данном случае активированный полимер. Последующая индикация комплекса «IgE-аллерген» позволяет выявить количественный показатель комплексов с индикатором (ФГА, J-125, хемолюминесцентные красители).

Анализ механизмов специфической иммунотерапии требует рассмотрения некоторых молекулярных механизмов IgE-опосредованных аллергических реакций. В связи с этим накопленный в последнее время фактический материал по клеточным и гуморальным реакциям, участвующим в процессе формирования гиперчувствительности немедленного типа, определяет основные направления поиска эффективных способов лечения аллергии.

Выявленная недавно так называемая дихотомия Т-хелперов на клетки подклассов Th1 и Th2 играет важную роль в понима-

нии механизмов аллергических реакций и антиаллергической патогенетической терапии. Показано (55), что под влиянием антигенной стимуляции клетки вырабатывают определенные наборы цитокинов, обладающих специализацией в реализации аллергического ответа. Так называемые, воспалительные хелперы – Th1 – связаны с развитием преимущественно клеточного иммунного ответа, в то время как Th2 – хелперные клетки – с развитием гуморального иммунного ответа (62). В настоящее время показана значимость соотношения в дихотомии Th1/Th2 для аллергических процессов. При аллергическом процессе это соотношение можно оценить как  $Th1 < Th2$ . В случае эффекта СИТ и выздоровления пациента это соотношение, по-видимому, должно составить  $Th1 > Th2$  (105, 134). Известно, что маркерными цитокинами для Th1 являются интерферон гамма и ИЛ-2, для Th2: ИЛ-4,5 и 10. Следовательно, и показатели уровней указанных цитокинов в процессе СИТ могут в известной мере быть критериями позитивных сдвигов в лечении.

Схематично индукцию IgE можно представить следующим образом: антиген-представляющие клетки осуществляют процессинг аллергена до пептидных компонентов и представляют их (Т-клеточные эпитопы) на молекулах II класса главного комплекса гистосовместимости Т-клеткам, которые распознают комплекс «пептид-МНС» при помощи Т-клеточного рецептора TCR-путем родственного распознавания. Происходит активация Т-клеток, стимуляция ИЛ-4 и других цитокинов. Кроме МНС-TCR-взаимодействия необходим другой сигнал, осуществляемый взаимодействием молекулы CD40 на В-клетках и лиганда CD40L, экспрессированного на Т-клетках. Для проявления IgE стимулирующей активности ИЛ-4 необходимо контактное взаимодействие В- и Т-лимфоцитов. Прямой контакт с Т-хелпером, в основе которого лежит взаимодействие CD40 и CD40L. Этот тип взаимодействия относится к кооперации Т-хелперов и В-лимфоцитов. При Т-В-кооперации имеется двусторонняя направленность сигналов (см.табл.1). Направляющим является сигнал от Т- к В-клетке (12, 13). В осуществлении такого типа кооперации основная роль принадлежит взаимодействию двух пар молекул: CD40 В-клеток и CD40L (CD154) Т-клеток. Сигнал, передаваемый в В-лимфоцит через молекулу CD40, обуславливает основное – взаимодействие Т- и В-

клеток, в том числе через цитоплазматический белок CRAF-1 (CD40 receptor associated factor). Этот белок перекрестно сшивает цитоплазматические участки CD40. Это приводит к включению в В-лимфоцитах переключение синтеза на IgE. Данный сигнал является обязательным для перехода синтеза иммуноглобулинов с одного изотипа на другой, который реализуется при действии IL-4. После переключения на IgE-синтез генетически опосредованный уровень аллергических антител поддерживается при участии ряда других факторов (ИЛ-5, ИЛ-6). Наиболее значимым этапом в запуске синтеза IgE является взаимодействие молекулы CD40 на В-клетках с ее лигандом CD40L, представленным на Т-клетках (62).

Плазматические клетки, вырабатывающие IgE, локализируются в собственной пластинке слизистых, в лимфоидной ткани дыхательных путей и ЖКТ. IgE прочно связывается с рецепторами к F<sub>c</sub> -фрагменту на поверхности тучных клеток и сохраняются здесь до 6 недель. Связывание IgE с тучными клетками приводит к следующему: любой контакт с аллергеном приведет к общей активации тучных клеток и анафилактической реакции. При этом происходит активация синтеза этого иммуноглобулина в организме больного, активация компонента по альтернативному пути с образованием факторов хемотаксиса, например, анафилатоксинов C<sub>3a</sub>, C<sub>4a</sub>, C<sub>5a</sub>.

В результате взаимодействия IgE и аллергена на поверхности тучной клетки в процессе АРНТ из активированных тучных клеток высвобождаются медиаторы воспаления. При IgE-зависимой активации аллерген должен соединиться с двумя молекулами IgE на тучной клетке. Наиболее значимые медиаторы гранул тучной клетки: гистамин, факторы хемотаксиса (анафилактический фактор хемотаксиса эозинофилов, гепарин, лейкотриены B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, простагландины (ПГ) D<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2-a</sub>, фактор активации тромбоцитов, некоторые цитокины (интерлейкины 1 -2, -3, -4, -5 и др.).

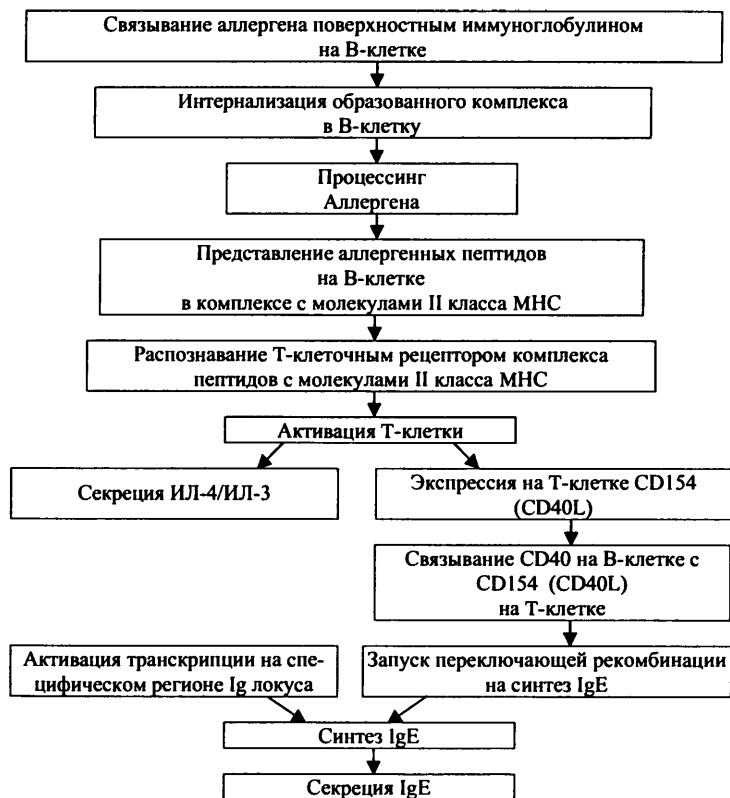
Действуя на разные органы и ткани, медиаторы вызывают следующие эффекты: сокращение гладких мышц бронхов, расширение мелких и крупных сосудов, стимуляцию секреторной активности желез и др.

АРНТ лежат в основе атопических заболеваний, среди которых можно назвать атопическую бронхиальную астму, фор-

мирующуюся в ответ на воздействие пылицы растений, перхоти животных, домашней пыли и др. факторов окружающей среды.

Таблица 1

Схема индукции IgE (по И.С.Гущину, 2000)



Имуногенетические механизмы играют важную роль в аллергическом ответе на аллергоопасные факторы окружающей среды (15). Однако, как известно, аллергенные свойства у пылицы разных видов растений не являются одинаковыми. Пыльца одних видов обладает более выраженной, в сравнении с пылью других видов, сенсibiliзирующей активностью.



В связи с этим требуется анализ взаимосвязи структуры аллергенов и их способности стимулировать в организме аллергический ответ. По-видимому, об этиологической значимости какого-либо фактора окружающей среды в формировании конкретной аллергопатологии можно судить, руководствуясь следующими показателями воздействия этого фактора на организм больного (50):

- имеет место контакт больного в окружающей среде с причинно-значимым аллергеном;
- имеет место аллергический ответ на этот фактор (аллерген);
- получен высокий показатель эффективности СИТ данным аллергеном (табл. 2).

# АЛЛЕРГЕНЫ – ЭТИОФАКТОРЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

---

---

## Аэроаллергены

Аэроаллергены – факторы окружающей среды, обладающие свойством аллергенности, то есть способностью при взаимодействии с организмом индуцировать IgE-ответ. Аллергены (Ал) являются этиофакторами аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, поллиноза, аллергического ринита, дерматозов).

## КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГЕНОВ

Понятие «аллергены» является собирательным, включающим разные группы аллергенов, как природного, так и антропогенного происхождения. Среди природных факторов в качестве Ал могут быть названы: пыльца растений, компоненты домашней пыли, яда насекомых, мицелия и спор плесневых грибов, эпидермиса животных и др. В то же время продукты переработки животного и растительного сырья, некоторые отходы производства биологического (кормовые белки и др.), химического синтеза (парафенилендиамин и др.) являются Ал антропогенного происхождения. Ни одна из существующих классификаций не является полноценной с точки зрения всесторонней характеристики и индивидуализации той или иной группы аллергенов. Имеет место определенная степень условности в разделении аллергенов на группы. Применительно к воздействию Ал на слизистые оболочки дыхательных путей

больных, они могут быть названы аэроаллергенами или ингаляционными аллергенами. А.Д.Адо 1978 (2) определяет их как группу «воздушных» аллергенов, А.Г.Чучалин, 1997 (61) вводит понятие «ингалированных» аллергенов, которые играют роль пусковых факторов в развитии приступов бронхиальной астмы. Следует отметить, что Ал могут воздействовать также на кожные покровы, проникать вместе с пищей в желудочно-кишечный тракт, стимулируя аллергический ответ.

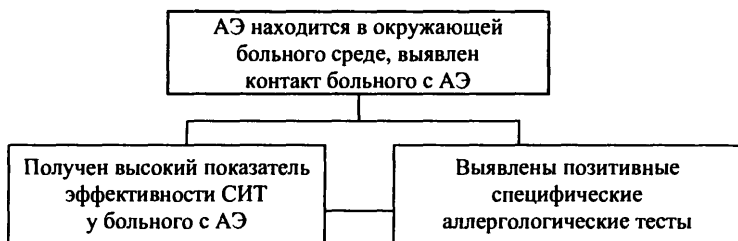
Наиболее признана классификация Ал, созданная на основе формирования групп аллергенов по источнику их происхождения. Современная Номенклатура аллергенов (1996-99) при представлении новой формы также предусматривает таксономический признак его источника.

## СТРУКТУРА АЛЛЕРГЕНОВ

Большинство природных аллергенов являются белками, имеющими молекулярную массу в пределах от 10 до 70 кD. Параметры молекулы Ал определяют ее способность легко проникать через барьеры слизистых оболочек воздухоносных путей. В этом отношении диапазон величин молекулярной массы, равный 10 - 70 кD, является оптимальным. По данным Н.Lowenstein, 1995 (103), аллергенные свойства могут быть присущи также гликопротеинам, имеющим более высокую молекулярную массу (до 200 кD). Однако крупномолекулярные аллергены с трудом или вообще не проникают через барьеры слизистых оболочек. В этом случае действие аллергенных факторов может быть реализовано лишь при их парентеральном поступлении и в очень малых количествах (нано- и микрограммы). Сенсибилизация возможна, если будет преодолен гистогематический барьер. Аллергенные экстракты содержат от 20 до 50 протеиновых антигенов, которые могут быть расценены как потенциальные аллергены (13, 102, 105).

В соответствии с тем, что свойство аллергенности определяется способностью Ал стимулировать синтез IgE, оценка аллергенных свойств молекулы Ал и отдельных ее участков (эпитопов) осуществляется по их способности взаимодействовать со специфическими в отношении данного аллергена IgE-антителами. Это выявляется методом Прик-тестирования у лиц

## Аллерген-этиофактор (АЭ) аллергического заболевания



с гиперчувствительностью к данному аллергену и по уровню специфического IgE-связывания с сыворотками указанных пациентов. Аллергены подразделяются на главные и минорные (103). Протеиновая фракция аллергенного экстракта, на действие которой выявлена реакция не менее чем у 5% больных, квалифицируется как «аллерген». Главными могут быть названы аллергены, на которые реагируют 50% лиц и более, имеющих гиперчувствительность к диагностической форме данного аллергена. Интенсивность IgE-связывания главного аллергена с образцами сывороток этих пациентов должна быть не ниже 2 - 3 класса в ИФА. В большинстве случаев в экстрактах отмечается от 1 до 3 главных аллергенов, которые наиболее часто имеют молекулярную массу в диапазоне от 10 до 40 kD (102). При этом в составе главных аллергенов выявляется от 2 до 5 IgE-связывающих эпитопов. Каждый эпитоп конформационно или секвентиционно включает 8 - 15 аминокислот. На основе их функциональной активности в молекуле аллергена выделяют В- и Т-клеточные эпитопы, имеющие существенные различия в структуре.

В настоящее время выделено и охарактеризовано более 80 главных аллергенов. Их биологические свойства в ряде случаев сходны с ферментами вовлекаемыми в процессы транспорта веществ, репродукции и секреции (11, 49, 103, 105). Действие конкретного аллергена на организм определяется: 1 - наличием аллергена во внешней среде; 2 - способностью иммунной реактивности на данный аллерген; 3 - наличием генетической предрасположенности к развитию аллергии.

В-клеточные аллергенные эпитопы изучены на моделях ал-

лергенов пылицы трав, деревьев, некоторых кустарников и клещей (102). Большинство В-клеточных эпитопов имеют трехмерную конфигурацию. Обработка энзимами полностью изменяет их активность. Основываясь на существующей модели индукции IgE-ответа к специфическому аллергену, можно представить, что В-клетки связывают аллерген своими поверхностными иммуноглобулиновыми молекулами. Аллерген-иммуноглобулиновый комплекс в эндосомах В-клетки фрагментируется (осуществляется процессинг исходной молекулы) на пептидные фрагменты. Размер и специфичность пептидов имеют «соответствие» со связывающими сайтами молекул Главного Комплекса Гистосовместимости — МНС класса II. Имеющаяся в настоящее время возможность анализировать аминокислотные последовательности всех аллельных вариантов антигенов HLA, включая их инвариантные участки, а также структуру аллергенных пептидов, позволяет предсказать связывание тех или иных пептидов той или иной молекулой МНС, то есть генетическую отвечаемость или неответчаемость на конкретный аллерген. Эти пептиды представляются затем на поверхность В-клетки в ассоциации с молекулами II класса МНС. В таком виде комплекс антигенных пептидов с молекулами II класса МНС связывается Т-клеточным рецептором (TCR). Таким способом устанавливается контакт В-клетки с Т-клеткой «родственным» распознаванием. Распознавание комплекса «аллерген-молекулы II класса МНС» Т-клеточным рецептором активирует Т-клетку (Th), приводит к секреции лимфокинов, в частности IL-4, который обеспечивает сигнал для индукции синтеза IgE. Связывание CD40 на В-лимфоците своим лигандом (CD40L) на Т-лимфоците обеспечивает второй сигнал, переключающий рекомбинацию на синтез IgE. Таким образом, последовательное переключение с одного изоформа иммуноглобулина на другой, в частности, на IgE определенной специфичности, является результатом действия двух сигналов. С одной стороны происходит активация транскрипции на специфическом регионе иммуноглобулинового локуса (Ig-локус), с другой — активируется рекомбинантный процесс, приводящий к переключению рекомбинации ДНК (13).

В последние несколько лет активно изучаются Т-клеточные эпитопы, которые расположены в молекуле главного ал-

лергена. Клонирование и секвестрация некоторых кДНК, которые кодируют главные аллергены, позволили идентифицировать и выявить их роль в запуске и активации Т-клеток. Интерес к структуре Т-клеточных эпитопов возникает в связи с возможным использованием их модифицированных форм для индукции у больных состояния неответственности на специфический аллерген. Известно, что Т-эпитопы, которые вводятся в особой неиммуногенной форме в организм, могут индуцировать состояние толерантности организма к данному аллергену (95, 126, 127). В настоящее время изолированы аллерген-специфические Т-клеточные линии и клоны, ответственные за индивидуальный ответ к различным секвенированным частям аллергенных молекул.

## МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ АЛЛЕРГЕНОВ ИЗ ПРИРОДНОГО СЫРЬЯ

Методы выделения аллергенов из природного сырья включают следующие основные этапы:

- изучение качества аллергенного сырья;
- экстрагирование сырья (ВСЭ), при котором соблюдается требование максимального извлечения аллергенов при минимальной степени их денатурации и разрушения (на этом этапе могут быть использованы ингибиторы протеаз);
- высокую степень очистки экстрактов от балластных примесей;
- выделение и анализ главных и минорных аллергенов и их идентификация;
- анализ функциональных групп аллергенов;
- оценку специфичности и безвредности аллергенов.

Аллергены антропогенного происхождения возникают в течение производственных процессов, часто при переработке природного сырья, аллергенный анализ которого представляется в данном сообщении.

Существующие сведения о структуре ряда аллергенов позволяют создавать синтетические и рекомбинантные аналоги природных форм. Молекулярное клонирование аллергенов делает возможным синтез неограниченного количества клонально чистого белка. В качестве самостоятельного аллергена может быть представлен природный пептид или его рекомбинантный

вариант, если (с учетом всех перечисленных требований Номенклатуры) он идентифицирован.

## НОМЕНКЛАТУРА АЛЛЕРГЕНОВ

Номенклатура аллергенов (WHO/IUIS) разработана (под редакцией J.N.Larsen, H.Lowenstein, 1994-99) Международным подкомитетом по Номенклатуре аллергенов. Имеются определенные требования к представлению каждой новой формы аллергена: необходимо описать источник происхождения сырья; представить характеристику молекулярной массы, аминокислотной последовательности в структуре гликопротеина, которая сравнивается способом гомологии с известными последовательностями в существующих аллергенах, введенными в электронный банк данных; определить показатель изоэлектрической точки, характер углеводных компонентов в структуре аллергена, его IgE-связывающую активность с целью квалификации как главного, так и минорного аллергена (103).

С внедрением достижений молекулярной биологии в область идентификации аллергенов были получены новые сведения о структуре разных форм. Параллельно обновлялась и пополнялась новыми сведениями составленная в 1986 году Номенклатура аллергенов. Редакция варианта 1994 года дополнена в 1999 году новым списком включенных в нее аллергенов и их изоформ. Новая редакция составлена с учетом рекомбинантных и синтетических форм и их идентификации с применением метода cDNA. Сохраняется требование таксономического названия рода, вида источника аллергена. Сокращенное название аллергена составлено таким образом: первые три буквы латинского названия рода, далее — первая буква вида, арабская цифра (Der fl). Одна и та же цифра означает гомологичные аллергены разных видов. Изоформы и их варианты обозначают дополнительными четырьмя цифрами. Первые две из них характеризуют изоаллерген, а следующие две — вариант. Учитывая возможность получения синтетических и рекомбинантных форм аллергенных пептидов, введены дополнительные буквенные маркеры, соответственно: г — рекомбинантная форма, п — аллерген получен на основе природного источника, s — синтетический аналог аллергена.



## ПЫЛЬЦЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

*Пыльцевые аллергены – важнейшие аллергены растительно-го происхождения.* Пыльца – мужские половые клетки растения. Вегетативные части растения и плоды могут также обладать аллергенными свойствами, но в менее выраженной степени. Пыльца растений образуется в микроспорангиях (пыльниках). Созревшая пыльца с помощью ветра попадает в воздушное пространство. Наиболее аллергенна пыльца ветроопыляемых растений, размеры пыльцевых зерен у которых имеют небольшие размеры, а количественные показатели в десятки раз превышают те же уровни пыльцы насекомоопыляемых растений. Известно, что в структуре пыльцевого зерна наиболее аллергенными являются: экзина, митохондриальные, рибосомальные структуры, ядро. Поверхность экзины имеет разнообразные шипики, выросты, зубчики и др., которые определяют специфическую структуру пыльцевого зерна. Дифференциальная диагностика различных видов пыльцы сложна и требует квалификации медицинского палинолога (24). В средней полосе России, Европы и в ряде других стран наиболее часто аллергические реакции выявляются на аллергены пыльцы деревьев (береза, ольха, орешник и др.), злаков (тимофеевка, рожь и др.), сорных трав (полынь, лебеда и др.). Растения, продуцирующие пыльцу, относят к группе Spermatorphyta. Несмотря на большое разнообразие видов этой группы, существуют общие таксономические признаки в пределах семейства и рода. Пыльца при оплодотворении образует пыльцевую трубку, прорастающую в завязь. Все растения имеют типичное строение: корень, ствол, листья, цветки, плоды. Представители Spermatorphyta делятся на два отдела: Pinophyta (Голосемянные) и Magnoliophyta (Покрытосемянные). Большинство растений относится к отделу Покрытосемянных.

Аллергены пыльцы березы являются наиболее активными Ал в составе пыльцевого спектра деревьев. Береза относится к семейству Betulaceae (Березовые), роду – *Betula* L – Береза. Дерево с мощной, но неглубокой корневой системой. Пыльца округло-треугольной или многоугольной формы. Произрастает по всему миру, кроме Африки и Австралии. Пыльца более 10 видов березы описана как аллергенная. Наиболее изучены ал-

лергенные свойства двух видов пыльцы: *Betula vulgaris* и *Betula verrucosa*. Дерево зацветает ранней весной, выбрасывает в атмосферный воздух значительные количества пыльцы, в составе которой обнаружено до 40 белков, 6 из них обладают аллергенной активностью. Это белки с молекулярной массой 17, 25, 27 - 30 kD. В Номенклатуре аллергенов зарегистрированы аллергены *Betula verrucosa*: Bet v 1 с M=17 и Bet v 2; профилин M=15 (см. раздел «Профилины»). Имеют общие аллергенные эпитопы с пылью ольхи (род *Alnus*) и орешника (род *Corylus*) (77, 103).

*Пыльца диких и культурных злаков* (сем. Poaceae – Graminae) также относится к наиболее активным Ал. В составе семейства Злаковых значительная аллергенная активность отмечается у пыльцы дикорастущих растений: тимopheевки (*Phleum pratense*, *Dactylis glomerata* и др.). Род *Phleum* L содержит 17 видов. Растет тимopheевка в умеренном поясе Северного полушария. Наиболее актуальна пыльца *Phleum pratense* L (Тимopheевка луговая). Многолетнее растение. Пыльцевое зерно овальной формы или сфероидальное до 35 мк. Пыльца тимopheевки имеет 5 аллергенных пептидов с M=11 - 33 kD, Phl p1 = 27 kD, Phl p 2, Phl p 5, M=32 kD, Phl p 6, Phl p 11, профилин.

В состав семейства Злаковых входит род *Dactylis*, представителем которого является *Dactylis glomerata* (Ежа сборная). Многолетнее растение. Пыльцевое зерно диаметром от 28 до 37 мк. Аллергены *Dactylis glomerata* (Dac g 1, Dac g 5) являются гликопротеинами с M=31 - 32 kD. Dac g 2 – низкомолекулярный белок-профилин.

*Среди сорных трав наиболее актуальной является пыльца амброзии* (*Ambrosia artemisiifolia*, *Ambrosia trifida*). Растение распространено в южных регионах России. Зарегистрировано 7 аллергенов *Amb. artemisiifolia*: Amb a 1 (E) и Amb a 2 (K) с M=38 kD. В состав пыльцы амброзии входит профилин – низкомолекулярный белок (M=11) (88, 96, 100, 114, 115, 124, 125).

В средней полосе России наиболее распространенным растением, относящимся к сорным травам является полынь обыкновенная и полынь горькая (*Artemisia vulgaris*, *Artemisia absinthium*). Аллергенный профиль пыльцы полыни горькой мало изучен. Высокой аллергенной активностью обладали фракции с M в диапазоне от 35 - 67 kD. Однако в существующую

Международную Номенклатуру аллергенов введен лишь аллерген полыни обыкновенной – Art v 2, имеющий M=35 kD. Специальную группу гликопротеинов, определяющих во многом общие биологические свойства аллергенов разных видов пыльцы и перекрестные реакции у больных на различные пыльцевые аллергены, составляют профилины (34, 88, 123, 124, 125).

## НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ – ПРОФИЛИНЫ

Пыльцевые аллергены могут иметь низкую молекулярную массу: от 10 до 19 kD, большинство из которых является профилинами. В современную Номенклатуру аллергенов включено около 20 низкомолекулярных аллергенов пыльцы деревьев и трав. (IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee, официальный список аллергенов, 1997 - Larsen JN, Lowenstein H) (табл. 3).

**Таблица 3**

*Низкомолекулярные аллергены пыльцы растений*

Пыльца растений	Латинское название растения	Аллергены	Mr, kD
Берёза	Betula verrucosa	Bet v 1	17
		Bet v 2, профилин	15
Ежа	Dactylis glomerata	Dac g2	11
Тимофеевка	Rhlem pratense	Phl p 11, профилин	15
Амброзия	Ambrosia artemisiifolia	Amb a 3	11
		Amb a 5	5
		Amb a 6	10
		Amb a 7	12

В последнее время изучению профилинов уделяется особое внимание в связи с разнообразием их биологических функций, включающие контроль актиновой полимеризации в эукариотических клетках, участие в акросомальных реакциях сперматозоидов млекопитающих. Растительные профилины до недавнего времени были мало известны. В настоящее время полагают, что они имеют значение в процессе оплодотворения пыльцы и обладают высокой аллергенной активностью. Гиперчувствительность к растительным профилинам выявляется у

20% больных, страдающих аллергией немедленного типа к пыльце растений (34, 114).

Профилины присутствуют в пыльце березы (*Betula verrucosa*), тимофеевки (*Phleum pratense*), полыни (*Artemisia vulgaris*), овощных культур (в частности, сельдерея) и фруктовых растений, и имеют молекулярную массу в диапазоне 11 - 15 kD. Существование общих структур между аллергенами пыльцы растений и растительными продуктами (полынь-береза-сельдерей синдром) объясняется наличием в их составе профилинов, которые имеют общие эпитопы. В связи с тем, что роль профилинов в процессах сенсибилизации организма весьма значима, они введены в состав лечебных форм, предназначенных для СИТ (34).

Растительный профилин впервые был выделен из пыльцы березы. IgE-антитела, полученные к профилину, перекрестно реагировали с профилином половых клеток человека. Bet v 2 индуцировал высвобождение гистамина из базофилов крови у больных, чувствительных к этому белку. С помощью иммуноблоттинга был выявлен профилин полыни, который перекрестно реагировал с моноклональными антителами к Bet v 2. Профилин имеет высокое сродство к поли-L-пролину, поэтому его обычно выделяют с помощью аффинной хроматографии на колонке с поли-L-пролин-сефарозой.

Полагают, что профилины есть в пыльце всех растений и представляют собой одно из семейств растительных аллергенов.

## ДОМАШНЯЯ ПЫЛЬ КАК АЛЛЕРГЕН \*

Домашняя пыль (ДП) считается одним из наиболее активных ингаляционных аллергенов, гиперчувствительность к которой выявляется у большинства пациентов с бронхиальной астмой. Известно, что ДП по аллергенному составу является многокомпонентной. Клещевые, грибковые, эпидермальные, бактериальные, химические и другие компоненты могут определять аллергенный профиль домашней пыли (ДП). Гиперчувствительность у пациентов может выявляться как к комплексному аллергену ДП, так и к отдельным ее компонен-

---

\* Раздел написан совместно с Т. Г. Федосковой.

там. R.C. Panzani подробно описал процесс «перехода» отдельных инсектных аллергенов жилища человека в АЭ. Частишки отмерших насекомых, клещей и др. метаболиты живых особей являются источником инсектных аэроаллергенов. Все они таксономически относятся к типу Arthropoda – наиболее распространенному в составе фауны Земли. В состав Arthropoda входит ряд семейств (Crustaceans, Insects, Acarina), представители которых играют важную роль в этиологии и патогенезе респираторно-аллергических заболеваний. Начиная с работ R. Voorhorst 1964, активно изучаются аллергены микроклещей домашней пыли (постельные клещи). Наиболее распространена аллергия к представителям акарофауны жилища: *Dermatophgoides pteronyssinus*, *Dermatophgoides farinae*, *Dermatophagoides microceras*, *Lepidoglyphys destructor* и др. Выделено 10 аллере-нов *Dermatophagoides pteronyssinus*: Der p 1, Der p 2 и т.д. Диапазон молекулярной массы клещевых гликопротеинов, обладающих аллергенной активностью, колеблется от 14 до 60 kD. Среди них 6 проявляет свойство фермента: Der p 3 (трипсина), Der p 4 (амилазы) и др. В течение длительного периода времени полагали, что именно клещи являются «аллергенным началом» ДП. Научный интерес к этим аллергенам позволил создать серию работ, касающихся индивидуальных аллергенов клещей ДП. Полипептидная цепь главного аллергена Der p 1 состоит из 216 аминокислотных остатков с N-концевым треонином. Идентификация клещевых аллергенов в образцах домашней пыли жилища больных бронхиальной астмой позволила показать, что уровни численности клещей в квартирах больных бронхиальной астмой достигали 165 мг/грамм, Der p 1 - 91,3 мг/г. Проблема гиперчувствительности к клещевым аллергенам при респираторной аллергии продолжает оставаться одной из важных проблем аллергологии. Несмотря на то, что аллергия к тараканам (H.Bernton, 1964) была отмечена в тот же период, что и клещевая (R.Voorhorst, 1964), интерес к проблеме, так называемой cockroach-аллергии, проявился лишь в последние годы в связи со значительной распространенностью состояния гиперчувствительности к аллергенам тараканов среди различных групп населения. Наиболее активные аллергены выделены из тела, фекалий таракана и сброшенного им покрова (линька). Капсула, яйца, голова оказались менее аллергенны-

ми. Попытки охарактеризовать главные аллергены тараканов были предприняты многочисленными авторами. 100%-IgE-связывающая активность зарегистрирована с фракцией Cr1 (M=64 kD). Высокая активность выявлена у двух других фракций Cr2 (25 kD) и Cr2 (10 kD). Наиболее изучены аллергены трех видов тараканов: *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*. В структуре *Blattella germanica* выделено 6 аллергенных фракций, включая главный аллерген Bla g 2, обладающий протеазной активностью. Клонирование указанных аллергенов позволило выявить 2 эпитопа в главном аллергене, ответственные за IgE-связывание. Средние уровни Bla g 2 в жилище больных достигают величин 8,834 Е/кубич.м. Введены в Номенклатуру следующие аллергены: Bla g 1 (20 - 25 kD), Bla g 2 (36 kD), Bla g 4 (21 kD), Bla g5 (22 kD, трансферазная активность), Bla g 6 (27 kD), Bla g без номера, имеющий молекулярную массу, равную 90 kD (53, 87, 99).

Чрезвычайно важной проблемой является анализ механизмов перекрестных аллергических реакций на аллергены клещей, тараканов, жалящих насекомых (*Aedes aegypti*, Honey bee, Bumble bee и др.). Эта проблема более поставлена, чем решена. В то же время значимость ее очевидна в связи с непредсказуемостью контактов больного с летающими насекомыми, остротой проявления аллергических реакций на инсектные аллергены (см. раздел «Инсектные аллергены»).

Значительная часть Ал представлена эпидермальными аллергенами, источниками которых являются общие любимцы — домашние животные (кошка, собака, корова и др), относящиеся к классу Млекопитающих (Mammalia). Наиболее изучены аллергены *Canis domesticus*, *Felis domesticus*, *Bos domesticus*. Аллергены этих животных введены в Номенклатуру аллергенов. Однако кроме указанных, достаточно подробно изучены также эпидермальные аллергены других представителей этого семейства: лошади, коровы, овцы и др. (93, 121).

*Canis familiaris* относится к классу Mammalia (Млекопитающих), семейству Canidae (Собачьих). Семейство Canidae включает 35 видов. Домашние животные этого семейства представлены *Canis familiaris*. Выделено и идентифицировано 2 аллергена *Canis familiaris* (*domesticus*): Can f 1 и Can f 2 (соответственно с M= 25 и 27 kD). Аналоги Can f 1 (главный)

и аллерген 2 (минорный) были выделены из слюны и сыворотки кошки, но в противоположность этому аналог Fel d 1 – главный аллерген кошки не был найден в слюне и сыворотке собаки.

*Felis domesticus* – представитель класса Mammalia, семейства Felidae. В состав семейства входит группа больших (лев, тигр, леопард, пантера и др) и малых (оцелот, пума, домашняя кошка, линх и др.) кошек. *Felis domesticus* (аллерген слюны кошки) – Fel d 1; cat-1 (гликопротеин с M=38 kD). Каждый мономер аллергена содержит две связанные дисульфидными мостиками полипептидные цепи: 1 – состоит из 70 аминокислот и 2 – включает 92 аминокислотных остатка. Fel d 1, выделенный из слюны кошки, также как и аллергены слюны и секретов других животных (крысы, собаки, мыши), идентичен калликреину (кининогеназе) тканей кожи. Имеются сведения, что специфическая гипосенсибилизация стандартными экстрактами указанного аллергена может быть успешной.

Аллергены *Bos domesticus* достаточно подробно изучены. Это протеины, молекулярная масса которых находится в диапазоне от 14 до 160 kD (Bos d 7, иммуноглобулин). Перекрестные реакции на эпидермальные аллергены домашних и диких животных также отмечены в ряде случаев у дрессировщиков, егерей и др. лиц, имеющих контакт с животными. Известны перекрестные аллергические реакции на эпидермис различных представителей семейства Кошачьих: у лиц с гиперчувствительностью к эпидермальному аллергену домашней кошки отмечены случаи аллергических реакций при контактах со шкурами диких кошек (пумы, тигра и др.).

Значительный удельный вес среди Ал занимают микоаллергены. Как указывает А.Д.Адо, аллергенные свойства обнаружены у 350 видов грибов. К патогенным грибам, обладающим аллергенными свойствами, относятся трихофитон, эпидермофитон, микроспорон и др. Многие грибы, обладающие аллергенными свойствами, относятся к непатогенным видам, не вызывающим грибковых инфекций. К категории грибковых аллергенов следует отнести группу Плесневых грибов, споры которых попадают в воздух жилых помещений – их места обитания. Представители родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Cladosporium* (класс Несовершенных грибов) являются наибо-



лее значимыми в процессах сенсибилизации дыхательного тракта. До 12 аллергенов выделено и идентифицировано из *Aspergillus fumigatus* (диапазон молекулярных масс от 10 до 90 kD). Некоторым из них присуща энзиматическая активность: Asp f 5, Asp f 6, Asp f 10. Грибы рода *Alternaria* также представляют значительную опасность в плане их аллергенности. Представитель этой группы — *Alternaria alternata* — содержит не менее 6 аллергенных компонентов, среди которых значительную активность проявляет Alt a 6 — рибосомальный протеин. Alt a 1 и Alt a 2 идентифицированы как гликопротеины, имеющие молекулярную массу, соответственно равную 28 и 25 kD (105).

Известно, что в воздухе жилых помещений, на ковровых покрытиях выявляется значительное количество микробной флоры, которая с частичками пыли попадает в воздух, а затем в дыхательный тракт человека, при определенных условиях вызывая воспаление в дыхательном тракте. Среди микрофлоры бронхов больных бронхиальной астмой можно отметить как патогенную (*Нem. influenzae*, *Dipl. pneumoniae*, *Klebs. pneumoniae*), так и условно-патогенную флору (*Staph. aureus*, *epidermidis*, *Neiss.perflava*, *Pseudodiphtheria*, *Sarcina*и др.). В последние годы микробные аллергены рассматриваются как индукторы IgE-ответа. Все инфекции начинаются с поражения слизистых оболочек, в том числе слизистых дыхательных путей. Микроорганизмы, попадая на слизистые дыхательного тракта, или переходят в субэпителиальные ткани, или остаются на поверхности эпителиальных клеток. Ряд микроорганизмов прикрепляются к клеткам эпителия, не проникая во внутрь клетки. Аллергенные свойства микроба зависят как от природы его метаболитов, путей их трансформации внутри организма человека, так и от специфики взаимосвязей живой микробной клетки с организмом хозяина. Существующие критерии биологического действия «аллергенов» учитывают и возможность их собственной биохимической активности в организме (в качестве, например, ферментов), которая может существенно влиять на характер аллергического ответа. Известно, что микробы содержат те же химические вещества, которые находятся в клетках живых организмов растительного и животного происхождения (см. раздел «Бактериальная аллергия»). По качественному составу микробы мало отличаются от других живых

организмов. Состоят из двух компонентов: воды и сухого остатка, представляющего смесь органических и минеральных соединений. Отличие от высших организмов состоит в количественных соотношениях составляющих веществ. Микробы имеют богатый ферментный аппарат, который помогает им приспособиться к изменяющимся условиям обитания. Некоторые микроорганизмы продуцируют гистидиндекарбоксилазу в значительных количествах и как следствие — образование гистамина. Вода составляет 80 - 85% микробной клетки, что приближает бактерии к растительным организмам. Часть воды находится в свободном состоянии, производя диссоциацию электролитов. Микробная клетка состоит из химических соединений различной сложности, сочетаний, которые, в свою очередь, представляют еще более сложные комплексы. Вода входит в состав молекул белков, жиров, углеводов и продуктов распада. Самое большое по объему и самое важное по значению место принадлежит белкам. Например, у патогенных бактерий 50% от всего сухого вещества приходится на долю белков. Простые белки-протеины микробов по аминокислотному составу близки к протеинам высших микроорганизмов: в белках бактерий содержится лизин, аргинин, гистидин, пролин, триптофан, тирозин, валин, фенилаланин и лейцин. Микроб в процессе приспособления к изменяющимся условиям существования наделен высокоразвитой системой регуляции. С этих позиций вышесказанное свидетельствует о взаимосвязи (а может быть, обусловленности?) между способностью микроба приобретать признаки (пили, капсулу и др.), определяющие его паразитическое существование на слизистых бронхов, и проявлением у этой культуры выраженных сенсibiliзирующих свойств. На примере *Neisseria reflava* можно показать, что оболочка клетки нейссерии имеет пили, состоящие из серии мономерных белков с  $M = 17 - 40$  kD. Это биологически активные низкомолекулярные белки, способные проникать через слизистые оболочки дыхательных путей. Наличие пилей дает возможность микробу паразитировать на эпителиальных клетках слизистых. В этом случае понятие «патогенность» должно включать более широкий спектр свойств, в том числе и аллергенную активность штамма. Аллергенные структуры клетки микроба подобны структурам пыльцевого зерна. Наивысшей

аллергенной активностью обладают: оболочка, ядерные и рибосомальные структуры (51).

## ИНСЕКТНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ \*

Инсектные аллергены в прямом смысле не относятся к разряду «Аэроаллергены».

Однако, согласно R Panzani (1994), частицы погибших насекомых попадают в состав домашней пыли и могут рассматриваться как ингаляционные аллергены. В случае ужаления насекомое посредством яда стимулирует формирование в сенсебилизированном организме аллергического ответа по типу бронхоспазма, анафилактического шока, что позволяет квалифицировать яд насекомых, как причинно-значимый аллерген при респираторной аллергии, в частности, при бронхиальной астме. СИТ в этих случаях весьма эффективна. В связи с этим в настоящем разделе рассматриваются проблемы инсектных аллергенов и применения лечебных форм при СИТ.

К классу *Insecta* относится огромное число видов. Инсектная аллергия — это аллергические реакции, возникающие при непосредственном контакте с насекомыми (укусы, ужаления, соприкосновения) или с частицами тел и продуктами их жизнедеятельности. Различают 4 пути попадания аллергенов в организм: с ядом при ужалениях, со слюной при укусах, ингаляционным и контактным способом.

Известно, что насекомые вызывают разнообразные по тяжести и клиническим проявлениям аллергические реакции — от легкого раздражения кожи до анафилактического шока. В ряде работ подробно рассматриваются различные аспекты внутрижилищной инсектной аллергии: аллергические реакции, вызванные насекомыми, обитающими непосредственно в жилище человека (53, 95).

Тип *Arthropoda* (Членистоногие) является самым распространенным на Земле. Он включает различных представителей инсектной фауны, паукообразных, скорпионоподобных и других форм, хорошо освоивших сушу и воду (N. Green, G. Stout, D. Taylor, 1990). Согласно современной классификации, пред-

---

\* Раздел написан совместно с Т. Г. Федосковой.

ложенной R. Panzani, тип Arthropoda представлен 4-мя классами: Насекомые (Insecta), Ракообразные (Crustaceans), Паукообразные (Arachnida), Многоножки (Mylriapods). Представители указанных классов играют важную роль в этиологии и патогенезе бронхиальной астмы и других респираторно-аллергических заболеваний, они являются сильными аллергенами, в том числе и внутрижилищными, в результате попадания частиц тел и метаболитов как в состав домашней пыли, так и в воздух жилого помещения (R. Panzani, 1994, В. Иванов, 1997).

В понятие внутрижилищные инсектные аллергены (ВИА) включены факторы жилища человека, имеющие инсектную природу: аллергены клещей домашней пыли, тараканов, моли, домашней мухи, оконных муравьев и комаров, попадающих из внешней среды: клещи семейства Pyroglyphidae,

**Таблица 4**

*Некоторые представители типа ARTHROPODA –  
источники ингаляционных аллергенов  
(no Carlos Petez-Santos 1995 - 1997)*

Название	Отряд
<b>1. Класс Insecta ( no Carlos Perez - Santos 1995 - 1997)</b>	
May fly	Ephemeroptera
Mosquitoes	Diptera
House fly	Diptera
Sheep blowfly	Diptera
Fruit fly	Diptera
Moth fly	Diptera
Mushroom fly	Diptera
Butterflies	Lepidoptera
Clothes	Lepidoptera
Bees, wasps, ants	Hymenoptera
Cricket	Orthoptera
Aphids	Homoptera
Book lice	Anoplura
Cockroach	Dictioptera
Flea	Siphonaptera
<b>2. Класс Arachnida</b>	
Mites, ticks	Acari
Spiders	Aranea
Scorpions	Scorpiones

тараканы, моль, оконные муравьи и др. Однако понятие инсектной аллергии подразумевает контакты человека с насекомыми, обитающими и вне его жилища (табл. 4).

**Аллергены комаров, тараканов, клещей домашней пыли.** Установлено наличие аллергенов в слюне комаров, которые стимулируют активный аллергический ответ. Удалось препарировать слюнные железы насекомых, выделить антигенные фракции и при введении их под кожу сенсibilизированным лицам, наблюдать затем аллергические местные реакции. Выделено 12 полипептидов из слюны комара *Aedes aegypti* (Mosquitoes) и доказаны их аллергенные свойства (С. Perez-Santos, 1995).

Иммуноблоттинговые исследования позволили выявить специфические IgE-антитела к белкам слюны комаров рода *Aedes* с молекулярной массой 22, 36 и 66 кДа. Аллерген 36 кДа является главным аллергеном, способным обеспечить специфическое IgE-связывание более чем в 70% образцов сывороток больных с гиперчувствительностью к укусам комаров (В.Д. Иванов, 1997). Наиболее эффективным этиопатогенетическим средством лечения инсектной аллергии является специфическая иммунотерапия – СИТ. Специфическая иммунотерапия имеет целью снизить чувствительность пациента к аллергенам комаров, предотвратить формирование комплексов между фиксированными на клетке-мишени IgE-антителами и аллергеном.

Сообщения о проведении СИТ инсектными аллергенами достаточно многочисленны, но несмотря на общие принципы, используемые при СИТ инсектными аллергенами, в каждом конкретном случае могут быть использованы разные методические варианты (в начальных терапевтических дозах, в интервалах введения каждой последующей дозы и др.), что определяется индивидуальной чувствительностью пациента к инсектному аллергену. Эффективное лечение отмечено в работах В. Kang, N. Sulit (99), которым удалось успешно осуществить терапию аллергенами тараканов больных бронхиальной астмой, имеющих гиперчувствительность к указанным аллергенам (97).

В качестве примера успешного применения СИТ можно привести данные, представленные Mc.Comrack O.K. et. al. (1995) в лечении 2-х больных с системной анафилаксией, индуцированной укусами комаров родов *Aedes aegypti* и *Culex pipiens*. В

результате лечения было отмечено значительное улучшение состояния обоих пациентов — практически полное исчезновение симптоматики у 1-го больного и уменьшение у 2-го.

Специфическая иммунотерапия требует высококачественных лечебных препаратов со сниженными анафилактогенными и выраженными иммуногенными свойствами. В настоящее время ведущие фирмы мира («Bayer Sverige AB», «The Bencard allergy service», «ALK», «Pharmacia», «Center Laboratories, Inc.») занимаются разработкой препаратов на основе главных аллергенов насекомых.

Недостаточная эффективность существующих лечебных форм аллергенов (водно-солевые экстракты, препараты пролонгированного типа и др.) требует поиска способов направленного изменения свойств лечебных аллергенов с целью снижения риска получения анафилактических реакций у больных с гиперреактивностью к специфическим аллергенам.

Более 30 лет назад клещи семейства *Rugoglyphidae* были названы как единственный наиболее важный источник аллергенов в домашней пыли (R. Voorhorst et. al. 1964-67 гг.). С того времени были проведены многочисленные исследования, подтвердившие гиперчувствительность больных бронхиальной астмой к клещевым аллергенам.

Микрочлещи домашней пыли были найдены в образцах домашней пыли, полученных в домах пациентов, страдающих atopической аллергией. До 70% образцов пыли из Московских квартир содержат клещей рода *Dermatophagoides*. Идентификация клещевых аллергенов в домашней пыли с помощью ELISA и акарологического анализа позволила показать, что количество клещей варьирует от 0 и 154 особей/г пыли для *D. pteronyssinus* и между 0 и 162 особей/г пыли для *D. farinae*. Уровни численности клещей в квартирах колебались от 0,5 до 165,8 mg/g для *Der p1* и от 0,3 до 91,3 mg/g пыли для *Der f 1*. Получены четкие доказательства того, что при снижении численности клещей в жилище улучшается состояние больного.

Положительные кожные тесты с клещевыми аллергенами, наличие специфических IgE-антител в сыворотках больных бронхиальной астмой свидетельствует об этиопатогенетической значимости клещевых аллергенов в формировании бронхиальной астмы.

В настоящее время осуществлена идентификация и стандартизация двух основных групп аллергенов клещей рода *Dermatophagoides*. Аллергены группы 1 (Der p1, Der f1, Der m1) представляют термолабильные гликопротеины (ОММ 25000), которые при исследовании методом изоэлектрофокусирования (ИЭФ) - рI 4,7 - 7,4 проявили гетерогенность. Выделяются с экскрементами клещей, в структурном плане гомологичны и имеют схожие аминокислотные последовательности в N-концевой последовательности. Аллергены группы 2 (Der p 2 и Der f 2) — белки (ОММ 15000). Гетерогенны при ИЭФ и почти идентичны по N-терминальным аминокислотным последовательностям. В настоящее время ВОЗ установлен международный стандарт экстрактов в 100000 Международных единиц. Для Der p1 — 46 мкг и 25 мкг, для Der p2 в 1 мл. Для Der. farinae — 35 мкг, Der f1 и 16 мкг Der f 2 в 1 мл.

Der p 1 — термолабильный гликопротеин с M=25 кДа, содержащий 8,4% углеводов. Полипептидная цепь состоит из 216 аминокислотных остатков с N-концевым треонином. С-конец представлен в основном гидрофобными аминокислотами. Вторичная структура p1 (спектральный метод измерения разности в поглощении левого и правого циркулярно-поляризованных лучей света) представлена альфа-спиральными участками (10%), бета-складчатыми слоями (50% и 40%).

Аллергены второй группы (для D. pt и D. f) сосредоточены в тельцах клещей. IgE-антитела к этим аллергенам присутствуют в 90% сывороток больных с клещевой сенсibilизацией.

В последние годы из клещевых экстрактов выделены аллергены третьей группы с ММ 29 кДа: Der p 3, Der f 3, относящиеся к сериновым протеазам, клиническая значимость которых до конца не выяснена. В экстракте из клещей *Dermatophagoides pteronyssinus* обнаружена клещевая амилаза — белок с ММ 60 кДа, реагирующий с IgE-антителами от 25 до 46% сывороток больных.

У большинства лиц с аллергией к клещам IgE-антитела вырабатываются к аллергенам как группы 1, так и группы 2. В тоже время как для Der p 1, Der f 1 (а также Der p 2 и Der f 2) характерна широкая перекрестная реактивность.

Проблема клещевой аллергии при гиперчувствительности к домашней пыли больных бронхиальной астмой продолжает ос-

таваться одной из ведущих и в настоящее время. В связи с этим при гиперчувствительности больных бронхиальной астмой к домашней пыли до сих пор ведущими терапевтическими препаратами для СИТ являются клещевые аллергены и аллергоиды.

**Аллергия к яду Нymenoptera (АЯН).** Аллергия, формирующаяся при **ужалениях** пчел, ос, признана наиболее опасным видом инсектной аллергии.

Яд перепончатокрылых насекомых содержит ряд фармакологически и биохимически активных веществ: биогенные амины (норадреналин, гистамин, серотонин и др.), пептиды (мелиттин, Мс-пептид, МСП-пептид, секапин, минимин, терциатин и др.), ферменты (фосфолипазы А, В, гиалуронидазу, кислую и щелочную фосфатазы, и др.). В настоящее время описаны и представлены в соответствии с требованиями современной Международной Номенклатуры следующие аллергены пчелы медоносной: Api m 1, Api m 2, Api m 4 (табл. 5).

**Таблица 5**  
**Аллергены яда пчелы медоносной (*Apis mellifera*)**

Название	Аллерген	Mm
<i>Apis mellifera</i>	Api m 1 (phosfolipase A2)	16,000
(Honey bee)	Api m 2 (hyaluronidase)	44,000
	Api m 4 (melittin)	3,000

Отмечено также, что яд пчелы, осы и шмеля имеет общие антигенные детерминанты, с которыми может быть связан эффект перекрестно-аллергических реакций при укусах указанных насекомых. Однако также установлено, что яд, например, осы содержит и специфические аллергены, присущие только яду данного вида насекомого. По данным А.В.Артомасовой, 1999, наблюдались больные, у которых, например, укус муравья вызывал сильно выраженную местную аллергическую реакцию и одновременно у этих пациентов отмечена реакция на укус осы.

К укусам представителей отряда Нymenoptera (Bees, Wasp, Ants) могут формироваться реакции: А — неиммунологической



(токсической) природы, В – иммунологические, С – псевдо-аллергии, механизм которых не изучен. К группе А отнесены неиммунологические (токсические) реакции как локальные, так и системные. К категории В-реакции, в основе которых лежат иммунологические механизмы, в том числе обширные локальные (местные) реакции, анафилактические, по типу сы-вороточной болезни (72,113). Природа аллергического ответа на яд перепончатокрылых (Hymenoptera) характеризуется про-дукцией специфических IgE- и IgG-антител. Последние могут быть выявлены у пациентов в течение недель и месяцев с мо-мента укуса. Большинство авторов полагает, что увеличение IgG-антител связывается с ростом «блокирующих» (защитных) антител в организме больного. Клинически защитный эффект этих антител не во всех случаях имел место. Наличие IgE-анти-тел связывают с наличием позитивных кожных тестов у боль-ных. Специфические к яду Hymenoptera IgE-антитела выявлены в сыворотках больных с общей и сильно выраженной местной реакцией на ужаление перепончатокрылым. Значительные уров-ни специфических IgG-антител выявлены у пчеловодов, кото-рые неоднократно подвергались ужалению, что, по-видимому, свидетельствует о возможных защитных функциях IgG-анти-тел, титры которых резко возрастают и у больных после спе-цифической иммунотерапии.

К третьей группе отнесены патологии, механизм форми-рования которых при ужалении насекомыми не изучен.

По данным ряда авторов, аллергией к яду пчелы страдает до 4% населения (65, 66, 69).

У пчеловодов, относящихся к группе риска, аллергия к яду пчелы встречается в 22 - 43% случаев (44,78). При немед-ленной аллергической реакции интервал между ужалением и развитием симптомов составляет от 0 - 10 и до 40 и более минут. При местной аллергической реакции отек и покрасне-ние в месте ужаления распространяются и в течение 10 - 12 часов достигают максимума. При системных поражениях на-блюдаются изменения кожных покровов: покраснение, зуд, крапивница, генерализованная сыпь, ангиоотек, нарушение функции дыхательных путей (отек гортани, приступы удушья), проявляются нарушения функции сердечно-сосудистой систе-мы, желудочно-кишечного тракта. Различают слабую, выра-

женную и тяжелую степень системных поражений.

Анафилактический шок развивается спустя несколько секунд или минут после ужаления: появляется тошнота, рвота, приступ удушья, падение давления крови, цианоз, коллапс, потеря сознания. Смерть может быть вызвана обструкцией дыхательных путей, коллапсом. Согласно А.В.Артюмовой, 1999, ранние реакции развиваются в 95% случаев, в 2 - 5% ужалений реакции наблюдаются через 6 - 12 часов. Последние характеризуются генерализованным васкулитом с вовлечением в патологический процесс сосудов кожи, внутренних органов, поражением нервной системы (демиелинизирующий процесс). Диагноз аллергической реакции на ужаление перепончатокрыльми не представляет значительной трудности. Диагноз основывается на анализе истории болезни плюс выявлении специфических IgE-антител к яду пчел в тестах «in vivo» и «in vitro». In vivo-диагностика осуществляется методом прик-тестов и постановкой внутрикожных тестов. Однако риск получения реакций анафилактического типа достаточно высок и проводятся тесты только в специальных случаях. Нередко для большей безопасности используют аллергены тела пчел и ос, однако по мнению С.Perez-Santoz 1995-97, наиболее эффективным является применение для СИТ аллергена из яда пчел.

## ЛЕЧЕБНЫЕ ФОРМЫ АЛЛЕРГЕНОВ

Первыми лечебными аллергенами были так называемые водно-солевые экстракты (ВСЭ), полученные из пыльцы растений. Эпоха применения ВСЭ для СИТ в отечественной и зарубежной практической аллергологии началась с момента введения специфической противоаллергической терапии в медицину. Водно-солевые экстракты получили самое широкое распространение. Тем не менее, риск провокации реакций анафилактического типа у больных, имеющих гиперчувствительность к лечебному ВСЭ, наличие балластных примесей в препаратах требовало модификации лечебных форм аллергенов в соответствии с их основным назначением – противоаллергической терапии (54).

Основные направления в эволюции лечебных форм аллергенов заключались в повышении их профиля безопасности с

тем, чтобы уменьшить вероятность местных и системных осложнений при введении больным. Качество существующих коммерческих препаратов не всегда удовлетворяет указанным требованиям. В связи с этим были предприняты попытки модификации как ВСЭ, так и отдельных белковых фракций ВСЭ путем полимеризации (формальдегидом, глутаровым альдегидом), получением сорбированных форм (на L-тирозине, на гидроокиси алюминия), применением форм пролонгированного действия, использованием разнообразных природных и синтетических носителей, аллерген-IgG-содержащих комплексов. Однако модифицированные препараты имели определенные недостатки, которые негативно проявлялись при СИТ. Например, аллергены, эмульгированные в минеральном масле, были эффективны, но их действие приводило к образованию узелков, сохранявшихся несколько лет. Сорбированные формы аллергенов — комплекс аллергена с сорбентом, созданный на основе ковалентных химических связей, обладал стабильностью, был эффективен, позволял сократить курс инъекций с 36 до 8, но подкожное введение этих препаратов вызывало формирование на коже окрашенных пятен.

Качество существующих коммерческих аллергенов для специфической иммунотерапии аллергических заболеваний не удовлетворяет тем требованиям, которые предъявляют клиницисты-аллергологи терапевтическим средствам как по степени их аллергенной активности, так и по возможности стимуляции общих и местных аллергических реакций у высокочувствительных пациентов. Подобные осложнения приводят обычно к тому, что курс предсезонной специфической иммунотерапии (СИТ) становится более продолжительным. В связи с этим возникают препятствия для достижения оптимальной конечной дозы до начала сезона цветения аллергенных растений, что в конечном итоге существенно отражается на эффективности проводимого лечения у пациентов, чувствительных к пыльце растений.

Для устранения указанных недостатков были проведены целенаправленные поиски новых форм лечебных аллергенов. С этой целью водно-солевые экстракты пыльцы растений химически модифицировали формальдегидом, глутаральдегидом, мочевиной, полиэтиленгликолем и т.д. В основе изготовления

аллергоида лежит взаимодействие реакционноспособных альдегидных групп с аминогруппами аллергена. Формализированный аллерген содержит смесь компонентов с различными молекулярными массами, в основном димеров и тримеров, что происходит за счет присоединения к молекуле аллергена относительно низкомолекулярных азотистых соединений, что обусловлено процессом полимеризации.

Преобразование аллергена в аллергоид путем химической модификации в присутствии формальдегида, приводящее к взаимодействию высоко- и низкомолекулярных компонентов, способствует сохранению свойств аллергоида индуцировать синтез антител. Это действие усиливается и за счет жесткой, стабильной структуры молекулы аллергоида, устойчивой к влиянию денатурирующих агентов в отличие от исходного аллергена, а также способствует пролонгированию действия аллергоида, так как разрушение его в организме больного будет происходить медленнее. Такой процесс соединения молекул белка с низкомолекулярными соединениями, обуславливающий увеличение молекулярной массы, изучался рядом исследователей (38, 45, 54, 111). Разработка и лечебное применение аллергоидов остро поставило вопрос о способах оценки их активности в условиях серийного выпуска препаратов.

Анализ работ по проблеме получения и контроля аллергоидных форм аллергенов дает основание подвести итог основным достижениям в этом направлении и сформулировать главные задачи при проведении дальнейших исследований в этой области. Исходя из основных требований, которым должен отвечать оптимальный лечебный аллерген, можно отметить следующие:

- иметь низкую аллергенную активность;
- сохранять антигенную специфичность нативного аллергена;
- обладать иммуногенностью — стимулировать синтез аллерген-нейтрализующих антител.

Увеличение молекулярной массы аллергоида обуславливает адьювантное их действие на организм. Присутствие в инкубационной среде с формальдегидом лизина и аргинина в некоторых случаях повышает иммуногенность аллергоида. Существует мнение, что необходимо использовать в лечебном препарате как можно больший комплекс антигенов с аллергенной активностью,

способных вызывать сенсibilизацию больных. Здесь следует заметить, что вне зависимости от степени очистки исходного аллергена, удастся достичь резкого снижения аллергенности и сохранения иммуногенности в аллергоидных формах аллергена.

Не исключено, что некоторые белковые соединения, являясь более лабильными, чем главные аллергены, инактивируются в процессе формализации. Различия фракционного состава аллергоида и исходного аллергена, определяемые в гель-фильтрации и электрофорезе, объясняются, по-видимому, влиянием формальдегида на диализованный экстракт и развитием процесса конденсации, «сшивающего» высоко- и низкомолекулярные компоненты исходного аллергена метиленовыми мостиками.

Есть основания полагать, что низкомолекулярные компоненты исходного аллергена не являются балластом и необходимо обеспечить их сохранность в аллергоиде.

Н.А.Иллютович (16) наблюдала, что содержание специфических IgG-антител у больных, лечившихся аллергоидом, в 1,7 раза превышало уровень «блокирующих» антител у лиц, получавших аллерген.

Выявлена прямая зависимость между величинами конечных доз и содержанием «блокирующих» антител у больных, леченных аллергеном.

Снижение аллергенности в полимеризованных аллергенах связано, с одной стороны, с уменьшением числа антигенных детерминант в результате их реакции с альдегидными группами, а с другой стороны — недоступностью для реагинов остальных детерминант, скрытых внутри высокомолекулярного полимера. Положительное влияние на иммуногенность оказывает увеличение молекулярной массы и создание более жестких внутримолекулярных связей.

Изготовление лечебных аллергенов высокой степени очистки является дорогостоящим и трудоемким процессом. Это усугубляется еще и тем, что при аллергических заболеваниях чаще всего наблюдается полисенсibilизация ко многим аллергенам разнообразной природы, а очистка каждого из них имеет свои особенности.

Одним из бесспорных достоинств аллергоидных форм аллергена при правильно разработанной схеме СИТ является то, что он не вызывал системных реакций, таких как генерализо-

ванная крапивница, зуд с сухостью в горле, назальные симптомы с астмой и без нее. При проведении СИТ аллергеном возникающие системные реакции устраняют назначением антигистаминных препаратов.

Аллергоиды, полученные в результате обработки аллергена глютаральдегидом, имеют ряд недостатков: препарат не является стабильным, после обработки в течение длительного промежутка времени продолжается полимеризация и деполимеризация. Неизвестен путь утилизации глютаральдегида в организме человека. Реакция полимеризации не контролируется, невозможен направленный синтез. НПО «Аллерген» (г. Ставрополь) в настоящее время освоил выпуск аллергоидной формы *Phleum pratense* (timoфеевки).

Значительное внимание уделяется депонированным формам лечебных аллергенов. В частности, голландская фирма (Haarlem Allergenen Laboratorium B.V.Holland) выпускает препарат для специфической иммунотерапии, имеющий название Пуретал. Пуретал – аллергоид пролонгированного действия (Пуретал-травы, Пуретал-деревья, Пуретал-береза, Депотал, Субливак). Состав: аллергены в форме суспензии, адсорбированные на гидроокиси алюминия и химически модифицированные посредством глютаральдегида. Смесь пыльцы следующих трав в равных долях: полевица белая, душистый колосок, ежа сборная, райграс многолетний, французский райграс высокий, овсяница красная, мятлик луговой, рожь, бухарник шерстистый, тимофеевка луговая. Форма отпуска и упаковка: ампула с прокалывающейся пробкой на 3 мл. Это готовая лекарственная форма, не требующая разведения. Принцип действия – в результате иммунотерапии травами Пуретал снижает чувствительность к причинно-значимым аллергенам на срок от 3 до 5 лет. Может быть достигнуто полное излечение больных. Пуретал предназначается для лечения аллергических заболеваний, опосредованных IgE-антителами: сенная лихорадка (аллергический ринит), аллергическое воспаление конъюнктивы, аллергическая бронхиальная астма, обусловленная гиперчувствительностью к пыльце трав, входящих в состав Пуретала.

Иммунизирующий эффект Пуретала (травы) был продемонстрирован в исследовании двойным слепым методом с плацебо-контролем (10).

Гипосенсибилизирующий эффект выражался снижением чувствительности организма больного к причинно-значимым аллергенам на срок от 3 до 5 лет. Применение лечебного препарата связано с подкожными инъекциями по прилагаемой к препарату инструкции как перед сезоном цветения, так и в течение всего года.

Аллергены пролонгированного действия, полученные на основе L-тирозина, отличались низкой степенью растворимости. В связи с этим модифицированные указанным способом ВСЭ не обладали в полной мере качествами, необходимыми для осуществления эффективной СИТ.

История создания модифицированных форм аллергенов с целью снижения их аллергенных свойств включает этап разработки алергоидных форм на основе обработки водно-солевых экстрактов пыльцы формалином. E. Carter (1935) предложил обработку ВСЭ 0,1% раствором формалина при температуре 32,5°C в течение 2 недель. Полученный препарат использован автором в предсезонном лечении. Аллергенные свойства препарата были существенно снижены. В дальнейшем в этом направлении были продолжены исследования D. Marsh (111), Райкис, Н.А. Иллотович 1980-90 (16, 42). В настоящее время разработаны алергоидные формы пыльцевых аллергенов, клещей, домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*). Клещевые алергоиды проявляли сниженную аллергенную активность.

Ряд ведущих фирм мира по производству диагностических и лечебных форм аллергенов, в частности, фирма СЕВАК (SEVAC), выпускают значительное количество наименований препаратов пыльцевых, бытовых, инсектных, грибковых и др. аллергенов. Исходным материалом для производства диагностических и лечебных форм аллергенов является сырье органического (животного, растительного, микробного) происхождения. Аллергены подлежат качественной и количественной стандартизации и консервируются путем прибавления антисептического средства, обычно фенола. Контроль осуществляют лабораторным путем (оценка биологических и химических свойств) и клинически. Состав аллергенов определяют весообъемным соотношением (вес исходного сырья к объему экстрагирующей жидкости). Биологическая активность определяется на основании концентрации белкового азота в эквиваленте международной единицы Кука:

1 PNU=0,00001 мг PN в 1 мл экстракта.

Концентрацию аллергена обозначают или степенью разведения (1:10, 1:100 и т.д. прежде всего, у пищевых и пылевых аллергенов), или содержанием PNU (1 PNU, 10 PNU, 100 PNU и т. д. — у пыльцевых и микробных аллергенов).

Прежде чем лечебный аллерген будет допущен до клинического применения, он должен пройти необходимые процедуры стандартизации, которые предусматривают контроль качества, определение аллергенной активности, биологической активности, иммуногенности, степени чистоты (см. раздел настоящего выпуска «Аэроаллергены»). В США регулирующим органом, осуществляющим эти процедуры, является FDA (Food Drug Administration); в Европе существуют различные регулирующие организации, придерживающиеся единых установленных правил в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Производство лечебных аллергенов должно осуществляться строго в соответствии с требованиями GMP (Good Manufacturing Practice). В нашей стране регулирующим органом является Государственный институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов (ГИСК) им. Л.А.Тарасевича. В настоящее время существует большое число фирм-производителей, выпускающих коммерческие лечебные аллергены, которые широко применяются в Европе и США. В нашей стране основными производителями лечебных аллергенов является Институт вакцин и сывороток им И.И. Мечникова, НПО «Аллерген» (г. Ставрополь), хотя до сих пор вопросы стандартизации и соответствия правилам GMP остаются не решенными. В связи с этим существующие отечественные модификации лечебных аллергенов (сорбированные на гидроокиси алюминия, L-тирозине и др.) не соответствуют в полной мере требованиям, предъявляемым к лечебным аллергенам, и поэтому в широкой практике наиболее часто применяются стандартные водно-солевые экстракты аллергенов и аллергоиды.

Во всем мире широко распространены 2 системы биологической стандартизации аллергенов: 1. A.U. (Allergy Units — аллергенные единицы), которая была разработана Turkeltaub в лаборатории аллергенов FDA в США, где эта система в основном и применяется для дозирования лечебных аллергенов. AU-система основана на кожной реакции пациента (in vivo),



выражаемой в суммарном диаметре эритемы в мм на внутрикожное титрование аллергена; 2. В.У. (Biological Units – биологические единицы) разработана в Скандинавских странах, применяется в Европе, позволяет измерять дозу аллергена в биоэквивалентных единицах, которые рассчитываются по кожной реакции при ргіск-тестировании. 1000 ВU/мл эквивалентны кожной реакции пациента на раствор гистамина в дозе 10 мг/мл. Кроме того, в ряде стран, в том числе и в нашей стране, применяются количественные единицы белкового азота. 1 PNU равна 0,00001 мг белкового азота в 1мл, соответственно в эквивалентном соотношении 1 PNU=2,6 TNU или 2 ед. NOON.

Диагностические формы предназначены для определения специфической гиперчувствительности к различным аллергенам. С этой целью тестирование осуществляют нанесением аллергена на кожу, конъюнктиву, слизистую оболочку носа, редко путем ингаляции. Ориентировочные пробы проводят способом укола, скарификации, инъекции в кожу (по инструкции). С целью выбора индивидуальной дозы для лечения осуществляют титрованием, при котором выбирают подходящий ряд разведений на основании ориентировочной пробы таким способом: от самых слабых концентраций в восходящем направлении до самых высоких. Для функциональных тестов (глазных, носовых и др.) аллерголог назначает необходимое разведение, руководствуясь степенью индивидуальной гиперчувствительности больного. Лечебные формы аллергенов для СИТ готовят на основании количественной и качественной оценки диагностических проб у больного. Дозировку повышают в соответствии со схемой, представляемой авторами-разработчиками препарата в Инструкции по его применению, утвержденной контролирующими производством организациями. Однако ведущим ориентиром в повышении дозы лечебной формы аллергена при СИТ является аллергический ответ пациента на введение препарата.

Врач должен быть готов к купированию возможных осложнений (соответствующее техническое и медикаментозное оснащение, все для противошоковых мероприятий), внимательно оценивая предшествующую реакцию больного на аллерген. Возможные типы реакций на введение диагностических и лечебных форм аллергенов: местная, общая, синдромная

(конституциональная и купирующая – в соответствии с Инструкцией на препараты фирмы SEVAC, см. раздел СИТ (риск побочных реакций). Поиски оптимальных способов получения высокоэффективных лечебных форм препаратов продолжают-ся и в настоящее время (6, 7, 55, 56, 63), получен ряд так называемых перспективных лечебных форм, которые названы вакцинами будущего (табл. 6).

**Таблица 6**

*Перспективы развития специфической иммунотерапии  
(усовершенствование лечебных форм аллергенов)*



На основе современных данных об участии Т-клеточных эпитопов аллергенной молекулы в стимуляции IgE-ответа на-правленность поисковых работ по созданию высокоэффектив-ных «лечебных» аллергенов для СИТ определяется с одной стороны разработкой способов модификации Т-клеточных эпи-топов аллергенной молекулы с целью воспроизведения толе-рантности Т-клеток к причинно-значимому аллергену, с другой – поиском способов блокады В-клеточных эпитопов и соот-ветственно изменения процессинга аллергена в антиген-пред-ставляющих клетках и др. На модели овальбумина методом его сукцинилирования получена новая форма аллергена, показав-шая в эксперименте на животных способность активации ал-лергенспецифических Th1-клеточных клонов, что в конечном итоге свидетельствует о способности препарата изменять тече-ние аллергического процесса в сторону выздоровления (6,7).

Ранее предложен новый принцип модификации антигенов путем присоединения белковых антигенов к синтетическому полиэлектролиту, обладающему способностью к многоточечному кооперативному взаимодействию с белками, представленными на поверхности иммунцитов, что позволило получить сильный иммунный ответ на антигенную часть комплекса вне зависимости от генотипа иммунизированной особи. Эти результаты послужили основой для создания нового научного направления по разработке лечебных препаратов с использованием указанных полиэлектролитов (7, 29). В Институте иммунологии МЗ РФ в течение ряда лет осуществлялись работы по направленной модуляции свойств антигенов и аллергенов. Выполнена серия работ по направленной модификации белков путем создания препаратов на основе комплекса аллергенов с иммуностимулятором – полиоксидонием (56). Важным этапом в решении вопроса об использовании полиэлектролитов в создании аллерговакцинных комплексов были наблюдения сотрудников Института иммунологии МЗРФ, показавших, что иммуностимулирующее действие полиэлектролита не распределяется на продукцию аллергических антител. Было сделано заключение о том, что конъюгированные с полиэлектролитом антигены (аллергены) могут представлять интерес и для разработки способов контроля аллергии. Это направление работ определило новые подходы к модификации аллергенов и получения эффективных противоаллергических препаратов. Была сформулирована задача создания аллерговакцин со сниженными аллергенными свойствами, обладающих высокой иммуногенной активностью – противоаллергическим действием. Исследования в этом направлении позволили создать пыльцевые аллерговакцины нового поколения. В результате СИТ указанными аллерговакцинами снизилась чувствительность эффекторных тканей сенсibilизированного организма к причинно-значимым аллергенам, получены позитивные показатели и по другим критериям СИТ, подтвердившие эффект воздействия лечебных аллергенов на Т-клетки иммунной системы, которым, как известно, отводится при аллергопатологиях главная роль в стимуляции синтеза IgE-антител и аллергическом воспалении. Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о начале новой эпохи в разработке высокоэффективных антиаллергических препара-

тов на основе методов молекулярной иммунологии и генной инженерии. Получены первые обнадеживающие результаты в создании алерговакцин с использованием специфических алерген-детерминантных групп в комплексе с иммуностимулятором. Пути усовершенствования СИТ могут определяться сочетанностью разработок в создании современных типов лечебных препаратов: в том числе на основе рекомбинантных и синтетических форм, алерговакцин будущего, а также путем внедрения новых подходов к проведению СИТ (выбор оптимальных схем введения алергенов и др.).

Более подробно характеристика, схемы введения и критерии учета реакций на введение алергенов представлены в разделе «Методы алерген-специфической иммунотерапии».

## **Бактериальные алергены**

В последние годы в клинической алергологии проблемы бактериальной алергии практически вытеснены представлениями о ведущей роли атопии в генезе большинства алергических заболеваний. В то же время совершенно очевидна связь инфекции и алергических заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы. Доказана роль IgE-зависимых процессов в патогенезе инфекционной алергии. В связи с этим в настоящее время возникает интерес к возможности проведения СИТ при инфекционно-алергических заболеваниях, в частности при бронхиальной астме. Перспективной является проблема разработки эффективных вакцин для СИТ. Следует отметить, что в алергологии накоплен значительный опыт по алерген-специфической иммунотерапии больных инфекционно-алергической бронхиальной астмой. Несмотря на это в определяющем современном документе СИТ бактериальная вакцинация названа неэффективной (WHO Position Paper. Alergen immunotherapy: therapeutic vaccines for алергические diseases (Alergy. 1998, v53. N 44 (Suppl)). Тем не менее доказано, что при наличии гиперчувствительности немедленного типа к микробным алергенам специфическое лечение оказывается весьма эффективным. Об этом свидетельствуют работы как отечественных, так и зарубежных авторов (1,21,26,41,50,51,52, 110,118).

Вероятно, неэффективность отдельных работ по СИТ бактериальными аллергенами можно объяснить неправильным подбором больных для лечения, отсутствием соответствующих навыков проведения СИТ у врача. В связи с этим специальный раздел посвящаем опыту проведения СИТ при инфекционной аллергии.

## ИСТОРИЯ ПРОБЛЕМЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ АЛЛЕРГИИ

Проблема аллергических реакций при инфекционных заболеваниях находит свои истоки в работах немецкого врача Р. Коха (R. Koch, 1843 - 1910), посвященных изучению туберкулеза. Известно, что туберкулез является одним из наиболее тяжелых инфекционных заболеваний, которое, благодаря наблюдениям R. Koch и работам других исследователей, сыграло роль так называемой классической модели бактериальной аллергии. В 1906 г. С. Pirquet сообщил о важном значении скарификационного теста в туберкулинодиагностике и ввел в медицинскую практику термин «аллергия» (от греч. «аллос» – иной, «эргос» – я действую), обозначающий измененную реактивность организма. Антитела, которые, как считалось ранее, вырабатываются в организме под воздействием туберкулина, С. Pirquet назвал «эргинами».

В России аллергенные свойства бактерий изучались в самых первых работах по анафилаксии и аллергии. Исследования П.Ф. Здродовского по инфекционной парааллергии внесли существенный вклад в учение об аллергии вообще и о бактериальной аллергии, в частности. Открытый им феномен генерализованной аллергической реакции на эндотоксин холерного вибриона, как отмечает А.Д.Адо, является первым описанием подобного типа реакций. Многие термины, критерии и закономерности проявления аллергических реакций впервые установлены и прочно вошли в аллергологию именно на основе изучения бактериальной аллергии. Вслед за исследованиями по аллергенной активности возбудителя туберкулеза очень быстро стали появляться работы, указывающие на алергизирующее действие других микроорганизмов.

Особое внимание было обращено на аллергенные свойства грампозитивных кокков, в частности, гемолитического стрептококка и пневмококка. Классическими являются работы

R.Lancefield по антигенной и аллергенной характеристике гемолитических стрептококков, которые свидетельствуют о том, что в экспериментальных исследованиях было выявлено алергизирующее действие их типоспецифического протеина, так называемой, М-субстанции гемолитического стрептококка.

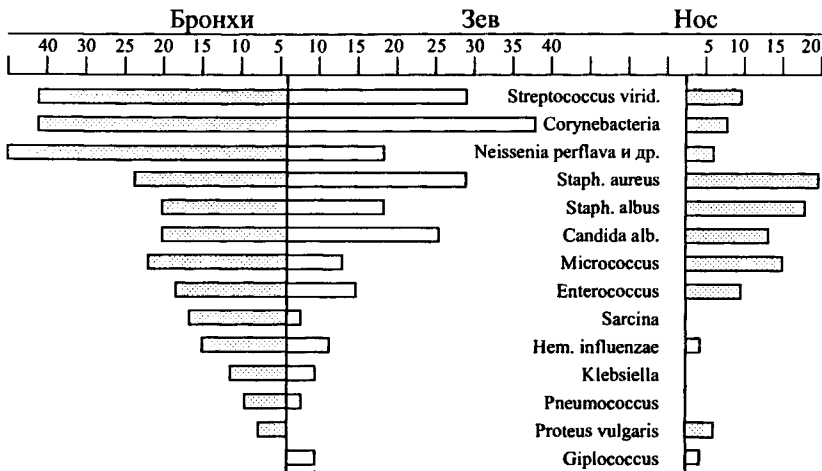
Крайне важный этап развития исследований в области бактериальной аллергии открыли работы O. Swineford и его сотрудников. В конце 40-х годов эти исследователи обнаружили аллергенные свойства у 14 видов различных микроорганизмов, а именно: гемолитического и зеленящего стрептококка, стафилококка, катарального микрококка, кишечной и синегнойной палочек, протей и др.

Впервые было обращено внимание исследователей на аллергенные свойства тех микробов, содружество которых составляло так называемую нормальную микрофлору слизистых оболочек дыхательного и кишечного тракта.

В конце 50-х — начале 60-х годов работами группы авторов подтверждена ведущая роль бактериальной аллергии, вызываемой микробами-полупаразитами и сапрофитами (стрептококк, стафилококк, кишечная палочка и др.) в этиологии и патогенезе очаговых инфекций, среди которых важнейшими являются аллергические риниты, синуситы, тонзиллиты и др. Известно, что почти все инфекционные процессы начинаются на поверхности слизистых оболочек. Бронхиальная астма (БА) — заболевание, при котором «шоковым» органом являются бронхи и при инфекционно-аллергическом генезе болезни слизистые оболочки нижних дыхательных путей «населены» различными видами патогенных (клебсиелла, пневмококк), условно-патогенных (зеленящий стрептококк, стафилококк, нейссерия и др.) микробов и сапрофитов (сарцина, дифтероиды и др.) (табл. 7). Всего до 16 - 18 видов микроорганизмов входят в состав микрофлоры нижних дыхательных путей больных с инфекционной астмой. Работами отечественных и зарубежных исследователей была доказана ведущая роль аллергии к микробам — обитателям слизистых оболочек бронхов больных с БА в патогенезе этого заболевания. Результаты оценки гиперчувствительности больных с инфекционно-аллергической БА к алергенам аутогенных штаммов, выделенных со слизистых оболочек бронхов этих больных, представлены на табл. 8.

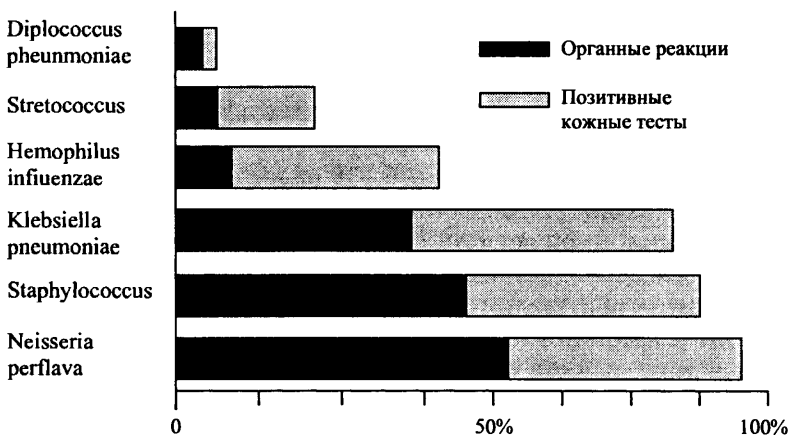
**Таблица 7**

*Микрофлора зева, носа, бронхов у больных с инфекционно-аллергической бронхиальной астмой*



**Таблица 8**

*Кожные и бронхиальные реакции на бактериальные аллергены у больных с инфекционно-аллергической бронхиальной астмой (по В.Н.Федосеевой, 1980)*



Среди аллергенов указанных культур (нейссерий, пневмококка, стафилококка, клебсиеллы, стрептококка, сарцин) ведущими оказались нейссерии и стафилококки. Значительная аллергенная активность отмечена у клебсиеллы, однако, частота обнаружения этого микроба в посевах со слизистых оболочек бронхов больных не превышает 10 - 15%. Но в тех случаях, когда в посевах микроб присутствовал, гиперчувствительность пациента к аллергенам этого микроорганизма была резко выражена. В настоящее время в аллергологической практике широко используют для специфической диагностики и терапии аллергены (и вакцинные формы) возбудителей инфекционных заболеваний: туберкулин, малеин, бруцеллин, лепромин и др., а также патогенных и условно-патогенных представителей микрофлоры слизистых оболочек дыхательного тракта больных с респираторно-аллергическими заболеваниями: аллергены и вакцины из стрептококков, стафилококков, пневмококков и др.

Рассматривая историю проблемы бактериальной аллергии, можно, с одной стороны, подчеркнуть то обстоятельство, что именно при изучении инфекционных болезней впервые возникло как само понятие «аллергия», так и такие термины, как «тип аллергической реакции», «реакция замедленного и немедленного типа», «кожно-аллергические диагностические тесты», «туберкулинодиагностика» и др., которые прочно вошли в аллергологию и используются в настоящее время. С другой стороны, следует отметить, что аллергенная активность присуща не только возбудителям инфекционных заболеваний, но и представителям так называемой условно-патогенной микрофлоры дыхательных путей больных с респираторно-аллергическими заболеваниями. Кроме того, вполне очевидно, что бактериальная аллергия имеет особенности, обусловленные как свойствами микроорганизма, так и реактивностью организма больного с инфекционно-аллергическим заболеванием (1, 21, 22, 26, 118 - 120).

## **АЛЛЕРГЕНЫ МИКРОФЛОРЫ БРОНХОВ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Бактериальные аллергены условно можно подразделить на две группы: аллергены возбудителей инфекционных заболева<sup>2</sup>



ний и аллергены условно-патогенных бактерий. Аллергены патогенных микробов изучены больше в прикладном плане, ибо разработка диагностических и лечебных форм была продиктована необходимостью противоаллергической терапии при инфекционных заболеваниях. Аллергены микобактерий и, в частности, *M. tuberculosis* были изучены одними из первых бактериальных аллергенов. Первый бактериальный аллерген – туберкулин – получен R. Koch путем экстрагирования аллергенов из микобактерий туберкулеза и был назван «альтуберкулин Коха». Сенсибилизация к возбудителю туберкулеза стала классической моделью для изучения закономерностей развития гиперчувствительности замедленного типа. Молекулярная масса (M) белковой составляющей в туберкулинах, полученных разными способами, колеблется от 17 до 32 kD. В составе туберкулинов есть примеси липидов, которые влияют на сроки формирования местной реакции, обладают адьювантными свойствами, улучшают контурирование папулы, способствуют стабилизации активности препарата. К микобактериальным аллергенам относится также лепромин (*M. leprae*), в котором содержание белка достигает 75%, полисахаридов (гексоз) – 13%, нуклеиновых кислот – 12 - 13%. Более 80 лет прошло с момента изготовления первых препаратов лепромин, однако и в настоящее время он является актуальным при диагностике лепры.

Несмотря на то, что бактериальные аллергены применяют в медицине более 100 лет, проблема их структуры остается недостаточно изученной. Согласно существующему определению понятия «аллерген», аллергенной активностью могут обладать самые различные вещества, начиная от простых и кончая сложными белковыми и белково-полисахаридными или белково-липидными комплексами. К категории последних принадлежат бактериальные аллергены. Природа аллергена, как известно, определяет тип и интенсивность аллергического ответа. Основываясь на опыте многих исследователей, занимавшихся анализом химического состава и структуры аллергенов, можно полагать, что большинство естественных аллергенов – это в основном гликопротеины с M от 10 - 90 kD. В настоящее время расшифрована химическая структура более 80 неинфекционных аллергенов. В основном это относится к тем аллергенам, результатом действия которых является индукция

IgE-ответа. С этих позиций пыльцевые и эпидермальные аллергены представляют собой оптимальные модели для изучения структуры аллерген-активных эпитопов. Показано, что фракции с  $M$  менее 10 kD не могут сами по себе образовать эффективный мостик между фиксированными на клетке молекулами IgE-антител и не запускают аллергическую реакцию. Аллергены (антигены) с  $M$  более 70 - 90 kD не способны проникать через барьерные ткани (слизистые оболочки) и не достигают IgE-антител, фиксированных на рецепторах тучных клеток. Например, известно, что в экстрактах пыльцы растений, содержащих до 50 протеиновых компонентов, аллергенной активностью обладают от 1 до 3 фракций (главные аллергены). Эти фракции представлены низкомолекулярными пептидами (10 - 80 kD), включающими 2 - 4 эпитопа, каждый из которых имеет участки от  $M$  до 15 аминокислотных остатков, определяющих специфические качества аллергена. Эпитопы активируют Т-клетки, в связи с этим терапия аллергического заболевания должна быть направлена на функциональную активность аллергенспецифических Т-клеток без вовлечения фиксированных на клетках-мишенях специфических IgE. Аллергенный (антигенный) стимул является первым обязательным сигналом, который запускает активацию лимфоидных клеток.

Основываясь на известных данных и функциональной активности аллергенов, следует указать, что не менее трех показателей определяют аллергический ответ на аллерген: его химическая природа, количественные параметры, способ проникновения в организм. С этих позиций аллергическая реакция организма на бактериальную клетку, в сравнении с реакцией, например, на пыльцу, имеет свои особенности, которые, прежде всего, обусловлены тем, что микроб, попав в организм человека, длительный период времени паразитирует в нем, осуществляет все жизненно важные циклы за счет макроорганизма, действует при этом на организм хозяина своими метаболитами, продуктами распада микробных клеток. Аллергенные свойства микроба зависят от природы его метаболитов, путей их трансформации внутри организма человека, от специфики взаимосвязей живой микробной клетки и организма хозяина. Существующие критерии биологической активно-

сти аллергенов учитывают и возможность их собственной биохимической активности в организме (в качестве, например, ферментов), которая может существенно влиять на характер аллергического ответа.

Известно, что микробы содержат те же химические вещества, которые находятся в клетках живых организмов растительного и животного происхождения. По качественному составу микробы мало отличаются от других живых организмов. Они состоят из двух компонентов: воды и сухого остатка, представляющего смесь органических и минеральных соединений. Вода составляет 80 - 85%, что приближает бактерии к растительным организмам.

Самое большое по объему и самое важное по значению место принадлежит белкам. У патогенных бактерий 50% от всего сухого вещества занимают белки. Простые белки-протеины микробов по аминокислотному составу близки к протеинам высших организмов: в белках патогенных бактерий содержатся лизин, аргинин, гистидин, пролин, триптофан, тирозин, валин, фенилаланин и лейцин. Сложные белки-протеиды играют исключительно важную роль в жизнедеятельности микробов. При определенных условиях токсины оказывают не только токсическое действие на макроорганизм, но могут участвовать в формировании гиперчувствительности.

Существующие диагностические формы аллергенов из возбудителей особо опасных инфекций (бруцелл, микобактерий туберкулеза, пастерелл и др.) являются комплексными препаратами, отличающимися специфическими особенностями. Полисахариды составляют от 12 до 28% сухой массы клетки микроба. У бактерий отложение в поверхностных слоях клетки полисахаридов завершается образованием капсулы. Полисахариды найдены у всех микробов и отличаются тонкой специфичностью. Каждому виду микроба соответствует специфический полисахарид, отличный от полисахаридов микробов другого вида. Бруцелл, например, отличает наличие активного эндотоксина-линополисахарида, который в комплексе с белками микроба использовался в экспериментах в качестве аллергена (Н.Д. Беклемишев, 1963-80). Бруцеллин на 75% представлен белками, 13,3% — гексозами, связанными с белком бруцелл, и 11,5% — нуклеиновыми кислотами возбудителя. Кожно-аллергические ре-

акции на введение бруцеллина сенсibilизированным лицам имеют специфический характер: возможны значительные отеки в зоне введения аллергена. Рассматривая химический состав аллергенов возбудителей особо опасных инфекций, следует отметить, что большинство диагностических аллергенов (антраксин, пестин и др.) представляют собой комплекс полипептидов с полисахаридами и нуклеиновыми кислотами. Значительную проблему при оценке гиперреактивности больных на аллергены конкретного возбудителя представляют перекрестно-реагирующие антигены у патогенных и условно-патогенных микробов, принадлежащих таксономически к одному и тому же семейству бактерий. Например, наличие общих антигенов отмечено у *Klebsiella pneumoniae* и *E.coli*, но клебсиелла — патогенный микроб, а кишечная палочка — представитель непатогенных микроорганизмов. В связи с этим возникают определенные трудности при производстве диагностических и лечебных форм аллергенов и при контроле их специфической активности.

В составе группы условно-патогенных микробов, обитающих на слизистых оболочках дыхательного тракта человека, следует отметить различные виды семейства *Neisseriaceae*, которые до настоящего времени относили к категории непатогенных видов: *N.perflava*, *N.flava*, *N.sicca* и др. Известно, что нейссерия — диплококк, поверхность которого покрыта фестончатой трехслойной наружной стенкой, выполняющей роль каркаса. Наружный слой состоит из липопротеидов, а внутренний — из полисахаридов. Стенки содержат набор аминокислот. Непосредственно под наружной стенкой расположена трехслойная цитоплазматическая мембрана, плотно прилегающая внутренним листком к цитоплазме. Перенос веществ в клетку бактерий связан с цитоплазматической мембраной. Клетка имеет нуклеоид, мезосомы (перегородки) — место локализации ферментных систем. Исследования, проведенные В.Н.Федосеевой, Т.И.Немировой (50) по сравнительному изучению морфологических, биологических и аллергенных характеристик штаммов непатогенных видов нейссерий (*N.perflava*, *N.flava*, *N.sicca*, *Branchamella catarrhalis*) показали, что штаммы, выделенные из бронхов больных с БА и обладающие высокой сенсibilизирующей активностью, отличаются следующими свойствами: имеют аномальную (вытянутую в длину) форму клеток, образуют «пи-

ли», с помощью которых плотно «прилипают» к эпителиальной ткани, R (шероховатую) форму колоний, имеют антигенные детерминанты общие с тканями легких человека. Одним из возможных объяснений выявленной аллергенности пилиобразующих штаммов нейссерий, по-видимому, является наличие низкомолекулярных белков в составе их поверхностных пилей. Нити пилей состоят из особых белков, называемых пилинами. Белковые мономеры собраны в спиральные цепи, закрученные вокруг полой сердцевины. При разрушении пилей можно получить белковые субъединицы (мономеры), которые имеют небольшую M (от 17 до 40 kD). В связи с этим можно предположить, что именно эти пептиды во многом определяют аллергенную активность пилиобразующих штаммов.

Группой отечественных и зарубежных авторов были выполнены в 1979 - 1980 гг. специальные исследования аллергенной активности различных структур нейссеральной клетки, которые подтвердили факт высокой аллергенной активности поверхностных структур этой клетки из R-формы колоний. При сравнительном анализе результатов кожных тестов у больных с респираторно-аллергическими заболеваниями, обусловленными нейссеральной аллергией, с препаратами различных структур нейссеральной клетки была отмечена высокая реактивность кожи больных в отношении липопротеидов «фестончатой наружной стенки» (38,6% позитивных кожно-аллергических реакций), клеточных стенок диплококка, рибосом. Препараты цитоплазмы не вызывали кожно-аллергического ответа в сенсibilизированном организме. Следует отметить, что результаты сравнительной аллергенной активности указанных клеточных структур двух других микробов — обитателей слизистых оболочек бронхов больных с инфекционной астмой: стафилококка и клебсиеллы, также подтвердили тот факт, что экзогенные метаболиты, капсульное вещество, рибосомальные фракции обладают высокой аллергенной активностью и играют важную роль в формировании бактериальной аллергии при аллергических заболеваниях респираторного тракта (49).

*Методы получения бактериальных аллергенов* весьма разнообразны. При обработке исходного микробного сырья используют ферменты, некоторые детергенты для получения лизатов бактериальных тел, осуществляют разрушение ультразвуком,

способом механической дезинтеграции, попеременного замораживания и оттаивания микробных клеток и др. Выделение активных фракций осуществляют путем ультрацентрифугирования, гельфльтрации и другими методами.

Разработка диагностических и лечебных форм бактериальных аллергенов прошла несколько этапов: от получения корпускулярных суспензий, состоящих из взвеси микробных клеток, их лизатов, дезинтегратов, отдельных структур (рибосом) до выделения и тонкой химической очистки различных фракций микробов и их метаболитов. Например, в настоящее время хорошо известны препараты Рибомунила, полученные на основе рибосомальных структур некоторых микробов – обитателей слизистых оболочек дыхательного тракта больных с респираторными заболеваниями. В аллергенном отношении активны нуклеопроteidные фракции микробов, которые при внутрикожном введении в сенсibilизированный организм вызывают формирование реакции замедленного (через 24 - 48 ч) типа. Нуклеопроteidы составляют главную массу бактериального белка, много их в активно размножающихся клетках, они несут специфическую информацию о микробной клетке. Нуклеопроteidы входят также в состав запасного питательного вещества, называемого волкутином. Достаточно длительный период времени (первая половина XX столетия) аллергены нуклеопроteidной природы составляли основную массу коммерческих препаратов для диагностики и терапии бактериальной аллергии: туберкулин, термостабильные фракции по К. Ando – А. Вержиковскому и др. Эти препараты прочно вошли в аллергологическую практику.

Диагностика бактериальной аллергии основывалась на учете реакции только замедленного типа, которая наиболее вероятна при использовании в качестве диагностических препаратов аллергенов нуклеопроteidной природы. Этим обстоятельством был обусловлен тот факт, что бактериальная аллергия длительный период времени ассоциировалась в основном с IV типом аллергических реакций (по Gell и Coombs) – с гиперчувствительностью замедленного типа. Примером диагностических аллергенов нуклеопроteidной природы могут служить препараты, изготовленные по К. Ando, предложившего использовать в качестве стрептококкового аллергена фракции

скарлатинозного токсина Дика. Позднее были введены в аллергологическую практику препараты, полученные из микробов-возбудителей очаговых инфекций, так называемые термостабильные фракции стафилококка, протей, зеленыящего стрептококка по К.Андо — А.Вержиковскому. Диагностика бактериальной аллергии основывалась на регистрации у больных позитивных кожно-аллергических реакций замедленного типа. Однако согласно ранним работам О.Swineford и J.Holman, которые были связаны с попыткой выделить полисахаридный компонент микробной клетки и оценить его аллергенность, существует возможность регистрации кожно-аллергического ответа по немедленному типу на введение полисахаридных фракций в сенсibilизированный организм. Известно, что полисахариды составляют от 12 до 28% сухой массы клетки микроба и отложение их в ее поверхностных слоях завершается образованием капсулы. Полисахариды найдены у всех микробов и отличаются тонкой специфичностью. Бактериальная клетка включает полисахариды, которые не подвергаются антигенному представлению, ассоциированному с главным комплексом гистосовместимости. Поэтому они не будут вызывать ограниченную по главному комплексу гистосовместимости стимуляцию Т-клеток и, соответственно, не могут вызывать клеточный тип иммунного ответа, т. е. налицо образование антител в ответ на действие полисахаридов и липидов по Т-независимому (тимус-независимому) типу. Это утверждение справедливо в ситуации, при которой можно допустить, что имеет место действие на организм «чистых» (без примесей белков) полисахаридов и липидов. Однако хорошо известно, что большая часть липидов и полисахаридов существует в микробной клетке в комплексе с белками, в связи с чем экспериментальное выделение чистых полисахаридных и липидных фракций из микробной массы затруднено. В случае активности глюкопротеидов и других комплексов может формироваться IgE-опосредованный ответ, гиперчувствительность немедленного типа.

Прошло более 40 лет с момента выявления реакции немедленного типа на микробные полисахариды (работы О.Swineford), прежде чем внимание аллергологов вновь было обращено к теме изучения немедленного типа аллергических реакции при бактериальной аллергии: IgE-опосредованного от-

вета на бактериальные аллергены. Во многом это объясняется тем, что для выявления реакций немедленного типа у больных с инфекционно-аллергическими заболеваниями исследователю необходимо было располагать диагностическими препаратами, способными вызывать аллергические реакции немедленного типа. Наиболее соответствовали этому условию нативные бактериальные аллергены-вакцины, получившие название «НБА», в состав которых входили микробные клетки и их метаболиты. В 50 - 60-х годах появилась серия работ, в которых в качестве диагностических и лечебных аллергенов использовали НБА. Оригинальная методика изготовления НБА путем выращивания микроорганизмов на питательных средах, покрытых целлофановыми дисками, позволяла получить взвесь микробных клеток и продуктов их метаболизма без примеси питательной среды. В процессе специфической алергодиагностики с использованием указанных аллергенов у сенситивизированных людей отмечались кожно-аллергические реакции немедленного, отсроченного и замедленного типов. Эти исследования показали высокую терапевтическую эффективность бактериальных вакцин (НБА) при введении их в малых дозах в процессе алергенспецифической иммунотерапии. Кроме того, эти препараты были использованы для изучения механизмов всех указанных типов аллергических реакций на бактериальные аллергены.

Рассматривая различные подходы к изучению аллергенов микробной клетки, можно отметить, что в первой половине 20-го столетия проблема значимости бактериальной аллергии как при особо опасных, так и при вторичных очаговых инфекциях достаточно широко освещалась в научной литературе. Были предприняты попытки получения диагностических и лечебных форм аллергенов для терапии инфекционно-аллергических заболеваний. Вместе с тем изучение патогенеза бактериальной аллергии осложнялось многогранностью взаимосвязей микроба и организма хозяина, многообразием химического состава бактериальных клеток, трансформацией микробных метаболитов в организме больного. Специально следует отметить, что существует группа микроорганизмов, которых относят к категории условно-патогенных (некоторые виды стрептококков, непатогенных нейссерий, стафилокок-



ки и др.). Эти микроорганизмы являются обитателями слизистых оболочек дыхательного тракта, кишечника в течение всей жизни человека, не вызывая реакций гиперчувствительности. При наличии генетической предрасположенности к аллергии у человека, иммунных, эндокринных и нервных нарушений в организме, перенесенных вирусных инфекций, наконец, неблагоприятного воздействия некоторых экологических факторов на организм, ситуация меняется и продукты метаболизма непатогенных (кишечная палочка и др.), условно-патогенных микробов способны играть роль активных аллергенов.

Представленные данные свидетельствуют в пользу того, что при оценке аллергенности микроба прослеживается определенная условность в понятиях «патогенный» и «непатогенный» микроб. С нашей точки зрения, понятие «патогенность» должно включать более широкий спектр свойств, в том числе и аллергенную активность штамма. Опыт наших исследований показывает, что правомерно ставить вопрос об аллергенной активности не только определенного вида микробов, но и отдельных штаммов этого вида, ибо диссоциация по аллергенному признаку внутри вида достаточно высока.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА БАКТЕРИАЛЬНОЙ АЛЛЕРГИИ И МЕХАНИЗМЫ СИТ

Выделяют (1, 2) следующие основные формы участия аллергических процессов в патологии:

- 1) собственно аллергические заболевания, среди которых выделяется группа истинных (иммунных) аллергических болезней (в отличие от псевдоаллергических реакций, не имеющих иммунных механизмов формирования и проявления патологии);
- 2) заболевания, при которых аллергия участвует как обязательный компонент в патогенезе основного патологического процесса (туберкулез, бруцеллез и др.);
- 3) заболевания, при которых аллергические реакции не являются обязательным компонентом патогенеза основного патологического процесса, но участвуют как один из механизмов, влияющих на течение основного заболевания или на его осложнения.

К первой категории заболеваний принадлежат болезни аллергического генеза: бронхиальная астма (БА), поллинозы, аллергические риниты, аллергодерматозы (крапивница, ангионевротический отек и др.). БА представляет собой одно из наиболее тяжелых, неоднородных в клинико-патогенетическом плане хронических аллергических заболеваний. Могут быть выделены различные клинические формы и варианты БА: атопический, инфекционно-зависимый, аутоиммунный и др. БА, имеющая инфекционно-аллергические механизмы, является наиболее распространенным аллергическим заболеванием у взрослых, составляя от 70 до 90% всех выявленных случаев БА. Как показывает исследование А. Oechling (118, 119) на модели БА, обусловленной инфекцией, могут быть рассмотрены разные звенья патогенеза истинного аллергического заболевания.

Проблема изучения механизмов бактериальной аллергии является чрезвычайно многогранной. Сложность этой проблемы, как было указано, состоит в разнообразии контактов микроба с организмом хозяина, с другими видами бактерий внутри микробных ассоциаций, а также в отсутствии данных о трансформации микробных метаболитов в организме человека.

Известно, что при инфекционном процессе действие причинно-значимого микроба и его метаболитов приводит как к стимуляции истинной аллергии с вовлечением иммунологических механизмов (на белковые комплексы), так и к неиммунологическому ответу при воздействии лектинов. В первом случае реализуется каскад иммунологических реакций (как клеточный, так и гуморальный ответ) с образованием антител разных изотипов, включая аллергические антитела (118 - 120).

Среди многочисленных классификаций аллергических реакций в настоящее время наибольшее признание получила классификация, предложенная Р. Gell и R. Coombs (1990), которая основана на патогенетическом принципе. Все разнообразие механизмов аллергических реакций подразделяют на пять основных типов: I — реагиновый; II — цито-токсический, III — иммунокомплексный, IV — клеточно-опосредованный (гиперчувствительность замедленного типа) и V — антирецепторный. Формирование бактериальной аллергии с соответствующими гуморальными и клеточными механизмами может осуществляться, как показано в разных работах, с вовлечением меха-

низмов I - IV типов реакции. Роль инфекции в формировании БА доказана в исследованиях, выполненных в разные годы, в разных странах (21, 22, 25, 30, 41, 52, 110, 117). Имеется указание на то, что при БА развивается сенсibilизация, начинающаяся с образования соответствующих специфических антител к антигенам бактерий, присутствующим в дыхательных путях, бактериальные эндотоксины оказывают гистамин-либерирующее действие на базофилы сенсibilизированного организма. А. Oehling полагает, что развитие гиперчувствительности может стать триггерным механизмом реакции в «гистионе легочного ацинуса», характер которого зависит от особенностей микробного фактора. Этот автор высказывает мысль о приоритетности микробной сенсibilизации в сравнении с вирусной.

В Институте иммунологии Минздрава РФ в течение двух десятилетий осуществлялось (под руководством А.Д.Адо) изучение роли микробного фактора в этиопатогенезе БА. Было доказано, что в зависимости от преобладания на слизистой оболочке дыхательного тракта стафилококковой или нейссерияльной микрофлоры и выраженности гиперчувствительности к аллергенам стафилококка или нейссерии, у больного имели место различные клинические проявления. А.М.Мукатова (30) условно обозначила два варианта болезни: стафилококковый и нейссерияльный. При нейссерияльной астме отмечены нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) по обструктивному типу преимущественно в мелких бронхах, при стафилококковом варианте — нарушения ФВД по обструктивно-реструктивному типу с поражением преимущественно крупных и средних бронхов. Эти наблюдения, по-видимому, свидетельствуют о значимости специфических свойств микроба-«сенсibilизатора» в формировании аллергического процесса.

Как уже было отмечено, при учете реактивности кожи больного к специфическому бактериальному аллергену ориентировались в основном на реакции замедленного типа. В настоящее время доказано, что на микробные аллергены могут формироваться IgE-опосредованные реакции немедленного типа. А. Oehling (117) полагает, что выявление IgE-антител к бактериям у больных с инфекционной (intrinsic) астмой открывает новые перспективы для изучения роли инфекционных аллергенов в

патогенезе этой болезни. Участие специфических IgE-механизмов в патогенезе инфекционно-аллергического процесса подтверждается исследованиями, показавшими, что бактериальные аллергены способны вызывать антигеноспецифическое освобождение гистамина из базофилов.

Чрезвычайно важным итогом изучения клинико-патогенетических аспектов проблемы бактериальной аллергии являются результаты ранних работ отечественных и зарубежных исследователей, подтвердивших возможность воспроизведения у больных с бронхиальной астмой бронхоспастических реакций микробные аллергены (4, 49, 110). Показано, что кожная реактивность к нейссерии по немедленному типу сопровождается бронхиальной обструкцией. Установлена важная роль дендритных клеток (ДК) Лангерганса в эпителии бронхов как клеток, презентующих антиген. Ингаляция бактериальных аллергенов приводит, как указывает А. Oehling, к быстрой аккумуляции ДК в эпителии дыхательных путей. Плотность внутриэпителиальной ДК-сети достигает 200% от обычной в спокойном состоянии. В связи с этими данными особую значимость приобретает известное положение о том, что почти все инфекции начинаются именно на поверхности слизистых оболочек. Важным этапом инфицирования слизистых оболочек бронхов является проникновение из ротовой полости микроорганизмов на слизистые оболочки бронхов при снижении местной системы защиты (анатомические барьеры, движение воздушных потоков, мукоцилиарный клиренс, рефлекторные механизмы, местный иммунитет, сурфактант и др.). В развитии большинства инфекций первым звеном является прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам. Соединение адгезинов бактерий с якорными участками рецепторов эпителиальных клеток дыхательных путей является высокоспецифичным процессом, который сравнивают со специфичностью реакции антиген-антитело (52). Как было указано в случае с «пилями» нейссерий (в структуру которых включены «мономер-пептиды» с M 17 - 40 kD), адгезины бактерий являются полимерами, состоящими из уникальных для каждого вида бактерий субъединиц белковой, гликолипидной и гликопротеиновой природы и множества копий химических группировок, которые «узнают» и специфически связываются с комплементарными

участками рецепторов клеток-мишеней, имеющих подобное строение. Активность и количество комплементарных рецепторов на клетках отдельных тканей определяют тропизм их к определенным видам бактерий и наоборот. Этим объясняется характер специфической для каждой ткани микрофлоры. Поступление ингаляционных микробных аллергенов стимулирует миграцию активированных IFN- $\alpha$ - и IL-12-секретирующих фагоцитов из инфицированных тканей дыхательных путей в регионарные лимфатические узлы. Далее возможно влияние их на Th1- и Th2-селекцию, которая лежит в основе развития аллергенспецифического иммунного ответа. Высказано предположение о том, что бактериальные аллергены усиливают освобождение гистамина у людей с гиперчувствительностью к данному микробу. Хорошо также известно, что некоторые микробы (в частности, *Neisseria meningitidis*) вырабатывают гистидиндекарбоксилазу, обладают способностью синтезировать гистамин из гистидина окружающей среды. Кроме того, липополисахариды усиливают процесс IgE-опосредованного выделения гистамина из клеток-мишеней в сенсibilизированном организме. Способствовать процессам освобождения медиаторов аллергии может скопление некоторых метаболитов бактериальных клеток, находящихся в дыхательных путях: эндотоксины, пептидогликаны и др. Как сложна и многогранна взаимосвязь паразитирующего микроба с организмом хозяина, так и разнообразны механизмы формирования инфекционно-аллергического процесса. В связи с этим некоторые звенья патогенеза бронхиальной астмы и других заболеваний, имеющих инфекционно-аллергические механизмы, недостаточно изучены. Тем не менее, практика лечения инфекционно-аллергических болезней методом аллергенспецифической иммунотерапии показывает ее высокую эффективность.

## ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

---

---

**В** настоящее время аллергические заболевания по своей распространенности занимают третье место после сердечно-сосудистых и онкологических, а в некоторых экологически неблагоприятных регионах выходят на первое место. Наряду с постоянным и ежегодным ростом аллергической заболеваемости отмечается также более тяжелое течение аллергии, быстрое развитие осложнений, приводящих больных к инвалидности. Увеличились показатели смертности при аллергических болезнях.

Экономический ущерб от аллергических заболеваний достаточно высок и определяется не только непосредственно затратами на лечение больных аллергическими болезнями, но и теми затратами, которые требуются для лечения осложненных аллергией вирусных и других инфекций. Учитывая тот факт, что аллергией страдают наиболее молодые, трудоспособного возраста контингенты населения, аллергические болезни приводят к огромным трудностям, значительному социально-экономическому ущербу, выраженному снижению уровня здоровья населения и нации в целом.

Аллергию называют «болезнью цивилизации». Широкое применение сывороток в лечебных целях, обязательная вакцинация населения против многих инфекционных заболеваний (дифтерия, коклюш, и др.), мощное развитие фармацевтической промышленности и применение огромного числа медикаментов, интенсивное использование различных средств дезинфекции в быту и на производстве, применение пестици-

дов и гербицидов в сельском хозяйстве — все это создает условия для высоких аллергенных нагрузок на организм современного человека.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в ГНЦ — Институте иммунологии МЗ РФ, в различных регионах России распространенность аллергических заболеваний колебалась от 15 до 35%.

Согласно статистическим данным, в разных странах (Германии, Англии, Франции и др.) от 10 до 30% городского и сельского населения, проживающего в регионах с высокоразвитым экономическим потенциалом, страдает аллергическими заболеваниями.

У жителей экологически неблагоприятных регионов на фоне сформировавшихся под действием химических и других загрязнителей иммунодефицитных состояний, возникает гиперчувствительность к пыльце региональных растений и другим специфическим факторам среды (58).

В этих условиях могут иметь место критические показатели заболеваемости пыльцевой аллергией, которые при значительном скоплении определенных видов пыльцы в воздухе приобретают характер «пыльцевой эпидемии». В настоящее время отмечается рост заболеваемости поллинозами, бронхиальной астмой, аллергическими дерматитами и усиление тяжести их клинического течения. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в ГНЦ — Институте иммунологии МЗ РФ, поллиноз и аллергический ринит в структуре аллергических заболеваний составляют от 10 до 80% (Н.И.Ильина, 1997). В структуре аллергических заболеваний в детском возрасте на первое место выходят аллергодерматозы, распространенность которых достигает 50 - 66,4%.

Состояние аллергопатологии развивается в ответ на контакт организма с соответствующим аллергеном (или аллергенами), который рассматривается как этиологический фактор (или факторы) болезни. Аллергенами могут быть загрязнители среды: как простые вещества (платина, кобальт и др.), так и сложные белковые и белково-полисахаридные комплексы пыльцы растений и других факторов окружающей среды природного или антропогенного происхождения. Многие аллергические заболевания имеют тяжелое течение, трудно

поддаются терапии, вызывают осложнения сопутствующих патологий неаллергического генеза. У больных аллергией в процессе диагностических и инструментальных исследований при операциях могут развиваться непрогнозируемые реакции, приводящие к острым состояниям типа анафилактического шока. В связи с этим наличие аллергопатологии у пациента затрудняет лечение и оперативные вмешательства при сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваниях. Возникают проблемы при назначении лекарственных препаратов для лечения сопутствующих воспалительных процессов. В связи с этим показатели распространенности аллергии среди населения выходят далеко за рамки вышеназванных аллергических заболеваний. Кроме того, наряду с так называемыми истинными аллергическими реакциями, которые формируются в ответ на пыльцевые, бытовые, инсектные, инфекционные и др. аллергены окружающей среды, существует ряд химических препаратов, пищевых продуктов и лекарственных средств, вызывающих так называемые псевдоаллергические реакции, клинические проявления которых чрезвычайно сходны с истинными реакциями. Это обстоятельство, с одной стороны, расширяет круг «аллергоопасных» факторов окружающей среды, а с другой – разнообразие ответных реакций организма и вариантов аллергопатологических состояний при контакте с ними. Обилие химических пищевых красителей, различных добавок, используемых в пищевой и фармакологической промышленности, существующие показатели увеличения распространенности аллергопатологических состояний среди населения тех регионов, которые еще недавно считались экологически благополучными, дает основание говорить, что аллергия – это болезнь 21 века. Актуальность изучения проблем влияния экологических факторов на формирование аллергореактивности организма современного человека очевидна.

Аллергенный профиль любого региона включает аллергоопасные природные факторы, которые объединяются в группу факторов неинфекционного происхождения, группу инфекционных аллергенов, группу пищевых аллергенов и особую группу – физических факторов среды.

Группа природных аллергенов неинфекционного происхождения – собирательное понятие, которое объединяет бы-



товые (домашняя пыль), эпидермальные (шерсть животных, перо птиц и др.), пылевые аллергены.

Следует особо подчеркнуть, что деление, точно так же как и объединение аллергенов окружающей среды в рамки определенных групп, весьма условно. Например, в группу неинфекционных аллергенов отнесена домашняя пыль, которая, как известно, может состоять не только из частиц неинфекционного происхождения (частицы обивочного материала, ковровых изделий и т. д.), но и из спор грибов, микробных тел, наконец, продуктов жизнедеятельности клещей и др. компонентов. Тем не менее, классификация факторов окружающей среды по источникам происхождения представляет определенную ценность для гигиенических исследований, для установления, например, связи неблагоприятных аллергенных эффектов, этиологической значимости фактора среды и источников его поступления в окружающую среду.

По происхождению, т. е. по источнику поступления, факторы окружающей среды, определяющие алергоопасность региона, делятся на: *I. Природные* и *II. Антропогенные*. И в этом случае деление на две большие группы условно, т.к. любой антропогенный фактор может быть продуктом переработки природного сырья. В большинстве случаев переработанный продукт обладает новыми качествами, в том числе и антигенными характеристиками. В этом случае у человека может выявляться реакция на сырье, но отсутствовать на продукт и наоборот — выявляться на продукт, но отсутствовать на сырье. Например, могут выявляться аллергические реакции при контакте с шерстью животного, но наиболее сильным аллергенным фактором в этом случае могут стать компоненты слюны животного на шерсти, меньше — сама шерсть. В процессе переработки шерсти, многократной очистки шерстяная нитка из той же шерсти не обладает для человека с гиперчувствительностью к шерсти этого животного аллергенными свойствами и при контакте с изделием из этой шерсти аллергической реакции не будет. С химическими веществами аналогичная ситуация. Например, металл хром является сильным аллергеном в основном в виде соли.

## **Факторы, определяющие алергоопасность региона:**

### **I. Природные факторы.**

#### **1. Неинфекционного происхождения:**

- 1.1. Бытовые;
- 1.2. Эпидермальные;
- 1.3. Пыльцевые.

#### **2. Пищевые (животного и растительного происхождения).**

#### **3. Инфекционного происхождения:**

- 3.1. Бактериальные;
- 3.2. Грибковые;
- 3.3. Вирусные.

#### **4. Физические факторы (инсоляции и др.).**

### **II. Антропогенные факторы.**

#### **1. Промышленные алергены.**

#### **2. Лекарственные препараты.**

#### **3. Алергены современного жилища.**

#### **4. Прочие загрязнители окружающей среды.**

Однако практика показывает, что алергизация организма человека происходит в результате воздействия нескольких факторов, то есть наиболее часто выявляется полиэтиологический характер заболевания. Развивающаяся гиперчувствительность к одному ведущему фактору быстро (в течение нескольких месяцев) перерастает в полиалергическое состояние у человека, т. е. возникает непереносимость 2, 3 и более факторов окружающей среды.

Климатогеографические факторы играют важную роль в заболеваемости населения алергическими болезнями.

Большое значение имеет характер растительности, высота над уровнем моря, абсолютная и относительная влажность, изменчивость температуры, продолжительность солнечного сияния. Названные факторы могут способствовать сенсibilизации организма к различным алергенам. В частности, среди населения, живущего в местах с высокой влажностью и частыми туманами чаще встречается алергия к плесневым грибам и бактериальным алергенам, а уровень алергозаболеваемости значительно выше, чем в засушливых или горных районах. Имеет также значение и косвенное воздействие географических условий. Имеются растения (амброзия, лебеда и др.), которые в период цветения (а сроки цветения определяются климатогео-

графическими условиями) вызывают массовые аллергические заболевания у населения, проявляющиеся в виде острого ринита, конъюнктивита, приступов удушья.

На территории нашей страны наибольший уровень заболеваемости бронхиальной астмой отмечен на территориях, которые наиболее подвержены влиянию воздушных масс Атлантики. В районах Прибалтики, Западной Украины, Белоруссии, характеризующихся повышенной влажностью воздуха, заболеваемость населения бронхиальной астмой в 5 - 10 раз выше, чем в восточных и южных районах нашей страны, расположенных в сухом климате.

И все-таки имеются утверждения о том, что географическая среда играет важную роль и в формировании аллергической заболеваемости населения. Большое значение имеет характер растительности, высота над уровнем моря, абсолютная и относительная влажность, изменчивость температуры, продолжительность солнечного сияния. Названные факторы могут способствовать сенсibilизации организма к различным аллергенам. Среди населения, живущего в местах с высокой влажностью и частыми туманами, чаще встречается аллергия к плесневым грибам и бактериальным аллергенам. Уровень заболеваемости бронхиальной астмой выше в регионах с повышенной влажностью, чем в засушливых или горных районах.

В нашей стране изучалась связь между заболеваемостью бронхиальной астмой среди населения и различными климатическими условиями. Наибольший уровень заболеваемости отмечен на территориях, которые наиболее подвержены влиянию воздушных масс Атлантики. В районах Прибалтики, например, заболеваемость бронхиальной астмой выше, чем в горных районах.

Климатогеографические условия оказывают существенное влияние, например, на сезон цветения растений, а следовательно, определяют появление значительных количеств пыльцы в воздухе, и, как следствие, проявление полиноза у лиц, чувствительных к этой пыльце.

Например, в августе в период цветения амброзии в Краснодарском крае — регионе, где произрастает это растение, отмечается «вспышка» конъюнктивитов, аллергических ринитов, приступов бронхиальной астмы. Региональные или краевые аллергены играют важную роль в формировании аллергических

заболеваний. К числу этих аллергенов относится не только пыльца растений, но и, например, слюна, яд некоторых насекомых, обитающих в той или иной местности. У ряда лиц появляется чувствительность именно к тем видам растений, которые «культивируются» в данном крае, области, селенье. В Башкирии, например, встречаются больные, чувствительные к пыльце сахарной свеклы; в Казахстане — к пыльце различных злаковых трав и особенно к пыльце сорняков — полыни, которая является одним из ведущих степных растений. Климатические условия определяют и продолжительность цветения растительности, а следовательно, продолжительность обострения полиноза у чувствительных к той или иной пыльце лиц.

В Москве и Московской области с марта по сентябрь в воздухе постоянно находится пыльца растений. Кривая ее концентрации имеет два подъема: первый наблюдается весной и связан с цветением листопадных деревьев (березы, ольхи, орешника, дуба, тополя, ясеня, клена), второй — вызван пыльцой злаковых трав и наблюдается в летний период.

Периоды цветения растений различны для разных регионов. В Москве (средняя полоса) — это март-сентябрь, в Алма-Ате — первый подъем цветения — в апреле, второй — в конце мая-июня (цветение злаковых трав) и, наконец, третий — в июле-сентябре (цветение сорняков, полыни, конопли, амброзии и др.).

Последний период знаменуется наибольшим количеством обострений поллиноза. Все эти наблюдения свидетельствуют однозначно о влиянии климатогеографических факторов на развитие аллергических заболеваний.

Интенсивное развитие всех видов промышленности, энергетики, транспорта, химизации сельского хозяйства и быта обуславливают постоянно увеличивающееся загрязнение среды обитания человека, которое в настоящее время в развитых странах достигает критических размеров. Различные объекты окружающей среды подвержены загрязнению: атмосферный воздух, воздух жилых помещений, вода открытых водоемов и водопроводная вода, почва, а следовательно, пищевые продукты и т. д. Сохранение благоприятного санитарного состояния воздуха, воды, почвы — общегосударственная задача. Факторы риска, приводящие к развитию астмы, приведены в табл. 9.

*Факторы риска, приводящие к развитию астмы***Предрасполагающие факторы**

- ✓ Атопия
- ✓ Наследственность

**Причинные факторы**

- ✓ Домашние аллергены
  - ✧ домашняя пыль
  - ✧ аллергены животных
  - ✧ тараканий аллерген
  - ✧ грибы
- ✓ Внешние аллергены
  - ✧ пыльца
  - ✧ грибы
- ✓ Аспирин
- ✓ Профессиональные аллергены

**Факторы, способствующие возникновению астмы**

- ✓ Респираторные инфекции
- ✓ Детский возраст
- ✓ Пища
- ✓ Воздушные поллютанты
  - ✧ внешние поллютанты
  - ✧ внутренние поллютанты
  - ✧ пассивное курение
  - ✧ активное курение

**Факторы, обостряющие течение астмы: триггеры**

- ✓ Аллергены
- ✓ Респираторные инфекции
- ✓ Физическая нагрузка и гипервентиляция
- ✓ Погодные условия
- ✓ Двуокись серы
- ✓ Пища, пищевые добавки, лекарства

(цит. по Материалам Совместного доклада Национального Института «Сердце, легкие, кровь» США и Всемирной Организации Здравоохранения, Москва, 1996 г.).

Основные понятия экологии и аллергологии базируются на анализе данных по аллергозаболеваемости в регионах с различными уровнями загрязнения окружающей среды. В экологическом аспекте можно рассмотреть не только негативные, но и позитивные стороны воздействия среды на организм больных аллергическими заболеваниями.

При рассмотрении влияния экологических факторов на формирование и течение бронхиальной астмы следует, по-видимому, учитывать не только негативное, но и позитивное воздействие их на аллергореактивность организма.

В настоящее время отечественная медицина широко использует климат высокогорья и условия соляных шахт для лечения бронхиальной астмы.

Экологические аспекты взаимодействия человека с окружающей средой включают различные стороны его физиологической и общественной жизни. С особой остротой в современном обществе поставлены медицинские аспекты экологических проблем.

Задача современного человека в этом плане состоит в том, чтобы разумно использовать преимущество климатогеографических условий для профилактики аллергии, принимать во внимание периоды цветения (в данной конкретной местности) растений, наличие содержания пылицы в воздухе и предпринимать все необходимые меры для профилактики таких заболеваний, как бронхиальная астма, поллиноз, с другой стороны, создавать санаторно-курортные зоны для лечения больных бронхиальной астмой, аллергическими и другими заболеваниями в условиях, например, горного климата.

# ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПЕКТРА ПРИЧИННО-ЗНАЧИМЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

---

---

Бронхиальная астма является серьезной проблемой здравоохранения в большинстве развитых стран мира. Астма поражает людей всех возрастов, часто имеет тяжелое, иногда фатальное течение. В настоящее время в мире насчитывается более 100 млн. человек, страдающих бронхиальной астмой. Изменился возрастной состав больных. Отмечается повышение частоты смертных исходов среди лиц молодого возраста. Продолжающийся рост распространенности бронхиальной астмы у детей, ее «омоложение», и существующая тенденция к более тяжелому течению выдвигают проблему повышения эффективности диагностики и лечения этого заболевания.

Этиологическую роль в возникновении бронхиальной астмы играют аэроаллергены — ингаляционные (бытовые, эпидермальные, пыльцевые) и пищевые аллергены. При сборе аллергологического анамнеза всегда необходимо четко определить реакцию больного человека при контакте с указанными аллергенами. Это должно быть учтено при составлении схемы аллергологического обследования и для решения вопроса о проведении в дальнейшем аллерген-специфической иммунотерапии и дальнейших профилактических и реабилитационных мероприятий.

*Клиника бронхиальной астмы.* Основным клиническим проявлением бронхиальной астмы, свойственным любой ее форме, является приступ удушья с затруднением выдоха. Типичный приступ удушья включает три периода:

I период (предвестники приступа) — наступает за несколько минут (часов) до приступа и проявляется вазомоторными реакциями (чихание, зуд, обильный секрет) со стороны слизистой оболочки носа, приступообразным кашлем, одышкой, холодным потом, задержкой мокроты, общим возбуждением;

II период (разгар приступа) начинается экспираторным удушьем (вдох короткий, выдох медленный, судорожный, сопровождающийся громкими свистящими хрипами). Больной принимает вынужденное положение (с наклоном вниз, опираясь локтями на колени или уперев руки на край кровати, стула), беспокоен, испуган. Лицо одутловатое, бледное, с цианотичным оттенком, покрыто холодным потом. Грудная клетка в положении максимального вдоха. В дыхании участвуют мышцы плечевого пояса спины и брюшной стенки. Шейные вены расширены. Дыхание чаще замедлено (до 10 - 12 в мин.). При аускультации легких выслушиваются многочисленные сухие, свистящие хрипы, особенно во время выдоха. Пульс слабого наполнения, учащен. При длительном течении приступов удушья могут появиться признаки недостаточности правого желудочка сердца, увеличение печени. На ЭКГ во время приступа повышается зубец Т во всех отведениях. В крови отмечаются лейкопения, эозинофилия, лимфоцитоз. Рентгенологически отмечается повышенная прозрачность легочных полей, низкое стояние и малая подвижность диафрагмы, усиление легочного рисунка.

Острый приступ может перейти в астматическое состояние или закончиться внезапной гибелью больного.

III период (обратное развитие приступа) имеет разную длительность в зависимости от тяжести бронхиальной астмы (от нескольких минут до нескольких часов и даже суток). После приступа ослабляется напряжение, улучшается настроение. Некоторые больные испытывают сильный голод, жажду.

В течение бронхиальной астмы выделяют фазу обострения, характеризующуюся наличием выраженных признаков заболевания (повторно возникающих приступов удушья), и фазу ре-



миссии, когда исчезают типичные проявления болезни.

При легком течении бронхиальной астмы обострения недлительны (2 - 3 раза в год и реже), приступы удушья купируются приемом препарата внутрь. В межприступный период признаки бронхоспазма не выявляются.

При средней степени тяжести течения заболевания обострения возникают 3 - 4 раза в год, приступы удушья протекают тяжелее и купируются лишь инъекциями препаратов, между приступами могут сохраняться нерезко выраженные признаки бронхоспазма.

Тяжелое течение бронхиальной астмы характеризуется частыми (более 5 раз в год) и длительными обострениями заболевания, тяжелыми приступами удушья, часто переходящими в астматическое состояние, для купирования которого необходимы повторные инъекции бронхолитиков.

Лечение отдельных форм бронхиальной астмы имеет свои особенности и должно проводиться специалистом-аллергологом. Среди разнообразных методов лечения бронхиальной астмы можно выделить методы, направленные на устранение причины заболевания (этиологическое лечение) и их проявлений (патогенетическое лечение).

Многочисленные попытки классификации бронхиальной астмы не привели пока к формированию общепринятой схемы. Однако в практической аллергологии наибольшее признание получило условное деление всех случаев бронхиальной астмы на 2 группы: эндогенную и экзогенную формы. Наиболее часто используется разделение астмы на формы, предложенные F. M. Rackman: extrinsic — астма, вызываемая внешними причинами, и intrinsic — астма, вызываемая внутренними причинами. Первая форма соответствует понятию атопической (неинфекционно-аллергическая) астмы, вторая включает ряд различных клинико-патогенетических вариантов заболевания, прежде всего астма, провоцируемая инфекционными факторами, — инфекционно-аллергическая форма бронхиальной астмы. Согласно классификации А. Д. Адо — П. К. Булатова выделяют две основные клинико-патогенетические формы бронхиальной астмы: неинфекционно-аллергическая (атопическая) и инфекционно-аллергическая. Каждая из форм разделяется по стадиям на предастму (наличие хронического

бронхита с приступообразным кашлем и др.), легкого, средней тяжести и тяжелого течения заболевания. Специфическая иммунотерапия (СИТ) наиболее эффективна на ранних стадиях формирования болезни (5, 57).

Классификация А. Д. Адо – П. К. Булатова сыграла важную роль в практической аллергологии и, в частности, в применении СИТ с целью профилактики перехода преаастмы в бронхиальную астму. В этом случае состояние преаастмы можно определить как состояние, представляющее угрозу возникновения бронхиальной астмы. К ним относят острый и хронический бронхит с элементами бронхоспазма, сочетающиеся с вазомоторным ринитом, крапивницей, вазомоторным отеком, мигренью и нейродермитом при наличии эозинофилии в крови и повышенного содержания эозинофилов в мокроте, обусловленные иммунологическими или неиммунологическими механизмами патогенеза.

Клинически оформленная бронхиальная астма – это состояние первого приступа или статуса бронхиальной астмы.

В. И. Пыцкий (1999) представляет следующую классификацию:

1. Атопическая бронхиальная астма, вызываемая аллергенами у лиц с атопической конституцией. Она включает:
  - 1.1. Неинфекционно-атопический вариант.
  - 1.2. Инфекционно-атопический вариант.
  - 1.3. Смешанный вариант (1.1 + 1.2 варианты).
2. Псевдоатопические формы бронхиальной астмы у неатопиков, имеющих дефекты в регуляции бронхиального тонуса (псевдоатопическая конституция):
  - 2.1. Формы, вызываемые неинфекционными ирритантами, среди которых наиболее известны:
    - 2.1.1. «Аспириновая астма».
    - 2.1.2. Астма физического усилия.
  - 2.2. Формы, вызываемые возбудителями инфекционных процессов и объединяемые под общим названием «инфекционная астма».

Инфекционная астма может сочетаться с любым вариантом из псевдоатопической группы 2.1. Она отличается по механизмам развития и клинике от инфекционно-атопической бронхиальной астмы (1.2.), однако часто объединяется вместе

с нею под названием «инфекционно-зависимая» бронхиальная астма без указания на характер зависимости (44).

В настоящее время признано, что у лиц с «атопической» конституцией роль причинно-значимого фактора могут играть как неинфекционные аллергены, так и инфекционные факторы. В связи с этим атопическая бронхиальная астма включает:

- неинфекционно-атопический вариант,
- инфекционно-атопический вариант,
- «смешанный» вариант, комплекс первых двух.

С этим мнением, вероятно, следует согласиться, ибо в настоящее время доказан IgE-опосредованный характер инфекционно-аллергических процессов. Это обстоятельство чрезвычайно важно при обосновании назначения СИТ микробными аллергенами, ибо одним из условий проведения этого типа терапии является специфическая IgE-опосредованность процесса.

## **Сенсибилизация к бытовым аллергенам\***

Неинфекционно-аллергическая форма астмы связана с сенсибилизацией аллергенами животного и растительного происхождения, а также некоторыми простыми химическими веществами. Обычно эти аллергены попадают в организм ингаляционным путем и называются поэтому ингалянтами. Пищевые и паразитарные аллергены, по-видимому, могут вызывать сенсибилизацию гематогенным путем, но этот вариант встречается редко.

Самой частой причиной атопической астмы у взрослых является домашняя пыль. На нашем материале сенсибилизация к домашней пыли выявлена у 100% больных этой формой заболевания. Домашняя пыль — естественный продукт человеческого быта, однако ее антигенный состав различен в разных климатических зонах и жилых помещениях.

В процессе наблюдения за больными определены особенности в клиническом течении, что было связано со спектром причинно-значимых аллергенов (57).

---

\* Раздел написан совместно с М. С. Шогеновой.

Аллергологическое обследование 408 пациентов включало полный набор аллергенов до 100 наименований. Обследование проводилось с использованием аллергенов домашней пыли, дерматофагоидных клещей, аллергенов пера (пера подушки), аллергенов животных (кошки, собаки, кролика, шерсти овцы) 15 наименований пыльцевыми, 32 наименований пищевыми, грибковыми, бактериальными аллергенами.

У одного больного могло определяться от 8 до 38 наименований аллергенов. В зависимости от спектра аллергенов, сочетание 2-х, 3-х и 4-х групп аллергенов, клиническое течение астмы имело свои особенности. Отмечались резко положительные аллергические реакции на региональные бытовые и эпидермальные аллергены.

Для больных бронхиальной астмой, проживающих в КБР, был приготовлен краевой аллерген домашней пыли, собранный в жилищах 20 больных, у которых отсутствовал эффект лечения при проведении СИТ стандартными коммерческими аллергенами. Осуществление СИТ «региональными» аллергенами позволило улучшить терапевтический эффект иммунотерапии.

У больных бронхиальной астмой, находившихся под нашим наблюдением, при аллергологическом обследовании выявлена бытовая сенсibilизация, т. е. аллергия к домашней пыли и перу подушки у 100% пациентов. Помимо основной формы сенсibilизации имелась сопутствующая аллергия к пыльце растений (25,9%) и пищевая аллергия (38,9%).

Антигенные свойства домашней пыли зависят от присутствия в ней различных видов микроскопических клещей, для которых домашняя пыль является благоприятной средой обитания, особенно для клещей рода *Dermatophagoides pteronyssinus*. Благоприятной средой для размножения клещей являются постельные принадлежности, в том числе перо подушки. Идеальным условием для развития и размножения клещей является также высокая влажность воздуха (75 - 80%). В домах с повышенной сухостью клещей в пыли нет или имеется незначительное количество. В сырых, старых помещениях клещи рода *D. pteronyssinus* обнаруживаются чаще.

У части больных отмечается сезонность в проявлении заболевания, т. е. учащение приступов удушья в теплые периоды года. Сезонность появления симптомов бронхиальной астмы

связана с развитием и размножением клещей в этот период.

Аллергенный состав и антигенная активность аллергена из домашней пыли зависят от климатических и географических факторов. Распространенность клещей в разных регионах различна. В Краснодарском крае обнаружены клещи в 51,2% образцов домашней пыли, в Москве клещи найдены в 60% образцов, в Ростовской области в 73,5%, в Республике Казахстан — в 47,3%, в Чувашской — в 100%, в Литовской — в 96%.

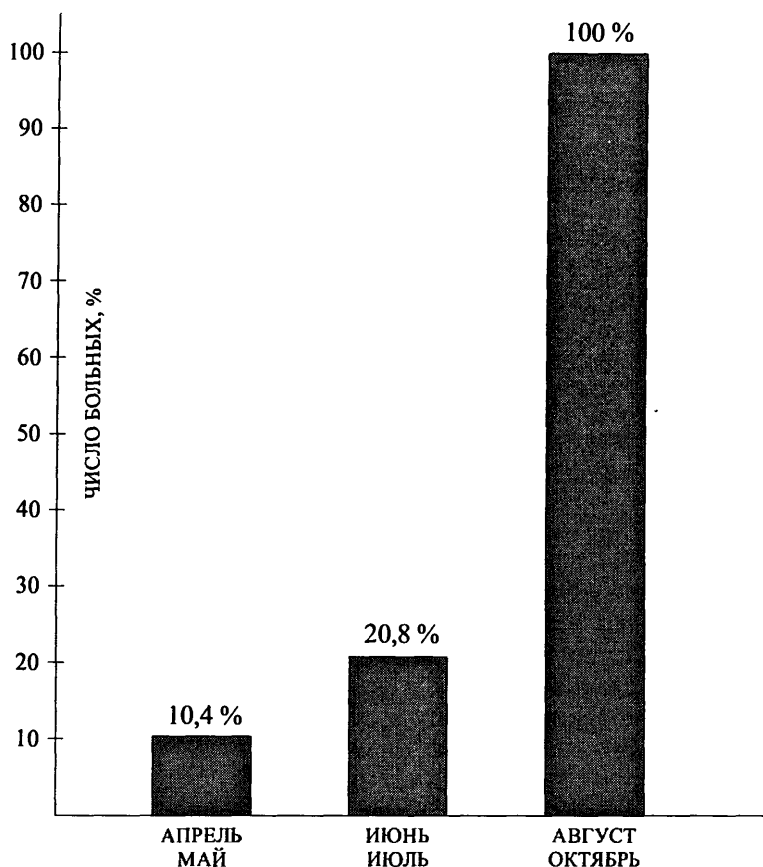
В зарубежных странах с влажным морским климатом, таких как Голландия, Япония, Югославия, Болгария сенсibilизация к клещам среди больных бронхиальной астмой составляет от 70 до 100%.

По нашим наблюдениям в клиническом течении бронхиальной астмы у 51,4% пациентов с бытовой и эпидермальной аллергией отмечалась выраженная сенсibilизация к клещу домашней пыли, что было подтверждено резко положительными результатами кожно-аллергических проб с аллергеном клеща и данными РАСТ. Больных с выраженной сенсibilизацией к клещу среди взрослых выявлено больше, чем среди детей.

Атопическая бронхиальная астма, связанная с сенсibilизацией к клещам, обуславливалась жилищными условиями больных, как правило находящихся в старых, сырых, темных помещениях, в домах с печным отоплением, чаще в сельской местности, с большим количеством подушек и перин, где возникали хорошие условия для развития и размножения клещей. У этих же больных отмечалось преимущественное возникновение приступов удушья в ночное время, обычно через 2 - 3 часа от начала сна, четкий эффект элиминации, т. е. прекращение приступов удушья в стационаре или при смене места жительства. Изучение сезонности проявления аллергии к клещу показало, что у части больных обнаружена сезонность в заболевании, т. е. четкая связь периодов обострения заболевания с сезоном наиболее активного размножения клеща. Так, 10,4% указывали на учащение приступов удушья в апреле-мае, 20,8% — в июне-июле. Приступы удушья особенно учащались в августе-сентябре-октябре, что часто являлось причиной диагностических ошибок: бронхиальная астма расценивалась как инфекционно-аллергическая, обострение которой связывают с наступлением холодной погоды (табл. 10).

Таблица 10

Сезонность приступов удушья у больных атопической бронхиальной астмой, связанная с сенсibilизацией к клещу (*Dermatophagoides pteronyssinus*)



По материалам наших наблюдений клиническое течение бронхиальной астмы с выраженным клещевым компонентом зависило от экологии жилища: у  $54,3 \pm 5,1\%$  больных приступы удушья возникали только в доме.

При сезонности, связанной с клещевым компонентом бытовой аллергии, больные отмечали, что в период август-сентябрь-октябрь учащались приступы удушья дома ночью, в

постели. При этом мало беспокоил риноконъюнктивный синдром, в отличие от больных с пылевой сезонностью, когда приступы удушья развивались на фоне риноконъюнктивного синдрома.

Бронхиальная астма атопической формы с выраженным клещевым компонентом в большинстве своем имела тяжелое течение, приступы удушья беспокоили каждую ночь с резким ухудшением состояния в осеннее время.

У больных с тяжелым течением астма теряла черты атопической, так как на первый план в клинической картине выходили проявления легочной недостаточности и присоединившегося бронхита. У всех этих больных в участковых поликлиниках астма интерпретировалась как инфекционно-аллергическая и у части была уже гормонозависимой.

Определение общего IgE выявило колебания уровня его от 153 до 2000 МЕ/мл, а средний показатель составил  $653,7 \pm 33,2$  МЕ/мл. При постановке кожно-аллергических проб с аллергеном клеща у большинства выявлены резко положительные реакции.

Приводим выписку из истории болезни.

Больной К. Х., 1959 года рождения (история болезни №1172) обратился в аллергологический кабинет. Страдает бронхиальной астмой несколько лет. Отмечает приступы удушья дома ночью. Проживает в селе. Дом одноэтажный, сырой, темный. Спит на перине. Приступы удушья возникают дома ночью, как только ложится спать. Особенно тяжелые приступы удушья у больного в августе-сентябре. Этот период является тяжелым не только из-за цветения амброзии, а так же из-за совпадения с периодом активного размножения клеща. Больному провели два курса специфического лечения аллергеном домашней пыли и пера подушки. Эффекта проведенное лечение не дало. На третий год больного обследовали с аллергеном клеща. Реакция была резко положительной, и больному провели курс специфической иммунотерапии бытовыми и эпидермальными аллергенами с подключением аллергена клеща. Эффект был хорошим. Больной поменял место жительства. Через несколько месяцев жена привезла его старую перину, на которой он спал раньше. В эту же ночь развился приступ удушья. Больной правильно оценил этот факт: вынес матрац и состояние улучшилось.

Этот пример подтверждает наличие бронхиальной астмы с выраженным клещевым компонентом.

У 48,6% больных не удалось выявить явно выраженного клещевого компонента, так как большинство из них (55,6%) жили в современных квартирах с хорошими бытовыми условиями. Приступы удушья беспокоили также дома ночью, но не имели выраженного элиминационного характера и не зависели от изменений условий быта. Атопическая форма заболевания в этой группе больных подтверждена положительными результатами кожно-аллергических проб с бытовыми и эпидермальными аллергенами. Аллергия к клещу у них не выявлялась.

Бронхиальная астма, связанная с сенсибилизацией к бытовым и эпидермальным аллергенам, без выраженного клещевого компонента протекала легче: приступы удушья возникали и дома, и в стационаре, без особой сезонности, астма не всегда имела элиминационный характер. Приступы удушья возникали дома ночью, но к утру они самостоятельно проходили.

Общий IgE, определенный у этих больных, имел пределы колебаний от 200 до 800 МЕ/мл, что в среднем составляло  $298,7 \pm 29,8$  МЕ/мл, т. е. превышало норму, но в значительно меньшей степени, чем при клещевой сенсибилизации. При постановке кожно-аллергических проб с аллергеном клеща реакции были отрицательные, а к домашней пыли — резко положительные.

Нами определено, что более тяжелое клиническое течение имеет атопическая бронхиальная астма с выраженным клещевым компонентом. Эта форма астмы труднее диагностируется, что не позволяет своевременно подключить специфическую иммунотерапию. Протекает болезнь тяжелее и дает большее число осложнений.

Эпидермальные аллергены также могут являться причиной бронхиальной астмы (аллерген пера подушек, шерсть различных животных — кошки, собаки, овцы, кролика и т. д.), т. е. субстанции, происходящие из эпидермиса животных, — волосы, перхоть, когти, чешуи.

У 45,3% больных отмечали связь ухудшения состояния при контакте с шерстью овцы. Развитию сенсибилизации к аллергену шерсти овцы способствует то, что местное население занимается животноводством, изготовлением одеял и матрацев



с использованием в качестве наполнителя шерсти овцы, а также рукоделием. Позитивные кожно-аллергические реакции у больных бронхиальной астмой на аллерген шерсти овцы явилось основанием для заключения об этиологической значимости этого аллергена. Наличие аллергии к шерсти овцы подтверждено результатами аллергологического обследования (кожно-аллергические пробы, провокационно-назальные тесты, лабораторные тесты).

## **Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам**

Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам связана с составом растительности региона. Так, в Москве и Московской области причиной сенсибилизации является пыльца луговых трав; в Краснодарском крае — пыльца амброзии; в Ростовской области, несмотря на территориальную близость с Краснодарским краем, ведущим аллергеном является пыльца полыни и лебеды; в Ставропольском крае — пыльца амброзии полыннолистной, в Донецкой области превалировала аллергия к пыльце лебеды, полыни, подсолнечника, но в районе г. Жданова (на правом берегу Азовского моря) — к пыльце амброзии; в Грузии наиболее частым аллергеном является пыльца амброзии.

В Средней Азии и Казахстане сухой, жаркий климат и обилие растительности создают благоприятные условия для распространения пыльцы и контакта с ней населения. В Алма-Ате ведущее место при пыльцевой аллергии занимают 5 видов полыни; в Узбекистане — пыльца хлопчатника, чинары, грецкого ореха; в Ашхабаде причиной пыльцевой аллергии является саксаул, канареечник, полынь и лебеда; в Киргизии нередко отмечается аллергия к пыльце амброзии.

В зарубежных странах сенсибилизация к пыльце растений встречается довольно часто. В Швейцарии повсеместное обследование 2524 жителей показало, что каждый десятый швейцарец старше 15 лет страдает аллергией к пыльце растений, что составляет 16%. Во Франции отмечено более раннее начало пыльцевого сезона на юге и в воздухе определено большое количество пыльцы цитрусовых и капусты, на востоке более позднее — пыльца березы и платана.

В Австрии определено 35 типов аллергенной пыльцы в различных соотношениях в зависимости от времени года (февраль-сентябрь). Для февраля характерна аллергия к пыльце ели и орешника, для апреля-мая — пыльца древовидных кустарников, а для лета и осени — злаковых растений.

Для того, чтобы выявить состояние сенсибилизации больного к тому или иному виду пыльцы, необходимо учитывать, что регионы разных климатических зон могут иметь свою палинологическую специфику. В средней полосе причиной поллинозов является пыльца тимофеевки луговой, мятлика лугового, ежи сборной, овсяницы луговой. Однако спектр злаковых трав, пыльца которых может быть аллергеном, гораздо шире: тимофеевка, овсяница, райграс, ежа сборная, лисохвост, пырей, мятлик, костер, плевел, полевица, овсец, овес пустой, овсюг, ковыль, житняк, сорго, гребенник обыкновенный. Некоторые культурные злаки имеют пыльцу, которая также может быть аллергеном: рожь, пшеница, ячмень, овес, кукуруза. Выявляется также гиперчувствительность к пыльце культивируемых растений (подсолнечник, хлопчатник, конопля, клещевина (касторовые бобы), горчица, хмель, сахарная свекла, щавель, клевер, шалфей).

Пыльца таких сорняков как: одуванчик, амброзия, лебеда, полынь, крапива, подорожник, марь белая — региональные аллергены. Аллергия к пыльце фруктовых деревьев (яблоня, вишня, персик, абрикос, груша) сочетается нередко с непереносимостью фруктов — плодов указанных растений.

Аллергия к пыльце садовых цветов (гвоздика, хризантема, нарцисс, георгин, маргаритка, ноготки, роза, тюльпан, гладиолус, лилия) может сочетаться с непереносимостью запаха цветущих растений и цветочных ароматов (духи, кремы и т. п.).

В табачководческих районах аллергия к пыльце табака встречается довольно часто в связи с широким распространением табака и увеличением его производства. Контакт с табаком и табачными изделиями может сопровождаться возникновением гиперчувствительности к табаку, запаху дыма, табачным изделиям. Табак усиливает болезнетворное действие других факторов среды, влияет на метаболизм лекарственных средств и продуктов питания. В результате этого процесса в организме могут образовываться новые соединения, к которым формируется аллергия.

Большое многообразие климатических и почвенных условий в КБР определяло разнообразие растительного мира республики. По рельефу территория КБР имеет три ступени: равнина (80% из которой приходится на долю степных районов), предгорье и горы.

Первая ступень (33% площади) — равнина от 170 до 500 м над уровнем моря.

Вторая ступень (16% площади) — предгорья, представляющие собой увалистые возвышенности, местами плато и невысокие отроги гор от 500 до 1000 м над уровнем моря.

Третья ступень — горы, занимающие 51% площади республики от 1000 м над уровнем моря до пяти тысячников Кавказа (5642 м).

Степная зона республики благоприятствует росту и размножению сорных трав, особенно амброзии. Луговые травы также способствуют формированию пыльцевой аллергии. Менее аллергенной является пыльца деревьев.

Сенсибилизирующие свойства пыльцы могут проявляться только при наличии определенных факторов. Пыльца с сенсибилизирующими свойствами должна принадлежать к ветроопыляемым растениям, продуцироваться в больших количествах, быть легкой, принадлежать к широко распространенным в данном регионе растениям и обладать выраженной аллергической активностью. Активность пыльцевых аллергенов определяется содержащимися в экстрактах пыльцы полипептидами. Феномен общности антигенных свойств пыльцы родственных видов растений объясняется именно содержащимися в них полипептидами. В то же время пыльца каждого вида растений имеет свои специфические антигены. Наличие общих антигенных свойств у пыльцы разных видов растений способствует формированию поливалентной сенсибилизации.

Пыльца растений обнаруживается в воздухе на всем протяжении периода вегетации растений.

Одновременно в атмосферном воздухе может быть обнаружено до 30 различных видов пыльцы. Наибольшая концентрация пыльцы в средней полосе отмечена в весенний сезон (март-июнь), наименьшая — в декабре. В весенний сезон доминирует пыльца деревьев, а с мая по сентябрь — пыльца трав. Количество пыльцы, уловленное за день, коррелирует с по-

годными условиями: низкое содержание пыли связано с дождем и высокой скоростью ветра. Установлено, что большая часть пыли выбрасывается растениями в утренние часы. Это совпадает с клиническими наблюдениями (больные поллинозом плохо себя чувствуют именно в это время).

Для исключения возможного участия пыльцевого фактора сенсibilизации исследователь, прежде всего, должен иметь календарь пыления растений и данные о содержании пыли в воздухе, тщательно собранный анамнез заболевания. В приземном слое воздуха отмечается зависимость колебаний содержания пыли растений от сезона цветения.

Клинические проявления пыльцевой аллергии характеризуются возникновением аллергических проявлений в сезон цветения растений. При этом, наиболее часто поражаются слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, т.е. появляется аллергический ринит, конъюнктивит, астматический бронхит, бронхиальная астма. В сезон цветения растений они могут возникать изолированно или в сочетании. По нашим данным при сенсibilизации к пыли амброзии у большинства наблюдаемых формировалась пыльцевая астма, сначала сезонная, которая в короткие сроки (1 - 2 года поллинииции амброзии) трансформировалась в круглогодичную астму, что позволяет нам относить амброзийный поллиноз к факторам предастмы (57).

К более редким клиническим проявлениям относится кожный синдром пыльцевой сенсibilизации: дерматит, крапивница и др. Особенно тяжело переносят больные синдром пыльцевой интоксикации.

Выраженность клинических проявлений при сенсibilизации к пыли находится в прямой зависимости от концентрации пыли в воздушной среде. Наибольшая выраженность заболевания наблюдается в сухую ветреную погоду. В дождливую и влажную погоду больные чувствуют себя лучше. Усиление проявлений заболевания отмечается при посещении парков, прогулок в лесу, поле. Улучшение состояния больных отмечается при выезде в климатическую зону, где не растут причинно-значимые растения.

Главной достопримечательностью КБР является высокогорный район Эльбруса, где не растет амброзия; больные, попадая в эту зону, становятся практически здоровыми.

Сенсибилизация к пыльце растений рассматривается в наших исследованиях как сопутствующая форма аллергии у больных бронхиальной астмой. Из 106 ( $25,9 \pm 2,1\%$ ) больных с сочетанной бытовой и пыльцевой сенсибилизацией большее число (87,7%) болело в августе-сентябре и даже октябре, что было связано с аллергией к пыльце сорных трав и культурных злаков (амброзии, полыни, лебеды, кукурузы, подсолнечника); 45,2% – в период цветения луговых трав (timoфеевки луговой, овсяницы, ежи сборной, мятлика, пырея, райграса); у 9,4% больных состояние ухудшалось в период цветения деревьев (ольхи, орешника, березы, дуба, ясеня, липы, клена, каштана).

Наиболее частым аллергеном в этой группе являлась пыльца амброзии полыннолистной. Амброзия – карантинный сорняк, относящийся к семейству сложноцветных; период пыления амброзии начинается в конце августа и продолжается до октября. Пик цветения амброзии – с 20 августа по 20 сентября. Состояние резко ухудшалось в августе-сентябре и даже октябре до наступления заморозков у 55 больных; сочетанная аллергия выявлена у 38 больных, когда состояние ухудшалось с апреля до октября; у 13 состояние ухудшалось в июне-июле. Период обострения и продолжительность заболевания соответствовали определенной группе аллергенных растений (табл. 11).

Изолированная аллергия к пыльце деревьев встречалась редко, чаще всего аллергия к пыльце деревьев сочеталась с аллергией к луговым и сорным травам. У больных с амброзийным поллинозом, как правило, формировалась сезонная астма, а затем она быстро трансформировалась в круглогодичную. Таким образом, характерно нарастание числа аллергических заболеваний, в частности бронхиальной астмы, в августе-сентябре-октябре, что совпадает с периодом цветения амброзии.

## **Пищевая аллергия**

Пищевая аллергия является одной из актуальных проблем в структуре аллергических заболеваний.

Пищевые аллергены – это прежде всего белоксодержащие соединения, способные вызвать сенсибилизацию организма. Аллергенность пищевого продукта зависит от химической струк-

Таблица 11

Аллергенный спектр пыльцевой сенсибилизации у 106 больных бронхиальной астмой и периоды обострения заболевания

Больные с аллергией к пыльце растений	Число больных	Месяцы											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Аллергия к пыльце луговых трав	13						■						
2. Аллергия к пыльце сорных трав	55									■			
3. Сочетанная аллергия:													
а) к пыльце деревьев и сорных трав	3				■					■			
б) к пыльце деревьев, луговых и сорных трав	7				■		■			■			
в) к пыльце луговых и сорных трав	28						■			■			
<b>ВСЕГО БОЛЬНЫХ:</b>	<b>106</b>				<b>10</b>		<b>48</b>			<b>93</b>			

■ – периоды обострений бронхиальной астмы

туры, концентрации белка в продукте. Большую роль играют связи белковой молекулы с небелковыми компонентами пищи, усиливающими степень антигенности. Ведущие пищевые аллергены обычно относятся к часто употребляемым продуктам питания – молоку, яйцам, рыбе, мясу, меду, злакам, овощам, специям и приправам.

Среди всех пищевых продуктов наиболее изученными в аллергическом отношении является **молоко**. По своему химическому строению и иммунологическим свойствам лактоглобулин

коровьего молока сходен с глобулином бычьей сыворотки (1966). Этим объясняется часто клинически наблюдаемые сочетания аллергии к коровьему молоку и говядине.

Распространенным продуктом питания являются **яйца**. Аллергенный состав яичного белка представлен овальбумином, кональбумином, овомукоидом и лизоцимом. Все эти белки термостабильны, за исключением овомукоида. Аллергенный компонент яйца овомукоид, термостабильный гликопротеин, является ингибитором трипсина, что способствует длительному сохранению его аллергенных свойств.

Известны случаи перекрестных реакций между аллергией к яйцу и мясу курицы. Следствием сенсибилизации к куриному яйцу являются аллергические реакции при прививках вакцинами, содержащими примесь тканей куриного эмбриона (противогриппозная вакцина и вакцина против клещевого энцефалита).

Аллергены **рыбных** продуктов обладают высокой сенсибилизирующей активностью. Высокоактивные в аллергенном отношении фракции содержатся в водяных парах при варке рыбы, при вдыхании запаха рыбы. Большая часть аллергенных субстанций невидоспецифична, чем объясняется у некоторых больных тотальная непереносимость рыбных продуктов, включая икру, рыбий жир, раков, крабов и др.

Основные аллергенные компоненты **мяса** содержатся в собственно мышечной ткани, так и в сыворотке крови. Поэтому при анамнестических указаниях на непереносимость определенных сортов мяса противопоказано назначение препаратов, полученных из сыворотки крови этих животных.

Аллергены из **злаков** часто вызывают сенсибилизацию. Чаще всего сенсибилизация развивается к таким злаковым продуктам, как пшеница, овес, рожь. Аллергенное действие может оказывать крахмал в составе злаковых, являющийся основной составной частью зерновых продуктов (70 - 75%), белки, проламин и глютеин, образующие клейковину, а также злаковый токсин авенин. Клейковина часто дает перекрестные реакции с лактоглобулином молока. Обнаружены общие аллергены между рисом и кукурузой, рожью и пшеницей, а также рожью, пшеницей и кукурузой, что следует учитывать при составлении безаллергенных диет. В бобах, горохе, чечевице общими аллергенными свойствами обладает лигумин.

Отмечается высокая аллергенность к **картофелю** и другим плодам из семейства пасленовых (**помидоры, баклажаны, перец**). В отношении пасленовых высказывается предположение, что их аллергенные компоненты содержатся в алиментарных токсинах, представленных в картофеле саланином, в помидорах — томатином.

Аллергические симптомы, вызванные употреблением пищи, могут быть обусловлены и небелковыми ее составляющими. Реакции, связанные с ними, имеют неиммунологические механизмы активизации кининовых систем. К таким веществам относятся фенолы, кетоны, пептоны. Показано их присутствие в коровьем молоке, пшеничных отрубях, апельсиновом соке, фасоли, кофе.

Вещества, являющиеся прямыми гистаминолибераторами, могут содержаться как в натуральных продуктах (клубника, цитрусовые), так и образовываться в процессе пищеварения под действием ферментов желудочно-кишечного тракта. В связи с этим при проведении СИТ эти продукты полностью исключаются из рациона больных.

Симптомы пищевой непереносимости могут быть связаны с балластными веществами, добавляемыми в продукты питания в процессах промышленного приготовления (пищевые красители, ароматические добавки, примесь антибиотиков — пенициллина).

На фоне возникшей пищевой аллергии больной становится чрезвычайно чувствительным к воздействию аллергенов других групп. Раннее выявление и своевременная диетотерапия пищевой аллергии могут явиться ключевым мероприятием, позволяющим снизить риск последующего возникновения бронхиальной астмы. Нераспознанная пищевая аллергия и несвоевременное проведение элиминационных мероприятий приводят к развитию тяжелых хронически текущих форм аллергических заболеваний.

В основе развития пищевой аллергии лежит также наследственная предрасположенность к повышенной продукции аллергических антител и недостаточная выработка секреторного иммуноглобулина А. Секреторный иммуноглобулин А вырабатывается слизистой желудочно-кишечного тракта, обеспечивая этим местный иммунитет, связывая пищевые аллергеновые



субстанции и препятствуя их всасыванию.

К моменту родов в молозиве содержится большое количество секреторного иммуноглобулина А, который, попадая в процессе кормления грудью в желудочно-кишечный тракт новорожденного, осуществляет местную защиту кишечника. Кишечник новорожденного в этот период подготовлен к восприятию только грудного молока.

Причиной, способствующей формированию пищевой аллергии, является замена грудного вскармливания (начиная с периода новорожденности) на искусственное, злоупотребление в период беременности матерью аллергенных продуктов, а также ферментативная недостаточность у ребенка.

Формирование пищевой аллергии может произойти и при использовании лекарственных препаратов, в состав которых входят белки. Противогриппозный лактоглобулин имеет сходные аллергенные свойства с коровьим молоком.

Клинические проявления пищевой аллергии отличаются выраженным полиморфизмом. Наиболее распространенными являются кожные проявления пищевой сенсибилизации в виде атопического дерматита, крапивницы и отека Квинке. Элементы крапивницы могут располагаться не только на коже, но и на слизистой внутренних органов — глотки, гортани, бронхов, трахеи, кишечника и нередко сопровождаются ознобом, лихорадкой, возбуждением. Преобладающей формой кожных проявлений пищевой аллергии являются экзема и нейродермит. Отек Квинке может поражать веки, губы, стопы, половые органы.

Поражения органов пищеварения как результат пищевой аллергии отмечают ряд исследователей (27, 44, 52, 57). Прием аллергенных продуктов может вызвать поражение полости рта — гингивит, глоссит, стоматит, хейлит. У больного бронхиальной астмой могут развиваться клинические проявления в виде аллергического гастрита, энтерита, колита.

Поражения органов дыхания с пищевой аллергией в течение ряда лет подвергалась сомнению. Однако накопилось достаточно фактов, подтверждающих значение пищевой сенсибилизации при респираторных заболеваниях. Имеются сообщения о связи клинических проявлений ЛОР-органов (уха, горла и носа) с пищевой аллергией.

Наиболее тяжелой формой пищевой аллергии является ана-

филактический шок. В литературе имеются единичные описания анафилактического шока, развившегося после употребления пищевого аллергена (57).

О роли пищевой аллергии в происхождении бронхиальной астмы существуют различные мнения. Одни исследователи считают, что пищевая аллергия при бронхиальной астме является одним из компонентов поливалентной сенсibilизации и редко бывает единственной причиной заболевания. Другие отмечают, что к пищевой аллергии присоединяются другие формы ингаляционной аллергии. Аллергическое астмогенное влияние пищи может проявляться не только при приеме пищи, но и при вдыхании пищевых паров и запахов. Бронхиальная астма пищевого генеза у взрослых диагностируется достаточно часто — 12,7%, при этом в 4,1% случаев пищевые аллергены являются единственной причиной заболевания. Бронхиальная астма пищевого генеза встречается чаще, чем выявляется. В последние годы показатели частоты пищевой астмы отмечены А. М. Потемкиной (1990) в 50, 2% случаев, причем у 20,5% пищевые аллергены были единственной причиной приступов астмы.

В развитии бронхиальной астмы имеет значение пищевая сенсibilизация. В наших исследованиях пищевая аллергия выявлена как сопутствующая форма сенсibilизации у  $38,9 \pm 2,4\%$  больных с atopической бронхиальной астмой.

Исходя из данных аллергологического анамнеза, выявлено 38 аллергенных продуктов. Часто вызывали пищевую аллергию яйца, шоколад, клубника, цитрусовые, рыба, мед, молоко. Реже отмечалась аллергия к мясу курицы, утки, к черной икре, томатам, моркови, гороху, орехам, вишне, абрикосам, сливам.

Анализ данных пищевой аллергии в зависимости от возраста показал, что ее аллергенный спектр у детей связан с часто употребляемыми продуктами (молоко, яйцо, шоколад, цитрусовые, клубника, виноград, малина, вишня, томаты, морковь), в то время как у взрослых аллергенный спектр несколько отличается от аллергенного спектра детей присоединением аллергенных продуктов, часто употребляемых взрослыми (рыба, лимон, халва, чеснок, утка). К аджике аллергия была только у взрослых. У детей, страдающих бронхиальной астмой, в целом определены 25 причинно-значимых пищевых аллергенов,

а у взрослых — 38, т. е. чем чаще употребляется продукт, тем больше возможность развития аллергии к нему.

Клинические проявления сопутствующей пищевой аллергии у больных бронхиальной астмой показали, что аллергический диатез только в раннем детстве был у 22,1%, у 43,3% аллергический диатез трансформировался в другие клинические проявления, у 34,6% пищевая аллергия формировалась сразу с фиксированными проявлениями — аллергический дерматит, крапивница, ринотрахеобронхиальный синдром, пищевая астма.

Большинство больных с кожными проявлениями пищевой аллергии (69,2%) указывали на непереносимость 1 - 2 аллергенных продуктов, а при астмогенном действии пищи превалировали (65%) больные с полисенсibilизацией к пищевым продуктам, указывая от 3 до 8 аллергенов (табл. 12).

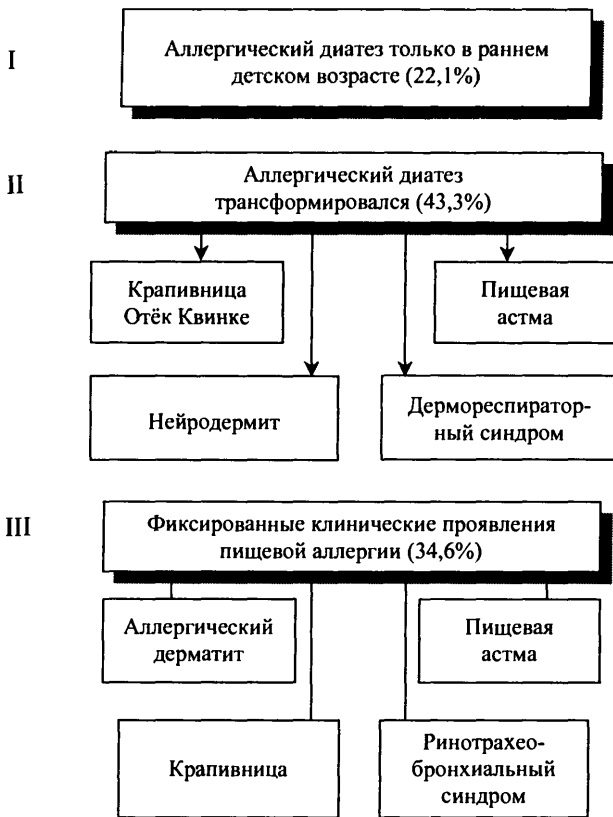
Следует отметить, что у ряда больных с пищевой аллергией, не получавших специфического лечения, круг пищевых аллергенов расширялся и клинические проявления утяжелялись.

К примеру: больной А. А. (история болезни №747) состоит на учете в аллергологическом центре. С 2-летнего возраста мать стала замечать, что после употребления яиц и продуктов, их содержащих, появляется сыпь на теле, зуд, краснота всего тела, особенно лица. Со временем сыпь стала появляться и при употреблении шоколада, цитрусовых и рыбы. Позже после простудного фактора развился приступ удушья. В дальнейшем ребенка в астматическом состоянии неоднократно госпитализировали в стационар. Повторно удушье развилось после употребления рыбы, а после съеденной вишни появилась крапивница, которая была купирована приемом супрастина.

Аллергологический анамнез отягощен по линии отца (отец, тетя, двоюродный брат страдают бронхиальной астмой); в результате аллергологического обследования определены высокие показатели общего иммуноглобулина Е — 260 МЕ/мл. Определены аллергические антитела в крови (по данным РАСТ) к домашней пыли ++++, перу подушек ++++ и пищевым аллергенам: рыбе (хек) ++++ и к вишне ++.

Как видно из данного наблюдения, у ребенка пищевая аллергия формировалась с 2-летнего возраста к пищевым аллергенам (яйца, цитрусовые) с проявлениями крапивницы и отека

*Клинические проявления пищевой аллергии у больных  
бронхиальной астмой*



Квинке. Затем при употреблении аллергенного продукта (рыба) развился приступ удушья, т. е. кожные проявления пищевой аллергии трансформировались в более тяжелые респираторные, завершившиеся приступом удушья.

Данное наблюдение показывает, что круг пищевых аллергенов расширился и оказывал астмогенное действие.

Таким образом, аллергенный спектр и клинические проявления пищевой аллергии многообразны. Пищевая аллергия может быть в основе острых состояний, сопряженных с риском

для жизни больного. Многоликость пищевой аллергии характеризуется возрастной изменчивостью клинической картины, которая заключается в последовательной смене клинических проявлений с вовлечением в процесс новых аллергенов.

## **Сочетанная сенсibilизация**

Сочетанная сенсibilизация – это результат поливалентной сенсibilизации к 3 - 4 группам аллергенов. Сочетанная аллергия создает трудности как в процессе диагностики заболевания – определения спектра аллергенов, так и в правильном выборе тактики лечения и последовательности лечения аллергенами при проведении специфической иммунотерапии.

Проявления сочетанной аллергии могут протекать по замедленному, немедленному, а также смешанному типам аллергических реакций и включать сенсibilизацию к разнородным аллергенам.

Сочетанная сенсibilизация пыльцевой этиологии отмечается при широко распространенных заболеваниях: атопическая бронхиальная астма, поллинозы, аллергический ринит, пищевая и лекарственная аллергия.

Значительный рост числа больных с одновременной сочетанной повышенной чувствительностью к различным аллергенам немикробного происхождения (бытовые, эпидермальные, пыльцевые и пищевые), вызывающим в организме формирование повышенной чувствительности немедленного типа с длительными периодами обострения и тяжелым течением аллергического процесса, составляют проблему разработки методов коррекции этих состояний. Проблема полисенсibilизации к пыльцевым и пищевым аллергенам подробно представлена в исследованиях С. Х. Хутуевой (57, 58).

При аллергии к пыльце растений встречается аллергия к фруктам и овощам. У больных с повышенной чувствительностью к пыльце березы в качестве пищевых аллергенов выступают яблоки, вишня, персики, абрикосы, груши, морковь, сельдерей. В наших исследованиях (57) описывается острая аллергическая реакция в виде анафилактического шока, развившегося при употреблении виноградного сока у больного с сенсibilизацией к

пыльце сложноцветных и к пыльце амброзии.

Несмотря на отдельные исследования, проведенные по изучению сочетанной сенсибилизации к неинфекционным аллергенам, в настоящее время остаются неизученными особенности клинического течения бронхиальной астмы с сочетанной аллергией в зависимости от аллергенного спектра. Не разработаны вопросы взаимосвязи клинических и иммунологических диагностических критериев.

Под нашим наблюдением находилось 213 больных с сочетанной сенсибилизацией к 3 и 4 различным группам неинфекционных аллергенов. Из них 50,2% больных имели сочетанную аллергию к бытовым эпидермальным и пищевым аллергенам; у 25,3% была обнаружена сенсибилизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам, а у 24,5% — к 4 группам аллергенов (бытовым, эпидермальным, пищевым и пыльцевым) (табл. 13).

*Сочетанная сенсибилизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам определена у 25% больных с бронхиальной астмой.*

Особенности клинического течения бронхиальной астмы зависели от аллергенного спектра и клинических проявлений пыльцевой сенсибилизации.

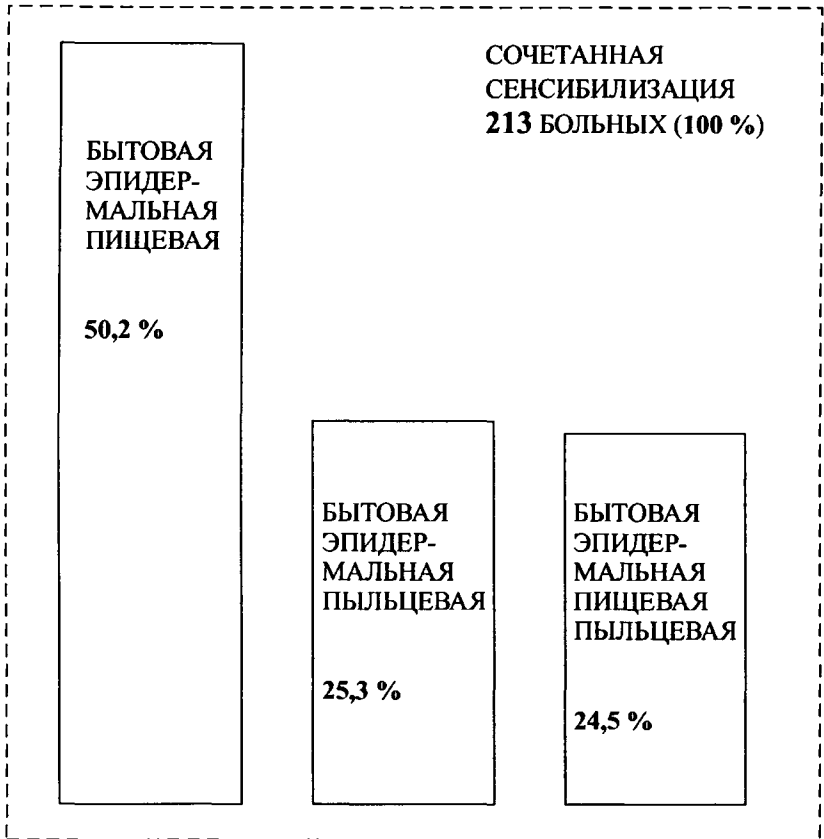
При сочетанной бытовой и эпидермальной аллергии с сопутствующей сенсибилизацией к пыльце луговых трав, как правило, астма имела доброкачественное течение, так как пыльцевая аллергия сопровождалась только риноконъюнктивальным синдромом.

При сочетании бытовой и эпидермальной аллергии с сенсибилизацией к пыльце сорных трав, а именно к пыльце амброзии, астма приобретала рецидивирующее злокачественное течение, так как у большинства больных аллергия к пыльце амброзии сопровождалась пыльцевой астмой.

Если бытовая астма сочеталась с аллергией к пыльце луговых и сорных трав, то в период цветения луговых трав отмечался риноконъюнктивный синдром, а в период цветения сорных трав присоединялись тяжелые приступы удушья из-за аллергии к амброзии.

Пыльцевая сенсибилизация в большинстве случаев сопровождалась пыльцевой астмой: в период цветения амброзии у

Особенности сочетанной сенсibilизации у больных с  
атопической бронхиальной астмой



больных приступы удушья имели тяжелое течение, с трудом купировались из-за высокой концентрации амброзии в воздухе. Приступы удушья продолжались и зимой за счет имевшейся бытовой аллергии, но протекали легче и не сопровождалась выраженным риноконъюнктивальным синдромом. У больных пылевая астма соответствовала периоду цветения луговых трав.

Появление пылевой аллергии было подтверждено наличием положительного провокационного назального теста с ал-

лергеном амброзии, положительными результатами в РАСТ и позитивным базофильным тестом. У тех больных, у которых летняя сезонность заболевания была обусловлена и сенсibilизацией к клещам, имели место различия в клинических проявлениях болезни. Если при аллергии к амброзии на фоне риноконъюнктивального синдрома развивались приступы астмы, то состояние больных резко ухудшалось днем, особенно в солнечную погоду. При выраженном же клещевом компоненте преобладали приступы удушья дома ночью, в постели. В течение суток больные отмечали постоянное, временами усиливающееся, затрудненное дыхание. Состояние больных резко ухудшалось за счет воздействия «виновных» аллергенов: днем — высокая концентрация пыльцы амброзии в воздухе, ночью — тесный контакт с клещевым аллергеном. Наличие «клещевого» компонента при пыльцевой бронхиальной астме затрудняло дифференциальную диагностику atopических и инфекционно-зависимых форм болезни.

Приводим пример тяжелого течения бронхиальной астмы с сочетанной бытовой, эпидермальной и пыльцевой сенсibilизацией.

Выписка из истории болезни №5812.

Больной Б. А. направлен в аллергологический центр участковым врачом с диагнозом бронхиальная астма инфекционно-аллергической формы.

Жалобы больного на приступы удушья зимой и летом, насморки, заложенность носа, одышку, кашель с отделением мокроты слизистого характера.

Заболел впервые в 7-летнем возрасте, когда летом стали беспокоить насморки, чихание, зуд глаз, затем появились приступы удушья. До 15-летнего возраста болел только летом. Лечился у участкового врача амбулаторно и стационарно. С 23-летнего возраста болезнь стала беспокоить и зимой, заболевание приобрело круглогодичный характер. Зимой приступы удушья беспокоили чаще дома ночью. В летнее время особенно тяжелым периодом считал август-сентябрь-октябрь. Необоснованные насморки, чихание, периодическая заложенность носа беспокоили и зимой, и летом. Особенно состояние больного ухудшилось в 37 лет, когда частые астматические состояния явились основанием для назначения в участковой поликлини-



ке преднизолона (30 мг в сутки по схеме). Приступы удушья протекали тяжело, с трудом купировались. Больной потерял трудоспособность, и в 40 лет больному определена 2 группа инвалидности. Несмотря на то, что поддерживающая доза гормональных препаратов была 4 таблетки преднизолона в сутки, приступы удушья продолжали беспокоить. Пользовался ингаляционными симпатомиметиками и теофедрином.

В детстве часто болел пневмониями, другие заболевания отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

В условиях аллергологического кабинета больному проведено общеклиническое и аллергологическое обследование.

На флюорограмме органов грудной клетки: усиление легочного рисунка в прикорневых зонах и нижних легочных полях, корни уплотнены, сердце без особенностей; на флюорограмме гайморовых пазух: пристеночное снижение пневматизации гайморовых пазух; заключение ЛОР-врача: хронический ринит с аллергическим компонентом; ЭКГ: 1) ритм синусовый правильный, 2) гипертрофия правого предсердия и правого желудочка, 3) диффузные изменения миокарда.

Аллергологическое обследование методом постановки кожно-аллергических скарификационных проб, а также базофильного теста позволило выявить аллергию к клещевым, эпидермальным, пылевым аллергенам — луговым травам и пыльце амброзии. Определены специфические IgE-антитела к амброзии методом РАСТ (++) . Атопический генез заболевания подтвержден определением общего иммуноглобулина E, который равен 2000 МЕ/мл.

Окончательный диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое течение. Гормонозависимый вариант. Аллергия к клещевым, эпидермальным аллергенам. Поллиноз: аллергический ринит, конъюнктивит, сенсibilизация к пыльце амброзии. ДН II ст., хроническое легочное сердце в стадии компенсации.

Таким образом, трактовка диагноза (инфекционно-аллергическая — атопическая форма бронхиальной астмы) у данного пациента, отсутствие своевременной аллерген-специфической иммунотерапии привели к тяжелому течению бронхиальной астмы, инвалидизации этого больного.

*Сочетанная сенсibilизация к бытовым, эпидермальным, пи-*

щевым аллергенам определена у 50,2% (из 213) больных с бронхиальной астмой. У 23,4% из них клинические проявления пищевой аллергии были только в раннем детстве, как только стихала пищевая аллергия, течение бронхиальной астмы у них приобретало доброкачественный характер. У  $75,7 \pm 4,12\%$  больных проявления пищевой аллергии сохранялись многие годы, они четко знали «свои» аллергены. Больные в большинстве своем указывали на аллергию к яйцу, рыбе, молоку, меду, шоколаду, реже — к цитрусовым и клубнике. Отмечались кожные проявления — крапивница, отек Квинке, респираторный рино-трахеобронхиальный синдром (заложенность носа, кашель, свистящее дыхание). У некоторых больных пища оказывала астмогенное действие.

При пищевой аллергии на первом месте по аллергенности стояли яйца, мед, клубника, цитрусовые. Аллергические реакции на продукты протекали по немедленному типу, поэтому больные четко определяли значение пищевой аллергии в возникшем приступе астмы. Из них у большинства ( $62,0 \pm 9,1\%$ ) имела место поливалентная сенсibilизация к пищевым продуктам, проявляющаяся в виде приступов бронхиальной астмы.

Сочетание «пищевой» и «бытовой» астмы формировало рецидивирующее течение, причем предупредить этот рецидив обычно не всегда удавалось, так как круг пищевых аллергенов с каждым годом расширялся, особенно в группе больных, не проходивших аллерген-специфическую иммунотерапию.

Высокие показатели IgE-антител выявлены у больных с имеющимися кожными проявлениями аллергии (718,7 МЕ/мл). Уровень общего IgE у больных с респираторными проявлениями пищевой аллергии был ниже (377,1 МЕ/мл). При астмогенном действии «аллергенной» пищи отмечены частые приступы удушья, формируя этим рецидивирующее и более тяжелое клиническое течение бронхиальной астмы.

Рецидивирующее течение бронхиальной астмы при сочетании бытовой, эпидермальной и пищевой аллергии у 54,2% больных поддерживалось также наличием выраженной сенсibilизации к клещу.

Выписка из истории болезни №5144.

Больная Д. Ф. обратилась в аллергологический кабинет с жалобами на приступы удушья, свистящее дыхание, сухой кашель,

чаще ночью. Выявлена сенсibilизация к клещевому и эпидермальному аллергенам. Диагноз: атопическая бронхиальная астма. В анамнезе: пищевой аллергией страдает с 3 лет. После употребления шоколада, меда, цитрусовых была крапивница, а после яблок, помидоров, дыни, фиников возникли приступы удушья.

В 1985 году летом у больной после употребления вишни развился приступ удушья. Утром она обратилась к аллергологу; в момент осмотра отмечен бронхоспазм, прослушивались сухие хрипы. Однако мать решила убедиться в этом еще раз и вновь дала ей вишню в чае (дочь об этом не знала), тут же развилась немедленная аллергическая реакция в виде гиперемии лица, зуда и удушья. Атопический генез бронхиальной астмы, помимо резко положительных кожных проб с аллергеном домашней пыли, пера подушки, вишни, подтвержден также высоким уровнем общего иммуноглобулина Е (800 МЕ/мл).

Специфические IgE-антитела к вишне определены методом постановки прямого базофильного теста. Реакция была резко положительной — 30% (+++).

Все вышеизложенное позволяет утверждать наличие у ребенка помимо бытовой, эпидермальной аллергии, также аллергию и к пищевым продуктам с проявлениями крапивницы и пищевой астмы.

Следовательно, клинические проявления пищевой аллергии оказывали воздействие на клиническое течение бронхиальной астмы. При наличии этих проявлений бронхиальная астма имела рецидивирующее течение.

Анализ причин, обусловивших тяжесть течения бронхиальной астмы при сочетании бытовой, эпидермальной и пищевой аллергии, показал важное значение при наличии сочетанной сенсibilизации провокационного влияния на частоту обострений употребление аллергенных продуктов.

*Особый интерес представляла группа больных, имевшая сочетанную сенсibilизацию к 4 группам неинфекционных аллергенов — бытовым, эпидермальным, пищевым и пыльцевым.* Она выявлена у 24,5% больных. Длительность наблюдения большинства больных составляла от 15 до 30 лет. Сочетанная аллергия формировалась в сроки от 3 до 18 лет.

Поливалентная сенсibilизация не всегда своевременно ди-

агностировалась. При позднем присоединении пыльцевой аллергии чаще на фоне уже имеющейся бытовой или пищевой сенсibilизации кожно-аллергические пробы с пыльцевыми аллергенами на раннем этапе были отрицательными. Кожная чувствительность у этих больных появлялась значительно позже клинических проявлений. Так, из 7 больных у 2 кожно-аллергические пробы стали положительными через 4 года, а у 5 — через 6 - 10 лет, что также приводило к поздней диагностике пыльцевой аллергии. В этих случаях только использование дополнительных методов диагностики, таких как РАСТ, базофильный тест Шелли и провокационные эндоназальные тесты, позволили подтвердить наличие истинной сенсibilизации.

Диагностика пищевой аллергии у больных с поливалентной сенсibilизацией встречала дополнительные трудности, так как хорошо известно, что диагностическая ценность кожных проб при пищевой аллергии невелика. Поэтому данные аллергологического анамнеза неоднократно проверялись составлением пищевых дневников, проведением элиминационных тестов. Больного обучали методам ведения пищевого дневника и составлению элиминационных диет и с последующим провокационным тестом — употреблением аллергенных продуктов.

Данные анамнеза о наличии пищевой аллергии в последующем проверялись и подтверждались результатами аллергологического обследования. Для подтверждения атопии у больных в этой группе определялся общий IgE, уровень которого колебался от 211 до 2400 МЕ/мл, средний показатель составил  $718,6 \pm 45,2$  МЕ/мл.

Для примера приводим клиническое наблюдение больной с сочетанной сенсibilизацией.

Выписка из история болезни №453.

Больная П. Н. обратилась к аллергологу с жалобами на приступы удушья в течение всего года, чаще дома, ночью, заложенность носа, чихание, зуд глаз, их гиперемия и зимой, и летом. Заболела впервые в 1973 году, в июне появился насморк, чихание, повышение температуры, а в августе — первый приступ удушья. В сентябре еще продолжал беспокоить насморк, чихание, зуд глаз. Зимой насморк продолжал беспокоить, приступы удушья имели место, но протекали легче. В июле 1974 года вновь риноконъюнктивальный синдром, в августе-сен-

тябре — тяжелые приступы удушья, и так ежегодно клинические проявления довольно стабильно беспокоили больную. В последующем частые простудные заболевания, холецистит. Аллергологический анамнез: у отца аллергический ринит, у дедушки по линии матери — крапивница, у родной старшей сестры — отек Квинке, поллиноз. У самой больной с детства аллергический диатез, пищевая аллергия, удушье после употребления куриного бульона, мяса курицы. Больная четко отмечает элиминационный характер бронхиальной астмы, так как живя в Ленинграде у сестры чувствовала себя хорошо, приступов удушья не было.

При постановке кожно-аллергических проб с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами, реакции были резко положительные: с аллергеном домашней пыли +++, пера подушки +++, шерсти овцы +++, пробы пыльцевыми аллергенами были положительные. Девочке проводили ежегодно по одному курсу специфической иммунотерапии бытовыми и эпидермальными аллергенами, после чего в зимнее время приступы удушья прекратились, но летняя сезонность в заболевании сохранялась, т. е. в июне, июле, августе, сентябре беспокоил выраженный риноконъюнктивальный синдром и астма. Дополнительно больной проведено специфическое лечение пыльцевыми аллергенами, и впервые в 1985 г. в летнее время у девочки не было приступов удушья, лишь беспокоили незначительные проявления риноконъюнктивального синдрома. СИТ проводилась на фоне элиминационной диеты. Бронхиальная астма в этом случае расценена как атопическая с сочетанной аллергией: пищевой, бытовой, эпидермальной. Только упорная аллерген-специфическая иммунотерапия в сочетании с элиминационной диетой позволила добиться хорошего терапевтического эффекта.

Таким образом, с первого дня обращения в аллергологический кабинет имела место полиаллергия — пищевая, пыльцевая, бытовая и эпидермальная с сохранившейся пищевой аллергией по настоящее время.

Клинические проявления пищевой аллергии у больных в этой группе оказывали влияние на течение бронхиальной астмы. Если пищевая аллергия имела только в прошлом, то по мере угасания пищевой аллергии астма приобретала доброкачественное течение. Пищевая аллергия с кожными проявлениями

мало влияла на течение бронхиальной астмы. Респираторные проявления пищевой аллергии способствовали изменению характера астмы, учащались приступы удушья, беспокоил постоянный аллергический ринит. У  $30,0 \pm 6,3\%$  обследованных больных пища оказывала прямое астмогенное действие, и бронхиальная астма принимала рецидивирующий характер, круг пищевых аллергенов расширялся, и трудно было предугадать, какой из них спровоцирует приступ удушья.

При кожных проявлениях пищевой аллергии превалировала моно- и бивалентная аллергия ( $68,2\%$ ), при респираторных проявлениях – поливалентная сенсibilизация,  $60\%$  больных указывали на 3 – 8 причинно-значимых пищевых аллергенов. Они четко знали «свои» пищевые аллергены и старались выдерживать элиминационную диету, так как при малейших погрешностях диеты начинались проявления пищевой аллергии.

Пыльцевая сенсibilизация сопровождалась пыльцевой астмой у  $57,7 \pm 9,0\%$  больных, у остальных  $42,3 \pm 6,8\%$  больных имели место проявления ринита, конъюнктивита, симптомы пыльцевой интоксикации (головная боль, плохой сон, разбитость, слабость, ознобы).

Нами рассмотрена пищевая аллергия и ее взаимосвязь с различными формами сопутствующей сенсibilизации.

При наличии аллергии к луговым и сорным травам больные чаще указывали на аллергию к яйцу, рыбе, арбузам, а при наличии аллергии к пыльце деревьев в сочетании с аллергией к травам имелись указания на аллергию к косточковым фруктам, из них 9 больных имели аллергию к фруктам (яблокам, персикам, вишне, орехам, гранатам).

Наличие пищевой аллергии к косточковым фруктам у больных с аллергией к пыльце деревьев (ольхи, орешника, березы, дуба, вяза и др.) объясняется структурной связью между аллергенами пыльцы березы и пищевыми продуктами. При аллергии к пыльце растений довольно часто встречается аллергия к фруктам и овощам. Наиболее часто в качестве пищевых аллергенов выступают яблоки, вишня, персики, абрикосы, груши, морковь, сельдерей. Нами описана острая аллергическая реакция, развившаяся при употреблении меда у больного с сенсibilизацией к пыльце амброзии и анафилактический шок, развившийся при приеме стакана виноградного сока.

При наличии аллергии к пыльце деревьев, луговых и сорных трав, бытовым и эпидермальным аллергенам заболевание имело непрерывно рецидивирующее течение. Приступы удушья зимой беспокоили за счет сенсibilизации к бытовым эпидермальным аллергенам, в апреле-мае присоединялась аллергия к пыльце деревьев, в июне-июле аллергия к пыльце луговых трав, а в августе-сентябре за счет аллергии к амброзии. Именно эта группа больных была чрезвычайно сложной как в диагностическом, так и в лечебном плане. Одна форма сенсibilизации присоединялась к другой, и бронхиальная астма приобретала тяжелое течение, к тому же у них у всех имелась поливалентная сенсibilизация с указанием от 3 - 8 аллергенных пищевых продуктов, а в спектр пыльцевых аллергенов включался аллерген амброзии. У 61,4% больных, помимо пыльцевой аллергии и пищевой аллергии, бытовая и эпидермальная аллергия сопровождалась выраженной сенсibilизацией к клещу.

Следовательно, тяжелое течение астмы зависело не только от аллергенного спектра, но и от клинических проявлений сопутствующих форм сенсibilизации. Сочетание у больного амброзийной, клещевой и пищевой астмы формировало тяжелое непрерывно рецидивирующее течение.

Следует отметить, что в этой группе длительность заболевания астмой у 95% составляла от 3 - 18 лет, и только у 5% больных длительность астмы была до 5 лет.

Приводим выписку из истории болезни больной бронхиальной астмой с полиаллергией к 4 группам аллергенов.

Выписка из истории болезни №445.

Больная Л. Н. обратилась к аллергологу в 6-летнем возрасте с жалобами на приступы удушья экспираторного характера больше дома, ночью (дом частный, одноэтажный, темный), кашель с отделением слизистой мокроты, необоснованные насморки. Заболела впервые после перенесенной пневмонии. В последующем приступы удушья участились. Лечилась амбулаторно и стационарно. Аллергологический анамнез: у матери пищевая аллергия. В прошлом у самой больной аллергический диатез с двух месяцев, затем сыпь по телу при употреблении цитрусовых, шоколада, яиц, приступ удушья — после употребления мяса утки и рыбы.

Состояние больной стало резко ухудшаться в период с ав-

густа по сентябрь и даже октябрь, и проявлялось это риноконъюнктивальным синдромом в сочетании с приступами удушья. Больную обследовали в аллергологическом кабинете, выявили сочетанную бытовую, эпидермальную и пыльцевую аллергию. В период цветения амброзии (август-сентябрь) больная выезжала в Приэльбрусье, где чувствовала себя хорошо и возвращалась в г. Нальчик, когда амброзия уже отцветала.

Таким образом, бронхиальная астма началась в детском возрасте, полиаллергия формировалась поэтапно следующим образом: пищевая аллергия, бытовая, эпидермальная, пыльцевая аллергия к сорным травам.

Аллергологическое обследование подтвердило атопический характер заболевания, общий IgE – 500 МЕ/мл, кожно-аллергические пробы выявили аллергию к домашней пыли (++++), перу подушек (+++), шерсти овцы (++) , к пыльце сорняков – амброзии +++++, полыни +++, лебеде ++, с пищевыми аллергенами – резко положительные реакции с аллергеном молока +++, яйца ++, утки ++. Специфический IgE, определенный методом РАСТ, подтвердил аллергию к пищевым аллергенам – молоку ++, яйцам ++, амброзии ++. Следовательно, у данной больной клинически и при специфическом аллергологическом обследовании подтверждена аллергия к 4 группам неинфекционных аллергенов.

Таким образом, при аллергии к 4 группам аллергенов – бытовым, эпидермальным, пищевым и пыльцевым астма часто приобретает тяжелое рецидивирующее течение, что затрудняло этиологическую диагностику.

## **Пути формирования сочетанной сенсibilизации**

Анализ больных с аллергией к 3 - 4 группам неинфекционных аллергенов показал, что у 82,1% больных бронхиальной астме предшествовал период предастмы, а у 17,9% – период предастмы отсутствовал.

Сенсibilизация к одному аллергену прослеживается и обозначается условно как «моновалентная» сенсibilизация, что и определяет сравнительно благоприятное течение атопиче-



ской бронхиальной астмы. Постепенно присоединяется, как правило, сенсibilизация к другим аллергенам и формируется поливалентная сенсibilизация. Наличие сочетанных форм сенсibilизации формирует атопическую бронхиальную астму с более тяжелым течением и различными осложнениями, затрудняет диагностику и лечение.

Приводим выписку из истории болезни больного, где представлены пути формирования бронхиальной астмы на примере одной семьи.

Больная И. М., 1969 г. р. (история болезни №379), обратилась к аллергологу с жалобами на приступы удушья по ночам, кашель с мокротой белого цвета, заложенность носа, которая усиливается перед приступом удушья.

Из анамнеза заболевания — страдает аллергическим диатезом с 4-месячного возраста. Постепенно родителям удалось определить аллергенные продукты — цитрусовые, шоколад. В 3-летнем возрасте девочка осенью упала в холодную речку, после чего развилась пневмония, затем на этом фоне развился первый приступ удушья. В последующем в течение двух лет приступы удушья приняли тяжелое рецидивирующее течение. Девочку лечили амбулаторно и стационарно. Со слов родителей, постепенно астма приняла элиминационный характер: дома ночью тяжелые приступы удушья, вне дома приступов удушья нет. Больная была направлена к аллергологу. При обследовании выявлены положительные кожно-аллергические скарификационные пробы с аллергеном домашней пыли ++, пера подушки ++, шерсти кошки ++. С бактериальными аллергенами (стрептококк и стафилококк) внутрикожные пробы отрицательные.

Исходя из данных клиники, анамнеза заболевания ребенку был поставлен диагноз — бронхиальная астма, атопическая форма средней степени тяжести. Аллергический ринит. Аллергия к домашней пыли, перу подушки, шерсти кошки. Пищевая аллергия — к цитрусовым и шоколаду.

Данные аллергологического анамнеза показали, что у отца и у бабушки (по линии отца) — бронхиальная астма.

В последующие годы приступы удушья продолжались, но стали протекать легче, в связи с чем девочка лечилась неспецифическими методами лечения.

Появились приступы удушья и у ее брата, когда ему было 3 года. У него также имел место аллергический диатез с 2-месячного возраста, кожные проявления пищевой аллергии к цитрусовым и шоколаду сохранились в виде дерматита и на этом фоне появились насморки, чихание, заложенность носа — состояние явно ухудшалось ночью дома, на улице чувствовал себя лучше.

У отца же имела место бронхиальная астма, которой предшествовал период предастмы в виде аллергического ринита. Со временем стала проявляться четко очерченная сезонность в заболевании, состояние больного резко ухудшается с конца августа и до конца сентября с клиническими проявлениями риноконъюнктивального синдрома. Отец с двумя детьми ежегодно стал выезжать в августе-сентябре в горный район Приэльбрусья, где приступы удушья у детей прекращались, а по возвращении домой заболевание протекало легче.

У дочери и у сына присоединяется пыльцевая аллергия с мая до октября включительно. Больные были обследованы в аллергологическом кабинете, у всех троих выявлены резко положительные скарификационные кожно-аллергические пробы с аллергенами: домашняя пыль +++, перо подушки +++, шерсть овцы +++, аллергена амброзии +++++, полыни +++, лебеды +++, аллергия к луговым травам — тимофеевке луговой +++, овсянице +++, еже сборной ++++.

Таким образом, в детском возрасте фактор предастмы представлен пищевой аллергией у двоих детей, на фоне которой начался аллергический бытовой ринит и затем приступ астмы. У детей предастма начинается с пищевой аллергии, в то время как у взрослых чаще предастма характеризуется сенсibilизацией к бытовым аллергенам, проявляется вазомоторными расстройствами со стороны слизистых органов дыхания (нос, придаточная пазуха, трахея, бронхи).

По нашим наблюдениям, пищевая аллергия у детей в различных ее проявлениях как пусковой фактор, предшествующий бронхиальной астме, имел место у большинства больных (56,8%). Время с начала проявления пищевой аллергии до первого приступа удушья расценивалось нами как период предастмы.

У 11,2% больных пусковым фактором являлась бытовая и эпидермальная аллергия в виде аллергического ринита и аст-

матического бронхита, что завершалось приступом удушья. Насморки носили круглогодичный характер.

Формированию бронхиальной астмы предшествовал астматический бронхит, с появлением которого предастма быстро трансформировалась в бронхиальную астму в сроки от 1 до 2 лет.

У 14,2% больных пусковым фактором являлась пыльцевая аллергия. Длительность периода преастимы, связанного с аллергией к амброзии, была короткой.

Амброзийный поллиноз ускорял переход сезонного заболевания в круглогодичное. При аллергии к луговым травам предастма редко трансформировалась в астму.

У 17,8% больных преастимы не было.

Анализ факторов, предшествовавших первому приступу удушья, показал, что начало развития бронхиальной астмы больные связывали с острой пневмонией, некоторые указывали на фактор переохлаждения и грипп. Первый приступ мог последовать после прививки АКДС. В единичных случаях больные отмечали непереносимость резких запахов (скипидар, нитрокраска, запах жареного подсолнечного масла). Некоторые больные не могли указать причинный фактор — первый приступ удушья развился неожиданно ночью на фоне полного здоровья.

Разрешающими моментами часто были острая пневмония, грипп, переохлаждение; это согласуется с мнением А. Д. Адо и Н. В. Адриановой (3), что инфекция дыхательных путей способствует переходу субклинической формы аллергии в клиническую. Среди врачей практического здравоохранения наличие пневмонии, предшествующей астме, позволяет им обычно ставить диагноз инфекционно-аллергической формы бронхиальной астмы.

Приводим выписку из истории болезни больного бронхиальной астмой с полиаллергией.

Больной К. В. (история болезни N 31) обратился к аллергологу в 23 года с жалобами на приступы удушья экспираторного характера, дома ночью кашель с трудноотделяемой мокротой слизистого характера. В анамнезе частые простудные заболевания. Первый приступ удушья после перенесенной пневмонии, второй приступ удушья развился через месяц дома, ночью, и протекал в более тяжелой форме. Если первый приступ удушья сам больной связал с простудой, то последующие приступы удушья развились без связи с ней.

В последующем приступы удушья стали беспокоить каждую ночь, с трудом купировались теофедринном, а затем и внутривенным введением эуфиллина. Больной стал отмечать, что в течение недели, когда он жил у сестры в государственной квартире, приступов удушья не было. Приступов удушья также не было в стационаре, где больной неоднократно лечился. Из перенесенных заболеваний отмечает частые простуды. Из аллергологического анамнеза — у матери поллиноз, у двоих детей аллергический диатез. У самого больного после употребления шоколада появилась крапивница. Из-за частых тяжелых приступов удушья больному определена II группа инвалидности с диагнозом: бронхиальная астма, инфекционно-аллергическая форма, тяжелое течение, ДН II ст.

Больному было проведено аллергологическое обследование с аллергеном домашней пыли, пера подушки, шерсти овцы, клеща *D. pteronyssinus*. Определены резко положительные пробы.

Диагноз был подтвержден: общий IgE равен 300 МЕ/мл. Кожно-аллергические пробы были резко положительные с аллергенами домашней пыли +++, пера подушки +++, шерсти овцы +++, с аллергеном клеща +++++, амброзии ++, полыни +++, кукурузы +++. Отмечено совпадение результатов прямого базофильного теста Шелли, результатов РАСТ с аллергеном амброзии +++ и с пищевыми аллергенами (виноградом ++).

В последующем больному назначена аллерген-специфическая иммунотерапия смесью бытовых и эпидермальных аллергенов. СИТ проводили по классической схеме: I курс — 4 - 5 месяцев. После I, II и III курсов СИТ приступы удушья стали протекать легко и возникали редко. После проведения IV курса СИТ с «подключением» аллергена клеща и четырех курсов СИТ — аллергеном амброзии приступы удушья прекратились, состояние стало хорошим, у больного была снята группа инвалидности.

Таким образом, у пациента — явно атопическая астма с четким элиминационным характером течения, с сочетанной аллергией: бытовой, эпидермальной, пищевой, пыльцевой сенсибилизацией. Заболевание носило круглогодичное, рецидивирующее течение.

В настоящее время больной здоров, приступов удушья нет. Клиническая ремиссия — 18 лет.

Из представленного материала видно, что аллергенный спектр у больных бронхиальной астмой отличался своей полиэтиологичностью. Ведущими аллергенами являлись бытовые и эпидермальные. Наличие выраженной сенсибилизации к клещу утяжеляло течение астмы. У 106 больных помимо основной формы сенсибилизации определена аллергия к пыльце растений. Амброзийный поллиноз, как правило, протекал тяжело и формировал пыльцевую бронхиальную астму. У 159 больных имела место сопутствующая пищевая аллергия. Наиболее частыми являлись аллергены, актуальные для региона, где проживает больной.

У 25,3% больных бытовая эпидермальная аллергия сочеталась с пыльцевой. Клиническое течение бронхиальной астмы в этой группе зависело от характера и клинических проявлений пыльцевой сенсибилизации. Если бытовая и эпидермальная аллергия сочеталась с пыльцевой аллергией к луговым травам, астма имела доброкачественное течение.

Интерес представляла группа больных (24,5%), имевшая сенсибилизацию к 4 группам аллергенов — бытовым, эпидермальным, пыльцевым и пищевым. Тяжесть клинического течения астмы в этой группе зависела от наличия бытовой и эпидермальной аллергии за счет выраженной сенсибилизации к аллергену клеща; от пищевой аллергии, когда пища оказывала астмогенное действие, и от аллергии к пыльце амброзии при наличии пыльцевой астмы. Сочетание этих трех факторов, раннее присоединение хронического бронхита у большинства больных формировали тяжелое непрерывно рецидивирующее течение астмы.

Таким образом, сочетанная сенсибилизация создает трудности как в процессе диагностики заболевания — определения спектра причинно-значимых аллергенов, так и в правильном выборе тактики и последовательности лечения аллергенами при проведении специфической иммунотерапии. Особенности клинического течения бронхиальной астмы зависят не только от аллергенного спектра, но и от клинических проявлений сопутствующих форм сенсибилизации.

В процессе длительного наблюдения за больными удалось установить, что большую роль при формировании аллергических заболеваний играет наследственная предрасположенность.

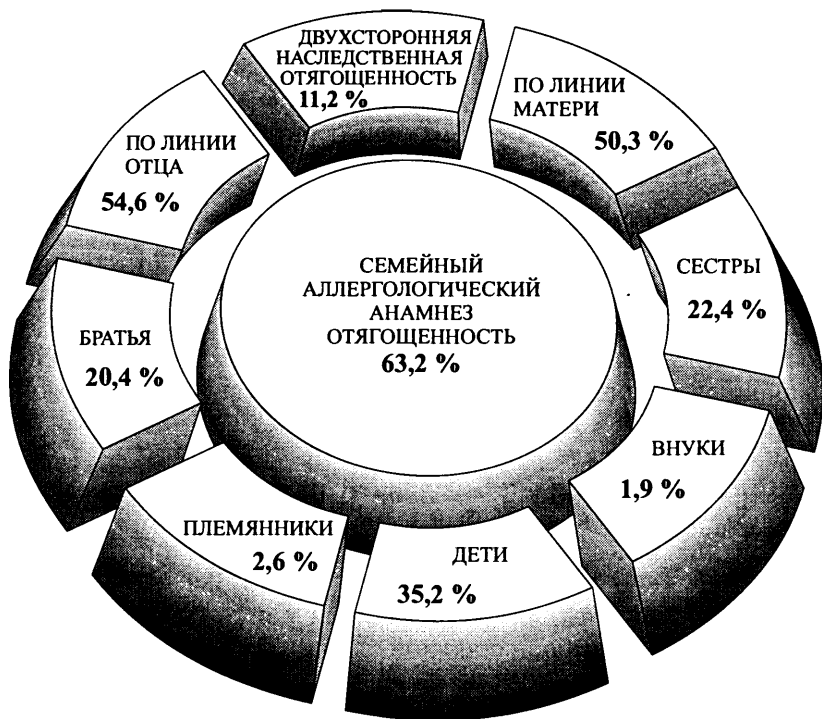
Она выявлена у 63,2% больных.

Возраст пациентов имел большой диапазон — от 3 до 67 лет. В число наблюдаемых включены больные трех поколений: родители, дети, внуки. У 35,2% аллергическими заболеваниями страдали дети. Двусторонняя наследственная отягощенность определена у 11,2%. У 43,2% больных выявлена «семейная» аллергия; из них у 51,7% в одной семье болели бронхиальной астмой от 3 до 8 человек, что позволило говорить о «семейной» астме.

Среди аллергических заболеваний, выявленных у родственников, наибольший удельный вес падал на долю бронхиальной астмы (61,3%) (табл. 14).

**Таблица 14**

*Семейный аллергологический анамнез*



Приводим пример семейной наследственной отягощенности.

Больной Б. А. 1925 г. р. (история болезни N737) обратился в аллергологический кабинет 18.07.1974 г. Страдает бронхиальной астмой с 1960 г., когда будучи жителем села, стал отмечать каждую ночь приступы удушья. Лечился антибиотиками, сульфаниламидными препаратами, т.к. астма расценивалась как инфекционно-аллергическая. Однако уже тогда сказывался эффект элиминации — при приезде в г. Нальчик приступы удушья прекращались.

В 1967 г. появились приступы удушья у дочери, а в 1968 г. — у двух сыновей. Таким образом, к 1968 г. в семье страдало бронхиальной астмой 4 человека. У всех отмечался четкий эффект элиминации, что свидетельствует об атопическом характере заболевания. При выяснении семейного аллергологического анамнеза было обнаружено, что бабушка больного также страдала бронхиальной астмой.

В 1973 г. семья вынуждена была переехать из села в г. Нальчик, где в течение года приступы удушья отсутствовали у всех четверых. Однако в 1974 г. приступы возобновились и особенно были тяжелыми у отца и дочери, в связи с чем они обратились к аллергологу. Таким образом, отец обратился через 14 лет, а дочь — через 7 лет. У обоих диагностирована атопическая форма бронхиальной астмы с гиперчувствительностью к бытовым и эпидермальным аллергенам.

В 1985 - 1986 гг. к аллергологу стало обращаться третье поколение этой семьи (внуки) по поводу приступов удушья. Двое мальчиков от двух сыновей, при этом у одного из них развилось тяжелое астматическое состояние, потребовавшее реанимационных мероприятий. Оба мальчика ранее страдали пищевой аллергией. В 1986 г. у их сестры 6 лет также возник приступ удушья ночью в селе у бабушки.

Следовательно, из четырех детей трое болели бронхиальной астмой и только один был здоров. Из пяти внуков у троих — бронхиальная астма, двое — здоровы, однако у одного из них обнаружено повышение общего IgE до 380 МЕ/мл, что несомненно свидетельствует о наличии у него фактора риска для формирования бронхиальной астмы.

Нами были обследованы здоровые дети, родители которых страдали бронхиальной астмой, и у 61,8% определены высокие

уровни IgE, что говорит о наличии у них фактора риска для формирования аллергических заболеваний. Это подчеркивает необходимость решения организационных вопросов, т.е. создание специализированных центров, где одновременно будут лечиться мать и ребенок. С особым вниманием в период беременности необходимо относиться к женщинам, страдающим аллергическими заболеваниями. Правильное ведение и соблюдение пищевого режима беременной приведут к уменьшению процента пищевой аллергии у детей, которая является пусковым фактором при формировании бронхиальной астмы.

При наличии специализированных центров можно будет планомерно проводить первичную и вторичную профилактику аллергических заболеваний.



## АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (СИТ)

---

---

Специфическая иммунотерапия имеет цель снизить чувствительность пациента к причинно-значимому аллергену, предотвратить формирование комплексов между фиксированными на клетке-мишени IgE-антителами и аллергеном. Более 80 лет (L. Noon, 1911) используется принцип многократного введения больным субклинических доз специфических аллергенов с целью снижения гиперреактивности, однако механизмы специфической иммунотерапии до конца не изучены. Тем не менее изначальный принцип: введение малых доз аллергена с целью снижения риска провокации реакции анафилактического типа и повышения антиаллергической защиты – остается неизблемым. Ряд позиционных статей по СИТ указывает на высокую эффективность этого вида терапии (10, 13, 50, 69, 74, 101, 108, 109, 134).

Всемирная организация здравоохранения совместно с ведущими ассоциациями аллергологов рекомендует вместо терминов: *специфическая гипосенсибилизация, специфическая иммунотерапия, аллергенспецифическая иммунотерапия* – использовать для названия метода иммунотерапии аллергических заболеваний следующие обозначения: *иммунотерапия аллергенами, специфическая вакцинация аллергии, специфическая аллерговакцинация, аллергенная вакцина, терапевтические вакцины* для аллергических заболеваний (январь 1997 г.- WHO Position paper In Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases (69).

# История СИТ

Начиная с работ английских врачей L. Noon и G. Freeman (1911), специфическая гипосенсибилизация или специфическая иммунотерапия назначается при аллергических заболеваниях, обусловленных реакциями немедленного, анафилактического типа. Метод СИТ занял прочное место в лечении атопических заболеваний, этиологическими факторами которых является пыльца растений, домашняя пыль, некоторые инсектные аллергены, плесневые, дрожжеподобные грибы и др. Применение СИТ дает высокий клинический эффект. Обоснованием специфической терапии в этих случаях является выявление у больных специфического IgE-ответа к указанным аллергенам как ведущего показателя для назначения СИТ. Другим условием для назначения СИТ при атопических заболеваниях является невозможность элиминации от больного причинно-значимого аллергена или предотвращения контактов пациента с этиологическим фактором болезни.

Вполне понятно, что в этом случае препараты пыльцевых и пылевых аллергенов оправданно занимают ведущее место в числе терапевтических средств при СИТ. В последние годы к числу «неэлиминируемых» относят плесневые грибы, аллергия к которым выявляется у большинства больных бронхиальной астмой, проживающих в помещениях с повышенной влажностью.

В формировании инфекционно-аллергической БА важную роль играют аллергены тех микробов, которые обитают в нижних дыхательных путях больных инфекционно-аллергической (инфекционно-зависимой) бронхиальной астмой.

J. Bousquet и F. Michel (74), рассматривая прошлое, настоящее и будущее метода специфической иммунотерапии, указывают на то, что в последние годы намечается значительный прогресс качества проводимой больным СИТ: улучшены лечебные формы аллергенов, разработаны оптимальные схемы введения препаратов, пути контроля за эффективностью СИТ, расширены возможности оценки «in vitro» показателей позитивных сдвигов в иммунной системе при аллерген-специфической терапии. В результате всех вышеперечисленных сдвигов

СИТ становится надежным контролируемым методом лечения аллергических заболеваний.

Основные события, способствовавшие усовершенствованию, распознаванию механизмов, разработке системы контроля СИТ, в историческом плане можно условно разделить на семь этапов.

Первый этап возглавили работы L. Noon и G. Freeman (1911) – первые работы по иммунотерапии. Этот этап можно, по-видимому, условно назвать эмпирическим, ибо в эти годы (до 1920) был накоплен позитивный опыт по клиническому применению СИТ.

Вторым важным событием, началом следующего чрезвычайно существенного этапа исследований, обобщающего попытки разных авторов понять механизмы проводимой СИТ, явились работы R. A. Cooke (1920 - 1930) по выявлению «блокирующих» антител у леченных методом СИТ пациентов и изучению роли этих антител в антиаллергическом иммунитете.

В 1931 г. G. Freeman предлагает сокращенный вариант курса СИТ, пытаясь уменьшить интервалы между инъекциями аллергена и изменить дозы лечебных аллергенов. Эти работы послужили отправной точкой для последующих манипуляций, связанных с изменением классической схемы СИТ, предполагавшей постепенное увеличение дозы вводимого аллергена в строго обозначенные временные интервалы. Несмотря на риск наведения реакций анафилактического типа при коротком курсе СИТ, в ряде случаев удавалось получить в итоге специфического лечения хороший терапевтический эффект.

Новой вехой на пути повышения качества СИТ явились работы H. Gruen (1960), которые впервые ввели принцип двойного слепого метода в СИТ. Принцип двойного слепого метода позволял получить объективные данные об эффективности проведенной терапии, сопоставить результаты наблюдений по СИТ, полученные в разных клиниках, разными специалистами (80, 90, 104).

Однако решающим событием в понимании механизмов СИТ послужили работы K. Ishizaka, S. G. Johansson (1968) по IgE-антителам и более углубленному анализу механизмов аллергических реакций немедленного типа и аллерген-специфической противоаллергической терапии.

Шестой период с 1970 по 1990 гг. характеризовался обилием работ по совершенствованию лечебных аллергенов. Модификация ВСЭ осуществлялась с помощью глютаральдегида, формалина и др. химических модификаторов. Была испытана серия аллергоидных форм пыльцевых, клещевых и др. аллергенов, показавших их более высокие терапевтические качества, в сравнении с ВСЭ. В этот период остро встает вопрос о стандартизации вводимых больным препаратов, который перерастает в проблему изучения структуры наиболее актуальных аллергенов и взаимосвязи состава и свойств аллергенов. Возникают задачи эпитопного картирования аллергенов, создания их рекомбинантных аналогов. Указанные проблемы были поставлены и частично решены в последнее десятилетие. Седьмой этап — это 1990 - 2000 гг. Расшифрована структура более 80 атопических аллергенов, получены новые терапевтические препараты на основе химической модификации главных аллергенов пыльцы растений, разрабатывается направление по созданию аллерговакцин будущего. В настоящее время уже созданы некоторые пыльцевые аллерговакцины (см. раздел «Аэроаллергены»).

Таким образом, исторический анализ внедрения СИТ в аллергологию показывает, что усовершенствование метода СИТ осуществлялось параллельно с появлением новых данных о механизмах аллергических реакций. Этот процесс продолжается и в настоящее время.

### ***АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ (СИТ):***

- *это метод противоаллергического лечения;*
- *направлена на патогенез аллергических заболеваний;*
- *применяется для лечения аллергических заболеваний, обусловленных сенсибилизацией к пыльцевым, эпидермальным, инсектным, грибковым, бактериальным аллергенам;*
- *показаниями к назначению СИТ являются:*
  - *невозможность элиминации этиологически-значимого аллергена;*
  - *наличие подтверждения IgE-зависимой гиперчувствительности больного к специфическому аллергену.*

# Метод аллерген-специфической иммунотерапии

Лечение проводят врачи-аллергологи только в аллергологических кабинетах, стационарах.

Выбор аллергена (аллергенов) для СИТ осуществляется на основе данных предварительно проведенной больному специфической аллергологической диагностики.

Специфической диагностикой аллергических болезней принято называть комплекс методов, направленных на выявление аллергена или группы аллергенов, вызывающих заболевание у больного.

Специфическая аллергодиагностика включает (44, 66, 89, 94):

- выявление аллергологического анамнеза,
- постановку кожно-аллергических тестов,
- осуществление по показателям элиминационных тестов (прекращение контактов больного с аллергеном),
- специфическую лабораторную аллергодиагностику (*in vitro*), которая осуществляется с целью уточнения этиофактора, характеристики отдельных звеньев патогенеза болезни.

Аллерген-специфическая иммунотерапия назначается только на основании данных специфической диагностики, позволяющей выявить причинно-значимый аллерген или аллергены, степень сенсибилизации к указанным факторам, тип аллергической реакции на специфический аллерген.

В соответствии с данными аллергодиагностики выявляют 1 - 3 причинно-значимых аллергенов, с лечебными формами которых проводят СИТ.

Оптимальный возраст пациентов, которым рекомендуется проведение СИТ, колеблется от 5 до 50 лет. Чем раньше начато лечение (на ранней стадии болезни), тем выше вероятность хорошего эффекта.

При назначении СИТ врач-аллерголог отбирает пациентов с IgE-опосредованным клиническим проявлением аллергии к конкретному аллергену. Учитывается также опыт предшествующих исследователей по эффективности СИТ с данными аллергенами.

Принципы отбора аллергенов для специфической иммунотерапии основаны на том, что для лечения используют аллергены: - элиминация которых невозможна из среды, где проживает больной с гиперчувствительностью к этому аллергену (пыль-

- ца деревьев, трав, цветов, клещей, спор грибов, яда насекомых), наиболее предпочтителен отбор региональных форм (76);
- которые несомненно вызывают провокацию аллергических симптомов у пациентов.

Эффективность СИТ определяется качеством лечебного аллергена, точностью отбора больных, который, в свою очередь, зависит и от качества проведенной специфической диагностики. Для лучшего эффекта СИТ необходим широкий спектр аллергенов как диагностических, так и их лечебных форм.

Следует также тщательно оценить резонность назначения СИТ и индивидуальные возможности пациента осуществлять столь длительное лечение (до 3-х лет), ибо только последовательность в данном случае является залогом хорошего результата.

***Эффективность СИТ определяет:***

- *качество лечебного аллергена;*
- *точность отбора больных (зависит от возможностей проведения полноценной специфической диагностики, позволяющей выявить причинно-значимые аллергены);*
- *подтверждение связи клинических проявлений болезни у пациентов со специфическим IgE-ответом на данный аллерген.*

Обязательным условием проведения СИТ является предварительная оценка индивидуальной чувствительности больного к лечебным формам аллергенов, которая проводится методом прик-титрования. Наряду с постановкой прик-теста с лечебным аллергеном проводят прик-тесты с 0,01% раствором гистамина дигидрохлорида (контроль-положительный тест) и стандартной тест-контрольной (или разводящей) жидкостью. Тест уколом осуществляют в соответствии с Методическими рекомендациями №10/20 от 10.03.85 «Проведение диагностики аллергии тестом укола (прик-тест)».

Кожные тесты осуществляют на тыльной поверхности предплечья. За сутки до тестирования не допускается введение больному препаратов адреналина, т. к. последние могут ослабить ответную реакцию кожи на аллерген. Контакт кожи пациента со специфическим аллергеном допускается осуществлять:

- путем скарификации: аллерген в разведении наносят на слегка скарифицированный некровотокающий участок кожи;

- путем укола (по Прик): каплю аллергена наносят на кожу, а затем сквозь каплю вкалывают иглу на миллиметр, после чего ее быстро извлекают;
- путем всprыскивания в кожу 0,01 мл данного аллергена (рекомендуется осуществлять внутрикожный тест после предварительной скарификации).

Оценку реакции осуществляют через 15 - 20 минут. Позитивной считается реакция в виде волдыря размером от 5 мм (++) , не более 10 мм с гиперемией и псевдоподиями – резко положительной (+++) (табл. 15).

Техника прик-теста: стерильными, отдельными для каждого больного и препарата иглами для прик-теста делают укол 1,5 мм глубиной в кожу предплечья больного.

**Таблица 15**

*Оценка результатов кожного тестирования  
Prick-методом*

Реакция	Условное обозначение	Размер реакции
Отрицательная	-	Размеры как в контроле
Сомнительная	±	Гиперемия без волдыря в месте укола
Слабо положительная	+	Волдырь 2 мм, гиперемия
Положительная	++	Волдырь не более 5 мм, гиперемия
Резко положительная	+++	Волдырь не более 10 мм с гиперемией и псевдоподиями
Очень резкая степень положительной реакции	++++	Волдырь более 10 мм с гиперемией и псевдоподиями

Результаты регистрируются в протоколах тестирования.

Начальная терапевтическая концентрация препарата будет та, которая дает слабо положительную (или сомнительную ±) реакцию у больного при прик-титровании аллерговакцины.

Возвращаясь к истории внедрения СИТ в России, развитие методов гипосенсибилизации связано с именем академика А. Д. Адо и его школы, начавшей свою деятельность с организации 40 лет назад научно-исследовательской аллергологической лаборатории (НИАЛ АМН СССР).

Классическая схема специфической гипосенсибилизации при бронхиальной астме и поллинозах внедрена в аллергологическую практику сотрудниками научно-исследовательской аллергологической лаборатории АМН СССР (Ю. А. Порошина, Н. В. Адрианова, С. М. Титова) (табл. 16). В этом случае диагностический аллерген в соответствующих разведениях использовали для СИТ.

**Таблица 16**

*Схема специфической гипосенсибилизации, которая использовалась в НИАЛ АМН СССР (1961 - 1980)*

Разведение аллергена	PNU в мл	Доза в мл	Примечание
1:100000	0,1	0,1 0,2 0,4 0,8	Специфическую гипосенсибилизацию лучше начинать сразу после обращения больного к врачу и не позднее чем за 1,5 месяца до начала цветения соответствующих растений. Первые инъекции (разведения 1:100000, 1:10000, 1:1000) делают ежедневно или через день, последующие - с интервалами 7 - 10 дней до начала цветения растений. Дозу аллергена 0,9 - 10 мл в разведении 1:10 повторяют с интервалами 5 - 7 дней до начала цветения деревьев и трав.
1:10000	1,0	0,1 0,2 0,4 0,8	
1:1000	10,0	0,1 0,2 0,4 0,8	
1:100	100,0	0,1 0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8 0,9 1,0	
1:10	1000	0,1 0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8 0,9 1,0	



## КЛАССИЧЕСКИЙ МЕТОД АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Классический метод аллерген-специфической иммунотерапии включает постепенное многоразовое введение причинно-значимого аллергена от пороговой до общей дозы 10000 PNU. Основной принцип – весьма осторожно, постепенно повышать дозу аллергена до хорошо переносимого количества.

Лечебный аллерген должен соответствовать стандартам качества по специфичности и эффективности. При специфической гипосенсибилизации аллерген вводят в инъекциях в точно индивидуализированных дозах, величина которых определяется на основании степени чувствительности больного. Высшая применяемая концентрация аллергена в 0,1 мл составляет 10000 PNU белковых единиц Cooke.

Начальную дозу определяют по дозе разведения аллергена, на которую больной реагирует при кожной пробе. Начальная доза составит 0,1 мл разведения аллергена, при введении которого внутривенно реакция у больного была интенсивностью ( $\pm$ ) – неопределенной. Методику гипосенсибилизации следует выбирать индивидуально. Доза аллергена, на введении которой достигнуто значительное улучшение состояния больного, является также индивидуальной. При классическом методе гипосенсибилизации обычно переходят от дозы №1 до №36, а в некоторых случаях – до 50 и более инъекций.

Существуют также методы ускоренной СИТ (8, 84).

Л. А. Горячкина и соавторы, 1998 г. (10) обсуждают варианты краткосрочной СИТ: ускоренный – с подкожным введением аллергена 2 - 3 раза в день, «молниеносный» (rush) метод – вся терапевтическая доза аллергена вводится в 3 дня подкожно в равных дозах через 3 часа с адреналином, наконец, «шок»-метод – курсовая доза аллергена вводится в течение суток подкожно через 2 часа (равные дозы с адреналином). Рекомендовано применение последних двух методов только в условиях стационара.

*Однако наиболее безопасно проведение СИТ по классической схеме (табл. 17).*

Для уменьшения антигенной нагрузки на период СИТ рекомендуются мероприятия, направленные на элиминацию аллергена (очистка воздуха), исключение неспецифических раздражителей

*Классическая схема гипосенсибилизации  
пыльцевым аллергеном*

№ инъекции	К-во единиц PNU в 1 мл	Ранее применявшееся обозначение TN (общ. Азота) в 1 мл	Приблизительный интервал между инъекциями
1	2	3	4
1	0,1	0,000025	Ежедневно или через день
2	0,2	0,00005	
3	0,4	0,0001	
4	0,8	0,0002	
5	1,6	0,0004	
6	3,2	0,0008	
7	6,3	0,0016	
8	12,5	0,0031	
9	25	0,00625	
10	50	0,0125	
11	78	0,020	
12	100	0,025	
13	156	0,040	
14	200	0,050	
15	256	0,065	
16	312	0,080	
17	410	0,10	
18	512	0,13	
19	640	0,16	
20	800	0,2	
21	1000	0,25	
22	1270	0,32	
23	1580	0,4	
24	1980	0,5	
25	2480	0,62	3 - 7 дней
26	3100	0,775	
27	3870	0,97	
28	4300	0,1075	
29	4780	0,12	
30	5310	0,13275	
31	5900	0,1475	
32	6560	0,164	
33	7290	0,182	
34	8100	0,2025	
35	9000	0,225	
36	10000	0,25	

(курение активное и пассивное, раздражающие запахи и т. п.), исключение из рациона аллергоопасных пищевых продуктов.

СИТ можно сочетать с базисной и симптоматической терапией аллергических заболеваний (антигистамины, кромогликат, недокромил, ингаляционные ГКС,  $\beta$ -2 агонисты, холинолитики, метилксантины).

*Указанные варианты ускоренной СИТ должны осуществляться только высококвалифицированными врачами-аллергологами в условиях стационара, ибо «риск» возникновения реакций анафилактического типа на введение лечебной формы аллергена в этих случаях выше, чем при проведении СИТ по классической схеме.*

## УСКОРЕННЫЙ МЕТОД СИТ

Поллиноз является классическим примером аллергического заболевания, в основе которого лежит реакция антиген-антитело немедленного типа. В последние годы наряду с общим ростом заболеваемости аллергическими болезнями отмечается рост заболеваемости поллинозом. За последнее десятилетие все чаще наблюдаются тяжелые клинические проявления поллиноза в виде стероидозависимой бронхиальной астмы, поражения нервной и мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы вплоть до развития пыльцевого аллергического миокардита. Изучение методов лечения поллиноза – важная задача современной клинической аллергологии. Успехи, достигнутые в лечении и профилактике поллиноза, прежде всего, связаны с широким внедрением в практику СИТ, позволяющей ослабить клинические проявления поллиноза и снизить вероятность перехода его в более тяжелые формы, в частности, в бронхиальную астму. Методы СИТ постоянно совершенствуются по пути создания новых форм аллергенов и методов их введения. Основным в практической аллергологии остается классический метод СИТ. Курс лечения классическим методом составляет 35 - 55 инъекций водно-солевых аллергенов и длится 5-6 месяцев. Длительность лечения, большое число инъекций и нагрузка на медицинский персонал аллергологических кабинетов является недостатком этого метода СИТ.

Для уменьшения числа инъекций аллергенов и времени лечения предложен ускоренный метод СИТ водно-солевыми аллергенами в условиях аллергологического стационара.

Показания к проведению специфической иммунотерапии – наличие в анамнезе проявлений поллиноза и положительных кожных (прик- или скарификационных) тестов с аллергенами из пыльцы растений.

Противопоказания для проведения специфической иммунотерапии:

1. Декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания.
2. Декомпенсированные заболевания печени и почек.
3. Декомпенсированные заболевания крови.
4. Беременность, период лактации.
5. Туберкулезный процесс любой локации в период обострения.
6. Острая стадия ревматизма.
7. Декомпенсированный сахарный диабет.
8. Психические заболевания.
9. Острые интеркуррентные инфекции (ангина, грипп и т. п.).

**Ускоренный метод СИТ водно-солевыми аллергенами (по Ю. А. Порошиной).** Ускоренный метод СИТ водно-солевыми аллергенами проводится в аллергологическом стационаре (табл. 18).

До проведения СИТ выявляется спектр сенсибилизации.

Аллергологическая диагностика включает:

1. Аллергологический анамнез.
2. Кожное тестирование набором небактериальных аллергенов.
3. Внутрикожное алергометрическое титрование для выявления степени сенсибилизации и выбора начальной дозы аллергена.
4. При необходимости (отрицательные кожные тесты при имеющемся анамнезе или положительные кожные тесты при отсутствии указаний на сезонные проявления) проводятся провокационные назальные или конъюнктивальные тесты.
5. Контролем отрицательной реакции является реакция на тест-контрольную жидкость, контролем положительной реакции – на 0,01%-ный раствор гистамина.

Больные получают инъекции аллергенов 2 - 3 раза в день с интервалом 2 часа. Инъекцию делают в нижнюю треть плеча по латеральной поверхности. Смесь аллергенов для инъекции гото-

Примерная схема ускоренной специфической  
иммунотерапии водно-солевыми аллергенами

День лечения	№ инъекции	Разведение аллергена	Доза в мл	PNU в дозе
1	1	$10^{-6}$	0,2	0,002
	2		0,4	0,004
	3		0,8	0,008
2	4	$10^{-5}$	0,2	0,02
	5		0,4	0,04
	6		0,8	0,08
3	7	$10^{-4}$	0,2	0,2
	8		0,4	0,4
	9		0,8	0,8
4	10	$10^{-3}$	0,2	2
	11		0,4	4
	12		0,8	8
5	13	$10^{-2}$	0,2	20
	14		0,3	30
	15		0,4	40
6	16	$10^{-2}$	0,5	50
	17		0,6	60
	18		0,7	70
7	19	$10^{-2}$	0,8	80
	20		0,9	90
	21	$10^{-1}$	0,1	100
8	22	$10^{-1}$	0,2	200
	23		0,3	300
	24		0,4	400
9	25	$10^{-1}$	0,5	500
	26		0,6	600
	27		0,7	700
10	28	$10^{-1}$	0,8	800
	29		0,9	900
	30		1,0	1000
Всего:				5967 PNU

вят с учетом спектра сенсibilизации. СИГ ускоренным методом проводится на фоне приема антигистаминных препаратов.

При проведении СИТ ускоренным методом рекомендует-ся исследовать клинический анализ крови и мочи 1 раз в 5 дней, после окончания курса СИТ — исследование биохимического анализа крови, контрольная ЭКГ.

Курс лечения от 10 до 15 дней. После выписки из стационара назначают поддерживающие дозы аллергена 1 раз в две недели. В качестве поддерживающей выбирают максимальную переносимую дозу аллергена. Лечение заканчивают за 1 - 2 недели до начала пыления аллергенных растений.

**Осложнения в процессе специфической иммунотерапии ускоренным методом водно-солевыми аллергенами.** В процессе СИТ ускоренным методом возможны осложнения в виде местных реакций: гиперемия в месте инъекции, отечность, зуд кожи. При возникновении местных реакций необходимо приложить лед (по 10 - 15 минут с перерывами 10 минут), назначить антигистаминные препараты (тавегил или супрастин, фенкарол, диазолин по 1 таблетке 2 раза в день). В некоторых случаях уменьшают количество инъекций до 1 - 2 в день.

Фирма SEVAC рекомендует при проведении лечения пыльцевыми аллергенами, изготовленными этой фирмой, осуществлять СИТ по следующей схеме:

Путем внутрикожных инъекций: вначале вводят 0,05 мл из первого разведения. Дозу выбирают индивидуально в зависимости от реакции больного. Если не наступит облегчение, то следует попытаться повысить дозу. Продолжать вводить аллерген начинают с той дозы, после которой наступило отчетливое улучшение.

В одно место вводят максимально 0,2 мл, иначе говоря, большее по объему количество делят, производя несколько уколов. Разведение II (табл. 19) в количестве 100 PNU вводят после предшествующих инъекций 10 PNU и только в том случае, если после предшествующей инъекции не наступило облегчение и не было ни конституциональной, ни общей реакции.

*В том случае, если после инъекции наступило ухудшение признаков или даже возникла одышка или появилась крапивница, реакцию можно купировать инъекцией антигистаминного препарата. Следующую дозу в таком случае уменьшают, а за час до инъекции в дальнейшем вводят больному антигистаминное средство.*

I разведение 10 PNU в количестве	0,05 мл
	0,10 мл
	0,20 мл
	0,30 мл
	0,40 мл
	0,60 мл
II разведение 100 PNU в количестве	0,05 мл
	0,05 мл
	0,05 мл
	0,10 мл
	0,10 мл
	0,10 мл

Инъекции аллергена в зависимости от обстоятельств делают обычно с интервалами в 2 или 5 дней, руководствуясь точными инструкциями аллергологического отделения.

Гипосенсибилизация в летнее время оказывается успешной при выборе правильной дозы. Проводят ее обычно в том случае, если была просрочена досезонная терапия.

В отличие от классического метода терапии, включающего длительный курс подкожных инъекций аллергенов, чаще в детской практике используют оральный способ введения аллергена в организм больного (97, 104, 111). Среди так называемых местных или локальных вариантов СИТ выделяют пероральный, который предусматривает немедленное проглатывание специально приготовленного аллергена (в каплях, капсулах, таблетках). Большинство работ по изучению этого метода СИТ свидетельствует о его невысокой эффективности, однако в педиатрической практике этот вариант СИТ применяется достаточно часто. Достоинством пероральной СИТ является хорошая переносимость больными лечебных доз препаратов и низкий риск наведения реакций анафилактического типа.

Каких-либо побочных эффектов не отмечено и при назальном \*, и при сублингвальном варианте (86) СИТ. При этом способе введения аллергена в организм больного препарат удерживается сублингвально в течение 1 - 2 минут, и затем проглатывается. Возможен вариант удерживания таблетированной

\* Andri L., et.al. Local nasal immunotherapy for birch allergen rhinitis with extract in powder form. Clin Exp Allergy, 1995, Nov; 25 (11): 1092-9.

формы лечебного аллергена с последующим удалением таблетки. При сравнении двух видов указанного лечения наиболее эффективным оказался первый вариант. Побочных эффектов не отмечено.

При респираторно-аллергической патологии возможно применение локальной СИТ – назального варианта (48,80). При этом водная или порошкообразная форма аллергена вводится в нос с помощью специального устройства или пипетки. Риск получения обострения незначителен, однако в ряде работ указано на обострение симптомов аллергического ринита.

Существует также бронхиальный способ введения аллергена, при котором препарат в жидкой или порошкообразной форме доставляется в бронхи с помощью специального ингалятора. Однако вероятность бронхоспазма на введение аллергена весьма высока и этот метод не получил распространения.

В зависимости от вида сенсибилизирующих факторов (пыльца растений, домашняя пыль, инсектные аллергены и др.) выбирают период проведения специфического лечения и в зависимости от периода различают предсезонную СИТ (пыльцевая, инсектная сенсибилизация), сезонную и круглогодичную (аллергия к домашней пыли).

В нашей стране перечень показаний для проведения СИТ определен «Положением об аллергологическом кабинете и аллергологическом стационаре» (40).

Среди коммерческих лечебных аллергенов ведущее место занимают химически модифицированные аллергены – аллергоиды. Процесс химической модификации аллергенов с использованием формальдегида или глутаральдегида позволяет уменьшить их аллергенность при сохранении иммуногенности, что существенно снижает риск побочных реакций и позволяет использовать значительно более высокие дозы аллергена, что, как известно, определяет высокий терапевтический эффект. К таким аллергенам относятся, например, ряд отечественных форм аллергоидов и применяемые за рубежом препараты Пуретал (NAL Allergen Lab, Голландия), Аллерговит (Bracco, Италия или Allergopharma, Германия).

Отечественный пыльцевой аллергоид тимофеевки представляет собой диализованный водно-солевой экстракт из пыльцы тимофеевки, обработанный формальдегидом без консерванта.



Препарат выпускают во флаконах по 5 мл с содержанием белкового азота  $10000 \pm 2000$  PNU/мл, остаточного формальдегида не более 0,014%. Он представляет собой прозрачную жидкость соломенно-желтого цвета.

Биологические и иммунобиологические свойства препарата достаточно хорошо изучены (16).

Основное действующее начало препарата — протеино-полисахаридный комплекс, экстрагированный из обезжиренной пыльцы тимофеевки и подвергнутый мягкой обработке формальдегидом. Такое воздействие приводит к укрупнению белковой молекулы аллергоида и блокированию части аллергенных детерминант, в результате чего препарат обладает сниженной аллергенностью, но сохраняет способность вызывать высокий терапевтический эффект у пациентов, чувствительных к пыльце тимофеевки. Это дает возможность введения больному за более короткий срок более высокой максимально переносимой дозы аллергоида и значительно увеличить суммарную дозу аллергоида, полученную больным с курсом возрастающих и поддерживающих доз, чем в условиях иммунотерапии аллергеном.

**Назначение.**

Аллергоид из пыльцы тимофеевки применяют для специфической иммунотерапии. Показаниями для лечения являются клинические проявления заболевания, анамнез, данные кожного тестирования со специфическим аллергеном.

**Способ применения и дозировка.**

Перед введением аллергоида следует ознакомиться с инструкцией по применению препарата, проверить название аллергоида, срок годности его и жидкости для разведения, убедиться в целостности флаконов и герметичности их упаковки, а также в отсутствии мутности, осадка, инородных частиц.

Обработку инструментария осуществлять в соответствии с приказом МЗ СССР №340 от 08.04.77.

При проведении специфической иммунотерапии инъекции аллергоида делают подкожно. Другие пути введения аллергоида в лечебных целях могут быть использованы только на основании Методических указаний, подтвержденных МЗ СССР. За приготовление разведений аллергоида в условиях асептики для специфической терапии и использование разведений ответственность несет врач-аллерголог (инструкция НПО «Ал-

лерген», г. Ставрополь) (табл. 20).

А) Определение начальной дозы осуществляется методом алергометрического титрования (методическое письмо МЗ СССР «Применение аллергенов неинфекционного происхождения», А. Д. Адо, С. М. Титова, Ю. А. Порошина, М., 1969 г.).

Б) В регионах с высокой чувствительностью больных лечение начинают по усмотрению врача, с разведения 1:100000 или 1:1000000.

**Таблица 20**

*Примерная схема предсезонной специфической гипосенсибилизации (А,Б) аллергоидом*

Разведение аллергоида	Р в 1 мл	Доза (мл)	Примечание
1	2	3	4
1:10000	1,0 0,3 0,7	0,1	<p>Инъекции делают подкожно в область нижней трети плеча. Первые инъекции 1:10000, 1:1000 делают ежедневно или через сутки. Последующие инъекции 1:100, 1:10 с интервалом 3 суток. Если больной хорошо переносит инъекции аллергоида в дозе 0,9 мл разведения 1:10, следует продолжить инъекции неразведённым аллергоидом (10000 PNU) в дозах 0,1 мл; 0,2 мл; 0,3 мл; 0,4 мл и т.д. до 1 мл с интервалом в 7 суток. После каждой инъекции аллергоида больного наблюдают в кабинете 40 - 60 минут. В течение этого времени врач отмечает реакцию кожи на месте введения аллергоида и общее состояние больного.</p> <p>При появлении в течении 24 часов общих реакций организма или гиперергической реакции на месте введения препарата больной должен срочно обратиться к врачу-аллергологу.</p> <p>Противопоказанием для увеличения дозы является местная реакция в виде инфильтрата размером более 25 мм, общая реакция организма, обострение основного заболевания. В этих случаях дозу уменьшают, а интервалы между инъекциями удлиняют, пока установится хорошая переносимость. Инъекции аллергоида из пыльцы тимopheевки следует прекращать за 1 - 2 недели до начала цветения.</p>
1:1000	10 0,3 0,7	0,1	
1:100	100 0,3 0,5 0,7	0,1	
1:10	1000 0,3 0,5 0,7 0,9	0,1	
Цельный	10000	0,1 0,2 0,3 0,4 0,5 0,6 0,7 0,8 0,9 1,0	

### Реакция на введение.

В ряде случаев у высокочувствительных пациентов при специфической гипосенсибилизации аллергоидом могут появляться местные (гиперемия, отек на месте введения) и общие (крапивница, удушье, обострение основного заболевания, анафилактический шок) реакции. Для их предупреждения после каждой инъекции аллергоида больной наблюдается в кабинете в течение 40 - 60 минут. В это время врач должен отметить реакцию кожи на месте введения аллергоида и общее состояние больного. Об отдаленных реакциях врача информирует больной, которому также в таких случаях следует срочно обратиться к врачу-аллергологу.

На случай появления у особо чувствительных больных аллергической реакции в кабинете, где проводится специфическая гипосенсибилизация больных, должны находиться фармакологические препараты и инструментарий для оказания неотложной помощи.

***Специфическая иммунотерапия аллергии к яду Hymenoptera.*** Первые попытки иммунотерапии ядом пчелы осуществлены R. L. Wenson, H. Semenov в 1930 году. Однако в последующие 50 лет после первого опыта, как указывают U. Muller, H. Mosbech (113), иммунотерапия аллергических состояний при укусах пчел и ос осуществлялась экстрактами тел этих насекомых. Это обстоятельство было обусловлено с одной стороны желанием снизить степень риска анафилактических реакций у больных введением менее токсичного и более слабого аллергена в организм больного, с другой — несовершенностью имеющихся в распоряжении врачей лечебной формы аллергена из яда Hymenoptera (АЯН).

Интерес к результатам иммунотерапии АЯН достаточно высок, ибо этот метод лечения является единственным методом не только терапии уже сформировавшихся аллергопатологий, но (при наличии данных анамнеза о его гиперреактивности больного к ужалению перепончатокрылыми) и профилактики тяжелых аллергических реакций на АЯН (44, 64, 65, 68, 69, 70, 129, 133, 135).

Рабочая группа по инсектной аллергии в рамках ЕААСІ периодически осуществляет анализ результатов, представлен-

ных в научных публикациях, по итогам применения СИТ с использованием АЯН. Первая аналитическая статья появилась в 1987 году. В последнее десятилетие также накоплен опыт и представлен анализ современных данных по результатам проведения СИТ с использованием АЯН. Указанные данные обобщены U. Muller, H. Mosbech (113). В частности, авторы приводят данные Hunt K. J. et al и U. Muller, указывающие на низкую эффективность терапии аллергеном из тел Hymenoptera. Предпочтение при проведении СИТ в данных случаях авторы отдают лечебным формам аллергена из яда пчел и ос (АЯН).

Однако эффект специфической терапии во многом определяется как качеством используемого препарата, так и тщательностью отбора пациентов.

*Диагностика аллергии к АЯН* основывается на данных анамнеза, подтверждающего наличие аллергических реакций при ужалении, и на доказательстве IgE-опосредованности аллергии с помощью кожных результатов кожного тестирования и на выявлении в сыворотке крови IgE-антител к яду насекомого. *Важно осуществлять тестирование со специфическим аллергеном у больного не ранее, чем через месяц после исчезновения у него аллергического ответа на ужаление насекомого.* Следует дифференцированно подходить к назначению СИТ больным, выделяя лиц без проявлений анафилактических реакций на ужаление и пациентов с чрезвычайно высокой чувствительностью к яду насекомого, у которых ужаление сопровождалось анафилактическим шоком. Последние требуют в высшей степени осторожности при тестировании с АЯН «in vivo». Предпочтение следует в этих случаях отдавать тестам «in vitro», в частности, определению ядоспецифических IgE-антител в сыворотках крови указанных пациентов, используя при этом тесты ИФА, базофильный тест и др.

Выявление в сыворотке крови ядоспецифических IgE-антител является наиболее распространенным методом «in vitro»-диагностики.

При выявлении у больного аллергии к АЯН рекомендованы некоторые мероприятия, позволяющие больному избежать риск анафилактического шока при повторном ужалении пчелой или осой: в летние месяцы быть внимательными к появлению насекомых, иметь быстродействующие инсектициды в

аэрозоле, постоянно иметь при себе набор экстренной помощи при укусах (либо «анакит», либо комплект, состоящий из шприца, адреналина, димедрола, преднизолона) и др. Вместе с тем больному назначается СИТ АЯН, являющаяся методом патогенетической терапии, позволяющим снизить гиперчувствительность организма к яду пчелы или осы.

*Иммунотерапия проводится* аллергеном из яда пчел или ос, активность которых тестируется по белку.

*Выбор терапевтической дозы АЯН для СИТ осуществляется на основе алергометрического титрования, позволяющего выявить индивидуальную чувствительность пациента к данному аллергену.*

Титрование проводится под наблюдением врача (лучше в условиях стационара) путем внутрикожного (возможно также прик-тестирование) введения АЯН. Начальная доза составляет  $10^{-3}$  г/л (=1 мкг/мл (113) и  $10^{-4}$  г/л (=0,1 мкг/мл) – в работах других авторов (89,92). При постановке прик-тестов возможен диапазон от  $10^{-1}$  г/л (100 мкг/мл) до  $10^{-4}$  г/л. Для измерения уровней специфических IgE-антител используют радиоаллергосорбентный тест (RAST) или иммуноферментный анализ (ELISA). Более 90% лиц, в историях болезни которых имеются отметки об аллергических реакциях на ужаление, имеют позитивную кожную реакцию и в сыворотках 70 - 90% пациентов обнаруживаются IgE-антитела (113). В то же время у 10 - 20% лиц с негативным анамнезом могут быть при тестировании получены позитивные результаты. Эти лица, как показывают результаты последующих наблюдений, являются группой высокого риска к аллергии на ужаление, в сравнении с теми лицами, у которых не выявлено позитивных тестов. Более чувствительными являются такие тесты как дегрануляции базофилов, однако они не являются рутинными клиническими тестами, и вводятся в обследование больного при невозможности проведения тестов «in vivo». У ряда лиц отмечается высокое содержание IgG-специфических антител к яду пчел. Обычно это является свидетельством многих контактов с насекомыми (пчеловоды) и не является показателем для отбора больного к проведению СИТ.

Проведение больному провокационных тестов чрезвычайно опасно и осуществляется только в тех случаях, когда ужаление

ние пчелы не сопровождается анафилактическим шоком или другими ответными опасными для жизни реакциями (98).

Следует отметить, что у пациентов с аллергией на яд осы, пчелы с каждым последующим ужалением отмечается тенденция к росту интенсивности аллергической реакции, гиперчувствительности к АЯН. В связи с этим провокационные тесты не рекомендованы пациентам с высокой степенью чувствительности к АЯН.

*СИТ не рекомендуется при ответной реакции пациента на ужаление в виде васкулитов, нефроза, лихорадки.*

Основная суммарная терапевтическая доза составляет 100 мкг белка АЯН (113). Показанием для проведения специфической иммунотерапии являются перенесенные общие аллергические реакции любой степени тяжести при наличии позитивных кожных проб.

В связи с тем, что данные относительно эффективности СИТ экстрактами из тела пчел (АТН) весьма противоречивы, а опыт применения указанных препаратов достаточно велик, в данном разделе представляем рекомендации А. В. Артомасовой 1970 - 1999 (44) по использованию этих препаратов для СИТ, основанные на позитивных результатах ее собственного опыта по применению указанного лечебного аллергена. Аллергометрическое титрование проводят, начиная с дозы 0,000001 PNU/мл АТН. При оценке внутрикожной реакции учитывают ее характер (немедленный, замедленный тип), а также общую реакцию, проявляющуюся некоторыми симптомами перенесенной больным реакции на ужаление. Автор полагает, что при наличии в анамнезе данных о неадекватной реакции больного на ужаление осы или пчелы, но при отрицательном результате внутрикожного тестирования с концентрацией аллергена 1000 PNU/мл (1 мкг/мл яда) и при отсутствии симптомов общей реакции, возможно предположить отсутствие в настоящее время у данного больного аллергии к ужалению. Однако в этих случаях имеется необходимость периодического обследования больного после каждого последующего ужаления, которое может индуцировать состояние сенсibilизации к яду пчелы или осы.

При соблюдении всех условий диагностического тестирования корреляция результатов РАСТ с прямыми кожными аллергическими тестами отмечается в 91% случаев среди больных с

аллергией к Hymenoptera. Иногда с целью большей безопасности осуществления последующего аллергометрического титрования рекомендуют предварительное определение у больного величины кортизолрезистентной фракции лимфоцитов в крови, что позволяет оценить степень его гиперчувствительности. Однако следует отметить, что широкого распространения в аллергодиагностике указанных состояний метод определения кортизолрезистентности лимфоцитов не получил. Лечение АЯН и АТН проводят предсезонно курсами в основном с декабря по май. Принцип СИТ АТН такой же, как и при лечении пыльцевыми аллергенами. Инъекции назначают 2 раза в неделю. При хорошей переносимости препарата лечение заканчивают на дозе 1000 PNU. После окончания основного курса назначают инъекции поддерживающих доз аллергена один раз в 3 недели. Оптимальной поддерживающей дозой, которую больные получают, обычно бывает 0,5 мл аллергена в разведении  $10^{-1}$ .

В то же время, как было указано ранее в разделе «Инсектная аллергия», *эффективность лечения аллергеном из яда пчелы значительно выше, чем СИТ аллергеном, изготовленным из целого тела насекомого*. Коммерческий аллерген из яда пчел и ос фирмы «Фармация» изготовлен из диализированного яда. Цель лечения - достижение протективного эффекта. В настоящее время отдается предпочтение лечебным препаратам из яда пчел, адсорбированного на гидроокиси алюминия. Двойным – слепым методом показано, что яд пчелы в соединении с метоксиполитиленгликолем (m PEG-BV) был чрезвычайно толерогенным препаратом, индуцирующим IgG-ответ к нативному яду пчелы. Однако после укуса пациентов, которые получали иммунотерапию m PEG-BV, более часто развивались системные реакции, чем у лиц, леченных нативным аллергеном из яда пчелы. По другим химически модифицированным АЯН отсутствуют достоверные сведения о результатах терапии. Наряду с использованием классической схемы терапии, предполагающей длительный период лечения с постепенным наращиванием доз АЯН, существуют ускоренные (короткие) (135) и ультракороткие (133) курсы специфической терапии. Однако, как показывает опыт ряда исследователей (64, 65), наиболее высокий толерогенный эффект получен при длительных курсах терапии.

В процессе СИТ наблюдаются побочные эффекты. Наибо-

лее часто отмечаются увеличенные местные реакции в диапазоне доз от 10 до 50 мкг и только редко на дозе 1 мкг. Системные реакции отмечаются у 5 - 40% больных. Побочные эффекты чаще могут быть получены при коротких курсах терапии (113).

Продолжительность СИТ АЯН рекомендуется в течение 3 - 5 лет. В случаях, если СИТ прервана через 1 - 2 года, имеется высокая степень риска аллергических реакций при повторных укусах насекомых. Если кожные реакции отрицательны и специфический IgE не выявляется, то лечение может быть завершено.

В институте иммунологии МЗ РФ разработан препарат АЯН, который апробирован при лечении больных с гиперчувствительностью к яду пчел (Н. И. Ильина, С. М. Титова, Ю. А. Порошина и др.).

Аллерген из яда пчел медоносных (*Allergenium ex venom Apis mellifera*) представляет собой раствор белка и белковых компонентов из пчелиного яда.

Аллерген из яда пчел предназначен для специфической диагностики и специфической иммунотерапии больных с аллергическими реакциями на ужаление пчелами (табл. 21).

Перед началом СИТ осуществляют специфическую диагностику, определяя индивидуальную чувствительность пациента к АЯН. Выбор дозы основывается на данных тестов «in vitro» и реже — при внутрикожном тестировании у больного (44, 91).

**Таблица 21**

*Оценка аллергических проб, проведенных внутрикожным тестированием при специфической диагностике аллергии к АЯН*

Реакция	Условное обозначение	Размер реакции
Отрицательная	—	Отсутствие волдыря, гиперемия или вид кожи не отличается от контроля
Положительная	+	Волдырь 4 - 8 мм, гиперемия
Положительная	++	Волдырь 9 - 15 мм, гиперемия
Положительная	+++	Волдырь 16 - 20 мм с псевдоподиями, гиперемия
Положительная	++++	Волдырь более 20 мм с псевдоподиями, лимфангоитом, дополнительными волдырями по периферии и яркой гиперемией



При СИТ аллергеном из яда пчел в условиях аллергологических стационаров используют следующую схему (табл. 22).

**Таблица 22**

*Примерная схема специфической иммунотерапии (основной курс) аллергеном из яда пчел (по Н. И. Ильиной, Ю. А. Порошиной и соавторам, 1997)*

Неделя	Дни	Концентрация аллергена в мкг/мл	Доза, мл	Примечание
1	2	3	4	5
1	1	0,0001	0,1	Доза в объёме 0,8 и 1,0 мл может быть разделена на две инъекции и сделана по 0,4 или 0,5 подкожно в обе руки
	3	0,0001	0,2	
	5	0,0001	0,4	
2	8	0,0001	0,8	
	10	0,001	0,1	
	12	0,001	0,2	
3	15	0,001	0,4	
	17	0,001	0,8	
	19	0,01	0,1	
4	21	0,01	0,2	
	23	0,01	0,4	
	25	0,01	0,8	
5	28	0,1	0,1	
	32	0,1	0,2	
6	35	0,1	0,4	
	39	0,1	0,8	
7	42	1,0	0,1	
	46	1,0	0,2	
	49	1,0	0,4	
8	53	10,0	0,8	
	56	10,0	0,1	
9	60	10,0	0,2	
	63	10,0	0,4	
10	67	10,0	0,6	
	70	10,0	0,8	
11	74	100,0	0,1	
12	81	100,0	0,2	
13	88	100,0	0,4	
14	95	100,0	0,6	
15	102	100,0	0,8	
16	109	100,0	1,0	
Курсовая доза		332,666 мкг белка яда	12,7 мл	

Примерная схема (табл. 23) ускоренной специфической иммунотерапии (СИТ) аллергеном из яда пчел состоит из 24 подкожных инъекций (по 3 инъекции в день, в течение 8 дней, с регистрацией в дневнике больных) (табл. 24).

**Таблица 23**

*Примерная схема ускоренной специфической иммунотерапии (СИТ) аллергеном из яда пчел в условиях аллергологического отделения (по Ю. А. Порошиной и соавторам)*

День	Концентрация аллергена в мкг/мл	Доза, мл	Местная реакция	Общая реакция	Примечания
1	0,0001	0,2 0,4 0,8			СИТ состоит из 24 подкожных инъекций (по 3 инъекции в день, в течение 8 дней, с регистрацией в дневнике больных)
2	0,001	0,2 0,4 0,8			
3	0,01	0,2 0,4 0,8			Доза 0,8 мл и 0,1 мл может быть разделена на две и сделана в обе руки
4	0,1	0,2 0,4 0,8			
5	1,0	0,2 0,4 0,8			
6	10,0	0,2 0,4 0,6			
7	10,0 100,0	0,8 0,2 0,4			
8	100,0	0,6 0,8 1,0			
Курсовая доза	321,555 мкг белка яда	12,0 мл			

Название и адрес лечебного учреждения

**ДНЕВНИК\***  
специфической иммунотерапии

Ф.И.О. больного \_\_\_\_\_ Пол \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_\_

Диагноз \_\_\_\_\_

Наименование аллергена (контр. № ЛБК, серия) \_\_\_\_\_

Дата начала лечения \_\_\_\_\_

Способ введения аллергена \_\_\_\_\_

№ инъекции	Дата введения	Разведение аллергена	Доза, мл	Концентрация, мкг/мл	Местная реакция	Общая реакция	Подпись
1							
2							
3							
4							
и т.д.							
Курсовая доза							

Подпись врача-аллерголога

\*) Автор Ю А Порошина, С Швец

Для лучшего эффекта СИТ необходим широкий спектр аллергенов как диагностических, так и лечебных форм.

Недостатки СИТ:

- длительность курса терапии (3 - 4 месяца);
- риск получения реакций анафилактического типа;
- многократность инъекций специфического аллергена (до 54 инъекций основного курса и поддерживающие дозы в течение года и более).

### *Оценка клинической эффективности СИТ*

Результат	Клинические признаки	Баллы
Отличный	Исчезли все проявления заболевания (приступы удушья, ринорея, кашель). Бронхолитическими и антигистаминными препаратами больной не пользуется. Больничных листов по бронхиальной астме не имел.	4
Хороший	Проявления болезни стали редкими, лёгкими, выраженных приступов удушья не наблюдается. Все симптомы легко купировались малыми дозами бронхолитиков. Больничных листов по бронхиальной астме не было.	3
Удовлетворительный	Симптомы заболевания остались, снизилось число дней нетрудоспособности, количество потребляемых лекарств снизилось вдвое.	2 - 1
Неудовлетворительный	Никакого улучшения не наступило	-

### **РИСК ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ СИТ**

Ретроспективный анализ результатов разных исследователей, применяющих СИТ, показывает, что эффективность аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме достигает более 75%. *При целенаправленном отборе больных для СИТ, при наличии высокой квалификации специалиста-аллерголога, при строгом учете индивидуальной чувствительности пациента, при правильном введении лечебных доз аллергена риск побочных эффектов СИТ незначителен.* Однако врач-аллерголог должен быть информирован о том, что несмотря на высокий результат в конце и после проведенного курса терапии, в про-

цессе проведения лечения и введения в организм лечебных доз специфического аллергена возможны нежелательные эффекты, наличие которых существенно ограничивает возможности широкого внедрения СИТ. Наиболее опасным осложнением является развитие анафилактических реакций (13,69,73). Риск таких реакций наиболее вероятен в период проведения основного курса инъекций терапевтических доз аллергена больным с высокой степенью гиперчувствительности к специфическому аллергену. В редких случаях остается вероятность таких реакций и в период введения так называемых «поддерживающих» доз лечебной формы аллергена.

По характеру проявления осложнения при проведении СИТ могут быть местные и общие побочные реакции. Общие реакции могут быть конституциональными и системными.

Конституциональная реакция может проявляться анафилактическим шоком, системные реакции проявляются через 10 - 30 минут после инъекции лечебной дозы аллергена и выражаются симптомами разной степени тяжести: умеренно выраженных кашля, чихания, головной боли, крапивницы, синдромной реакции со стороны шоковых органов (приступа бронхиальной астмы и др.). Местные побочные реакции выражаются на месте инъекции аллергена отеком с явлениями зуда, гиперемии. Несмотря на то, что местные реакции в большинстве случаев опасности для пациента не представляют, в то же время следует обратить внимание на то, что, как было указано выше, в случае чрезвычайно выраженных местных проявлений реакции, необходимо проследить ее развитие и предотвратить переход в реакцию системного типа. Реакция анафилактического типа может развиваться в течение 10 - 40 минут после очередной инъекции. В этих случаях необходимо провести больному противоанафилактические процедуры, оказать неотложную помощь.

Неотложная помощь при побочных реакциях (10):

- наложить жгут выше места инъекции (через 15 минут жгут ослабить);
- ввести в место введения аллергена 0,2 мл адреналина в разведении 1:1000 (0,01 мл/кг веса для детей);
- дать пациенту двойную дозу антигистаминного препарата;
- можно ввести под кожу другой руки 0,3 мл адреналина в разведении 1:1000 (0,01 мл/кг для детей);

- в случае проявлений анафилактического шока начинают в/в введение солевых растворов; пациент должен лежать горизонтально, так, чтобы его голова находилась ниже ног. Адреналин в разведении 1:100000 вводят медленно (5 - 10 мкг/мин). Следят за АД, общим состоянием.

При наличии бронхоспазма используют раствор эуфиллина или теофиллина.

Больным, перенесшим тяжелые реакции, следует оставаться под наблюдением в стационаре в течение 24 часов после нормализации состояния.

После любой генерализованной реакции новая доза аллергена должна быть снижена до  $1/3$  -  $1/4$  предшествующей дозы, а последующее увеличение дозы должно идти с интервалом 0,03 - 0,05 мл.

***Возможные ошибки при проведении СИТ, повышающие степень риска побочных эффектов СИТ:***

***1 - недооценка индивидуальной гиперчувствительности пациента к специфическому аллергену, результатов предварительного Прик-тестирования аллергена и, как следствие, передозировка лечебной формы аллергена.***

***2 - неправильное введение аллергена, попадание аллергена в кровеносный сосуд.***

***3 - необоснованное ускорение курса СИТ и др., неоправданное повышение лечебных доз.***

***4 - при назначении СИТ не принимаются во внимание противопоказания к назначению СИТ.***

***5 - введение больному не стандартизированных аллергенов.***

***6 - отсутствие у врача опыта выявления начальных признаков реакций анафилактического типа на введение препарата и проведения противоанафилактических мероприятий.***

## **Механизмы СИТ и клинико-лабораторные критерии эффективности СИТ**

СИТ является методом патогенетической терапии и его действие направлено на патогенетические звенья аллергиче-

ского процесса. Доминирующей теорией иммунологических механизмов СИТ в течение длительного периода оставалась теория «блокирующих» IgG-антител (2, 31, 33). В настоящее время рассматриваются и иные механизмы СИТ, в частности, участие антиидиотипических аутоантител против IgE (a-IgE). Высказывается мнение, что IgE, образующиеся в процессе иммунотерапии, не просто относятся к каким-либо подклассам или специфичны к аллергенам, а имеют антиидиотипическую направленность. Показано, что эти антитела относятся к классу G и могут оказывать как анафилактическое (подобно аллергену связывая две молекулы IgE, и запуская выделение гистамина и других медиаторов), так и блокирующее антиаллергическое действие (33). В связи с указанными механизмами СИТ, предполагающими увеличение специфических IgG-антител в процессе курса терапии, одним из критериев качества лечебных форм препаратов является их способность стимулировать синтез специфических IgG-«блокирующих» антител.

В настоящее время критерии СИТ связывают с показателями воздействия лечебных аллергенов на Т-клетки иммунной системы, которым отводится при аллергопатологиях главная роль в стимуляции синтеза IgE-антител и аллергическом воспалении. В этом случае при наличии эффективного лечения больного можно наблюдать:

- воздействие препарата на клеточную и медиаторную организацию аллергического воспаления и его снижение (13, 83, 113, 131);
- угнетение вызванного специфическим аллергеном пролиферативного ответа лимфоидных клеток периферической крови;
- торможение аллерген-специфической пролиферации Т-клеток;
- спонтанную экспрессию мРНК интерферона-у (ИФН-у), изменение спектра цитокинных маркеров, отражающих внутриклеточные процессы (12, 134).

Как указывают W. Wheeler et al, 1997 (134), инъекции аллергенов сопровождаются изменением иммунных показателей. Во время первого курса может повышаться уровень IgE-антител, а в дальнейшем – постепенное падение его уровней. Однако, несмотря на подъем IgE в 1-й год лечения, пациенты отмечают хороший результат.

Отношение IgE/IgG является критическим параметром,

который может быть показателем успешной терапии. В качестве возможного показателя в случае успешной СИТ отмечается снижение уровня IgE рецепторов на эозинофилах и других клетках-мишенях (82, 83, 84).

Установлено, что в том случае, когда у пациентов на аллерген зарегистрирована поздняя фаза реакции немедленного типа (LPR), лечение будет осуществляться (СИТ) более успешно, чем в тех случаях, когда отмечена только реакция волдырного типа на аллерген. Становится очевидным наличие клеточной инфильтрации в процессе LPR, в которой эозинофилы играют центральную роль мишени аллергической реакции.

В соответствии с современными представлениями, продукция IgE и IgG определяется хелперными Т-лимфоцитами (Th или CD4 + лимфоциты), распознающими антиген и способными дифференцироваться из Th0 в Th-клетки I и II типов. В этом случае Th1-вариант сопровождается образованием соответствующих цитокинов IL2, IFN- $\gamma$ . При СИТ происходит повышение содержания клеток, продуцирующих IL12, усиление экспрессии HLA DR (антигенпредставляющие клетки), появление рецепторов для IL2, переключение Th2-ответа на Th1-ответ, что приводит к продукции IgG «блок»-антител или формированию Т-лимфоцитарной толерантности.

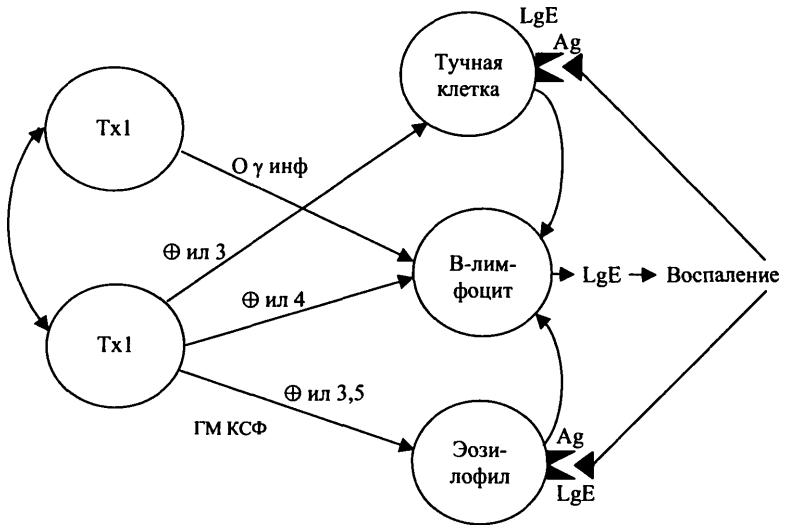
При СИТ угнетаются эффекторное звено аллергического процесса: содержание тучных клеток, эозинофилов и нейтрофилов (клеток воспаления) и, как следствие, снижение уровней медиаторов воспаления. Преимущества метода обусловлены воздействием специфической терапии на все этапы аллергического ответа (52, 82, 83, 101).

В связи с изученными механизмами СИТ можно отметить, что клинический эффект СИТ сопровождается рядом показателей, которые выявляются при соответствующем обследовании больного (табл. 25); происходит нормализация цитокинового профиля, реверсирование Т-клеток от Th2 > Th1 к Th1 > Th2, увеличены показатели «блок»-антител.

*Переключение дифференцировки Т-хелперов с Th2 на Th1. Последние секретируют гамма-интерферон, тормозящий синтез IgE В-лимфоцитами, уменьшение Th2 приводит к снижению продукции воспалительных цитокинов (IL 3,4,5), что сопровождается снижением интенсивности воспаления.*



Схема аллерген-специфической иммунотерапии  
(по Г. Б. Федосееву, 1998)



Условные обозначения к схеме:

ИЛ – интерлейкин,

ГМ КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор,

γ инф – гамма-интерферон,

Ag – антиген,

T<sub>H</sub> – Т-лимфоцит-хелпер.

Клиническое исследование эффективности СИТ при поллинозах оценивается по следующим показателям (табл. 26):

- длительность периода обострения поллиноза;
- интенсивность проявления симптомов заболевания (удушье, кашель, заложенность носа, слезотечение, зуд век и др.);
- потребность больного в медикаментах (антигистаминные местные, антигистаминные системные, Гкс местные и Гкс системные);
- состояние больного до цветения и в период цветения.

**Таблица 26**

*Показатели эффективности СИТ*

Клиническое обследование	Клинико-лабораторное обследование
Полное отсутствие симптомов болезни в период активного пыления растений. Увеличение срока ремиссии заболевания. Снижение риска перехода лёгких форм болезни в тяжёлую. Сохранение трудоспособности. Снижение чувствительности эффекторных тканей к специфическому аллергену.	Нормализация цитокинного профиля, реверсирование аллергенспецифических Т-клеток от Th2 > Th1 к Th1 > Th2. Увеличение показателей специфических IgG-«блок» антител Снижение уровней специфических IgE-антител в сыворотке крови.

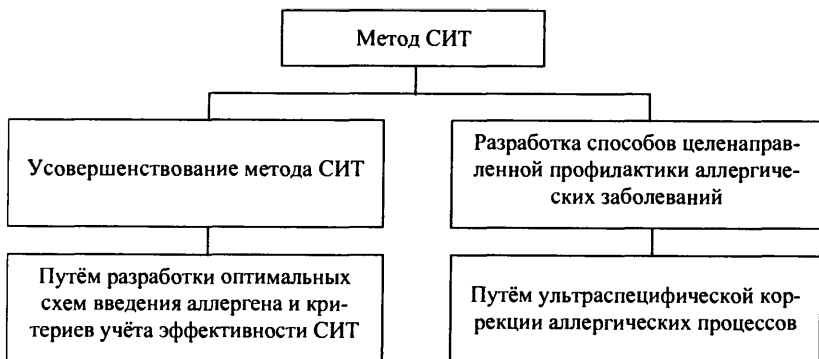
Таким образом, рассматривая различные аспекты применения метода аллерген-специфической иммунотерапии в практической аллергологии, можно отметить, что СИТ – единственный надежный способ противоаллергической защиты. Результаты многочисленных работ по использованию СИТ при лечении пыльцевой, инсектной, «пылевой» аллергии показывают, что можно также сделать следующие выводы:

1. Аллерген-специфическая иммунотерапия направлена на патогенез аллергического заболевания.
2. СИТ – единственный метод противоаллергического лечения атопических заболеваний.
3. Показаниями к назначению СИТ являются:
  - невозможность элиминации этиологически значимого аллергена;
  - четкая доказанность роли аллергена в этиологии болезни;
  - подтверждение IgE-зависимой гиперчувствительности к аллергену;

- наличие фазы ремиссии аллергического заболевания.
4. Противопоказаниями к назначению СИТ являются:
- период обострения аллергического заболевания;
  - наличие необратимых изменений легочной формы ткани (эмфиземы легких и др.);
  - активная фаза хронических инфекционных заболеваний;
  - коллагенозы;
  - злокачественные новообразования;
  - беременность.
5. Терапевтический эффект СИТ проявляется:
- в полном отсутствии (или частичном уменьшении) симптомов аллергического заболевания, увеличении сроков ремиссии болезни, снижении потребности больного в антигистаминных препаратах, сохранении трудоспособности;
  - в снижении чувствительности эффекторных тканей к специфическому аллергену, в нормализации цитокинового профиля, увеличении показателей специфических IgG-«блок»-антител. Перспективы изучения специфической иммунотерапии приведены в табл. 27.

**Таблица 27**

*Перспективы изучения специфической иммунотерапии*



# АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПРЕДАСТМОЙ

---

---

**Р**аннее выявление и активное лечение больных предастмой в целях профилактики бронхиальной астмы является актуальной и важной задачей практического здравоохранения.

Предастма – это состояние, представляющее угрозу возникновения бронхиальной астмы. В классификации бронхиальной астмы, предложенной А. Д. Адо, П. К. Булатовым (1968) впервые выделено состояние предастмы, которое предполагает различные вазомоторные расстройства со стороны слизистой носа, острый или хронический бронхит (инфекционного или атопического генеза) с элементами бронхоспазма, т. е. когда нет еще выраженных приступов удушья. При оценке этого состояния следует принимать во внимание не только фоновые заболевания, способные трансформироваться в бронхиальную астму, но и повышенную реактивность бронхов, которую нужно считать обязательным признаком. Дальнейшее изучение преастиматического состояния позволило выделить предастму как самостоятельный этап в развитии астмы.

Верхние дыхательные пути являются естественным проводником аллергенов из окружающей среды, и именно этот путь играет особую роль в аллергизации организма. Возникшие в полости носа аллергические изменения часто являются начальным моментом сенсibilизации дыхательного тракта и могут служить сигналом формирования астмы. Аллергический ринит сопутствует атопической астме в 62 - 71% случаев, утя-

жая течение бронхиальной астмы. Аллергические риниты делят на сезонные, при которых этиологическим фактором является пыльца растений, и круглогодичные аллергические риниты, вызванные бытовыми и эпидермальными аллергенами, которые часто относят к преастиматическим состояниям. Аллергический риносинусит – это предварительная стадия астматической болезни. Существует взаимосвязь между синуситом и астмой.

К преастиме относятся аллергический трахеит и бронхит, когда больного беспокоит сухой приступообразный кашель, надсадный кашель «Кашлевая болезнь», а также атопические бронхиты с элементами бронхоспазма (астматический бронхит), при этом беспокоит сухой, беспричинный кашель, одышка экспираторного характера, усиливающаяся ночью, периодическое возникновение хрипов в груди. У значительной части этих больных отмечается наследственная отягощенность аллергическими болезнями.

Если у взрослых к факторам преастимы относятся всевозможные вазомоторные изменения со стороны слизистой носа, то у детей к факторам преастимы относится пищевая аллергия с явлениями аллергического диатеза, с последующим риском трансформации ее в бронхиальную астму.

При атопической форме астмы довольно часто наслаивается бронхопультмональная инфекция, в результате чего стираются клинические различия между инфекционно-аллергической и атопической формами. Очаги инфекции носа и носоглотки, а также бронхолегочного аппарата (при которых повреждается слизистая оболочка дыхательного тракта) могут явиться благоприятной почвой для внедрения инфекционных аллергенов, накопления и фиксации в клетках дыхательного тракта аллергических антител.

## **СИТ при аллергическом рините**

Клинические проявления аллергического ринита складываются из классических признаков заболевания: приступообразного чихания, ринореи, сопровождающихся зудом в носу, глотке, ушах, заложенностью носа. Эти симптомы отмечены

у большинства пациентов, страдающих аллергическим ринитом (17).

Длительное наблюдение за больными позволяет определить факторы, способствующие и препятствующие формированию бронхиальной астмы, что позволяет наметить пути профилактики бронхиальной астмы — тяжелого заболевания, нередко инвалидизирующего молодую трудоспособную часть населения. Как правило, больной с аллергическим ринитом в течение многих лет лечится у врачей других специальностей без эффекта и только после безрезультатного лечения направляется к аллергологу. Собственные наблюдения за 114 пациентами с аллергическим ринитом показали, что аллергологический анамнез отягощен у 55% больных, из них у 42% аллергическими заболеваниями страдали их дети. Анализ аллергических заболеваний у родственников выявил, что на долю аллергического ринита приходится 18,4%, бронхиальную астму — 49,2%, астматического бронхита — 6,1%, поллиноза — 10,8%.

Известно, что важным диагностическим критерием является риноскопия. При анализе данных риноскопической картины фиксируется внимание на цвете слизистой оболочки носа, состоянии нижних и средних носовых раковин и наличии полипов. У больных с хроническим аллергическим ринитом атропической природы у большинства отмечается бледность и выраженная синюшность слизистой оболочки носа.

При рентгенологическом исследовании гайморовых пазух у 25,3% больных изменений в гайморовых пазухах не было, у 46,2% имелось пристеночное снижение пневматизации гайморовых пазух, а у 26,4% больных отмечено гомогенное затемнение гайморовых пазух, но при диагностической пункции гной не выявлен.

У большинства больных (74,7%) имело место сочетание ринита и синусита — то есть в аллергический процесс вовлекались, кроме полости носа, и придаточные пазухи. В таких случаях более правильно говорить об аллергической риносинусопатии.

Этиологический диагноз аллергического ринита ставится на основании данных клиники, положительных результатов кожно-аллергических тестов, данных клинико-лабораторных показателей (IgE, прямой базофильный тест). У части больных в сомнительных случаях ставится провокационный эндоназаль-

ный тест. Кожно-аллергические пробы осуществляются с набором бытовых, пыльцевых и эпидермальных аллергенов. В наших исследованиях у больных аллергическим ринитом наиболее часто выявлялась сенсibilизация к бытовым аллергенам. С аллергеном домашней пыли получено  $90,8 \pm 2,75\%$  положительных тестов, с аллергеном пера подушки —  $71,5 \pm 4,7\%$ , а с аллергеном шерсти овцы в  $68,2 \pm 5,8\%$  из числа обследованных больных. В ряде случаев кожно-аллергические пробы ставятся не всем больным по ряду причин: выраженные изменения кожи в виде нейродермита или из-за наличия выраженной общей аллергии больного. В таких случаях этиологический диагноз подтверждается определением аллергических антител в сыворотке крови больного с применением лабораторных тестов.

При наличии только сенсibilизации к бытовым аллергенам заболевание имеет ровное круглогодичное течение, состояние больного ухудшается при контакте с аллергеном. Из 114 больных с аллергическим ринитом бытовой этиологии у 18 со временем присоединилась пыльцевая аллергия, а у 26 — пищевая. Бивалентная сенсibilизация трансформировалась в поливалентную.

При присоединении пыльцевой аллергии заболевание имеет круглогодичное течение, но с резким ухудшением состояния больного в летнее время. Состояние больных резко ухудшается в период цветения луговых трав либо в период цветения сорных трав (амброзии) — конец августа-октябрь. В том случае, если обострение поллиноза начинается с июня и продолжается до октября, при аллергии к домашней пыли, то можно предположить о наличии у больного «сочетанного» типа сенсibilизации.

В свою очередь, при расширении спектра аллергенов, к которым отмечается гиперчувствительность больного, сформировавшееся у него состояние так называемой полисенсibilизации, является фактором, ускоряющим трансформацию атопической предастмы в бронхиальную астму. Следует отметить, что больные бронхиальной астмой в большинстве случаев обращаются к аллергологу с уже сформировавшейся аллергией к ряду аллергенов, что и усложняет лечение бронхиальной астмы.

Анализ зависимости процесса трансформации аллерги-

ского ринита в бронхиальную астму от специфической иммунотерапии проведен у 2-х групп пациентов:

1 группа – больные, прошедшие специфическую иммунотерапию (46 человек); 2 группа – больные, не проходившие специфическую иммунотерапию, но лечившиеся неспецифическими средствами (68 человек).

1 группа больных (46 человек) получила специфическую иммунотерапию бытовыми и эпидермальными аллергенами. Больные были в возрасте от 12 до 60 лет, преобладали больные с длительным стажем заболевания (от 3 до 20 лет). В результате проведения иммунотерапии у  $56,4 \pm 7,3\%$  получен отличный и хороший терапевтический эффект; у  $34,8 \pm 6,9\%$  – удовлетворительный и у  $8,8 \pm 4,0\%$  эффекта от лечения не было.

Изучение отдельных результатов специфической иммунотерапии в этой группе показало, что длительная клиническая ремиссия отмечена у 76% больных. При этом бронхоспастический синдром не сформировался. Проявление симптомов бронхоспазма отмечено у 24% больных. Среди них преобладали больные с длительным стажем заболевания – от 5 до 20 лет и с аллергией к 3 - 4 группам неинфекционных аллергенов. Аллергологический анамнез был отягощен у 65,7% больных.

2 группа состояла из 68 больных, не проходивших специфическую иммунотерапию. Они получали только неспецифическое лечение. Больные были в возрасте от 12 до 60 лет. Длительность заболевания аллергическим ринитом в момент обращения составляла от 1 до 21 года. У  $63,3 \pm 5,8\%$  больных аллергический ринит трансформировался в астматический бронхит и бронхиальную астму. Продолжительность аллергического ринита до присоединения бронхоспастического синдрома у 46,5% больных составила 3 - 4 года, у 32,5% – от 5 до 10 лет, у 14% – от 11 до 20 лет и только у 7% – от 1 до 2 лет. Здесь также преобладали больные с поливалентной сенсибилизацией.

Таким образом, в 1 группе больных, проходивших специфическую иммунотерапию, только у 24% больных имело место на фоне ринита формирование бронхоспастического синдрома, в то время как во 2 группе больных, получавших только специфическое лечение (фармакотерапию), сформировались астматический бронхит и бронхиальная астма – у



63,3%. Проведение иммунотерапии явилось одним из методов, предупреждающих процесс формирования бронхиальной астмы. Мы убедились, что специфическая иммунотерапия является методом лечения, проведение которой у больных аллергическим ринитом при удовлетворительном эффекте является фактором, препятствующим трансформации аллергического ринита в бронхиальную астму. У большей части больных, прошедших специфическую иммунотерапию, аллергический ринит не трансформировался в бронхиальную астму, а в группе больных, не проходивших специфического лечения (примерно 2/3 случаев) аллергический ринит трансформировался в астму.

К факторам «риска», способствующим трансформации аллергического ринита в бронхиальную астму, относится наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями, сочетанная аллергия, длительное существование аллергического ринита и отсутствие своевременной специфической иммунотерапии.

## **СИТ при астматическом бронхите**

Клинические проявления астматического бронхита складывались из сухого, приступообразного кашля, одышки, свистящего дыхания, усиливающегося ночью дома и при контакте с аллергеном. Все это в большинстве случаев (72%) сопровождалось насморком, чиханием, зудом в носоглотке. Длительность астматического бронхита у большинства больных в момент обращения составляла 1 - 2 года. 70,3% больных заболели в возрасте до 20 лет, а 29,7% больных — в возрасте старше 21 года. Значительная часть больных (78%) наблюдалась от 5 до 15 лет, и только 22% находились под наблюдением от 1 до 4 лет. Семейный аллергологический анамнез был отягощен у 50% больных. Двухсторонняя наследственная отягощенность выявлена у 3,4%. У 33% больных аллергическими заболеваниями страдали дети. Анализ аллергических заболеваний у родственников показал, что наибольший процент падает на долю бронхиальной астмы — 54,2%, затем — на астматический бронхит — 14,6%, поллиноз — 8%, пищевая и лекарственная аллергия составля-

ли по 5,8%. Собственный аллергологический анамнезотягощен у 24,3% за счет наличия пищевой аллергии, лекарственной, поствакцинальной аллергии.

Специфическая диагностика складывалась из традиционных методов постановки кожно-аллергических проб с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами. С целью подтверждения наличия атопии определяли общий иммуноглобулин Е. При постановке кожно-аллергических проб получены положительные результаты с аллергеном домашней пыли.

Данные клиники, аллергологического анамнеза, результаты аллергологического обследования позволили подтвердить наличие у 78 больных моновалентной аллергии, а у 40 – поливалентной сочетанной аллергии.

С целью подтверждения принадлежности астматического бронхита к атопическим заболеваниям определен общий и специфические IgE к указанным атопическим аллергенам. Уровни общего IgE (по М+м) у этой группы больных составили в среднем  $316,4 \pm 22,4$  МЕ/мл, что позволило утверждать наличие атопического генеза заболевания у этих больных.

Следующей задачей являлось определение факторов «риска», способствующих или препятствующих трансформации астматического бронхита в бронхиальную астму.

Из 76 больных, получивших специфическую иммунотерапию, отличный и хороший эффект получен у  $71,8 \pm 6,6\%$ . Удовлетворительный результат получен у  $17,4 \pm 5,5\%$ , а у  $10,8 \pm 4,3\%$  эффекта от лечения не было и, несмотря на это, только у  $5,4 \pm 3,2\%$  астматический бронхит трансформировался в бронхиальную астму. Эти результаты свидетельствуют о значимости специфической иммунотерапии как фактора, препятствующего трансформации предастмы в астму.

Из 55 больных, получивших фармакотерапевтическое лечение (гистаглобулин, интал, антигистаминные препараты), у  $47,2 \pm 6,7\%$  астматический бронхит трансформировался в бронхиальную астму, у  $16,2 \pm 4,8\%$  наступила клиническая ремиссия, что объясняется частично фактором элиминации аллергена.

Следовательно, при проведении аллерген-специфической иммунотерапии лишь в  $5,4 \pm 3,2\%$  случаев астматический бронхит трансформировался в бронхиальную астму, а при медикаментозном лечении – в  $47,2 \pm 6,7\%$  ( $P < 0,01$ ). Это позволяет

утверждать, что аллерген-специфический способ лечения является методом, предотвращающим переход преаастмы в бронхиальную астму.

## **СИТ при поллинозе**

Поллиноз рассматривается нами как состояние преаастмы, способное при длительном течении трансформироваться в пыльцевую бронхиальную астму. В большинстве (до 57% пациентов) больные первично обращались к врачу, имея длительный стаж заболевания (от 5 до 30 лет). Анализ начала заболевания показал, что 62,4% заболели поллинозом в возрасте 20 - 40 лет.

К факторам «риска» отнесен отягощенный семейный аллергологический анамнез у 60,3% обследованных больных. Двусторонняя наследственная отягощенность выявлена у 18% больных. У 51,8% больных дети страдали аллергическими болезнями. У родственников обнаружены аллергические заболевания, при этом на долю поллиноза приходилось 33%, бронхиальную астму и астматический бронхит – 37,8%, аллергический ринит – 14,2%, пищевую, лекарственную и поствакцинальную аллергию – 4,8%, крапивницу и отек Квинке – 10,2%.

В течении поллинозов выделяют три периода, зависящих от периода цветения растений: 1 – (апрель-май) цветение деревьев, 2 – (июнь-июль) цветение луговых трав, 3 – (август-сентябрь) цветение сорных трав и культурных злаков.

Этиологическая верификация диагноза осуществлялась по общепринятой методике. При специфическом аллергологическом обследовании 286 больных с пыльцевыми аллергенами выявлено 1384 положительных результата в кожно-аллергических тестах. Из них к пыльце деревьев выявлено 107 положительных проб, соответствующих сезонности заболевания, к луговым травам – 493, к культурным злакам – 281, к сорным травам – 503, в том числе к амброзии – у 169 больных, что свидетельствует о значимости сенсибилизации к амброзии в КБР – регионе.

При постановке прямого базофильного теста у этих же больных с аллергеном амброзии положительные результаты полу-

чены в  $82,0 \pm 2,8\%$  случаев, с аллергеном тимофеевки луговой — в  $78,0 \pm 3,5\%$ . Аналогичные результаты получены с некоторыми другими пыльцевыми аллергенами.

В связи с тем, что в данной главе ставилась задача рассмотреть поллиноз как фактор преаастмы и определить удельный вес пыльцевой аллергии в процессе формирования бронхиальной астмы, было проведено специальное исследование по анализу пыльцевого фактора как триггера в формировании пыльцевой бронхиальной астмы. Группу больных поллинозом условно разделили на 4 подгруппы в соответствии с периодом обострения заболевания в в один из трех периодов цветения трав, деревьев. Оценивались клинические проявления заболевания в каждой группе пациентов:

I группа — аллергия к пыльце деревьев — 8 больных;

II группа — аллергия к пыльце луговых трав — 52 больных;

III группа — аллергия к пыльце сорных трав — 146 больных;

IV группа — сочетанная аллергия к пыльце деревьев, луговых сорных трав и культурных злаков — 82 больных.

Тяжелое клиническое течение отмечалось при аллергии к пыльце амброзии: в этой группе в большем числе случаев имела место пыльцевая астма, риноконъюнктивальный синдром сочетался с трахеобронхитом. Аллергический пыльцевой трахеобронхит сразу жестораживал врача как симптомокомплекс, предшествующий пыльцевой астме. Присоединившийся трахеобронхит в короткие сроки трансформировался в пыльцевую астму. К тому же основные клинические проявления протекали с выраженной пыльцевой интоксикацией: ознобом, лихорадкой, головными болями, головокружениями.

Поллиноз при аллергии к пыльце луговых трав протекал более доброкачественно, пыльцевая астма отмечалась редко.

В группе больных с сочетанной аллергией риноконъюнктивальный синдром сочетался с пыльцевой астмой в период цветения амброзии, у большинства превалировал риноконъюнктивальный синдром. Больные с аллергией к пыльце деревьев отмечали, что сначала их беспокоил конъюнктивит, а позднее присоединился аллергический ринит.

Следовательно, в большинстве случаев клинические проявления поллиноза протекали с риноконъюнктивальным синдромом. Трахеобронхит протекал с тяжелым сухим,

приступообразным кашлем, у части больных возникал бронхоспастический синдром. Появление кашля настораживало врача, т. к. он являлся предвестником приближавшейся пыльцевой астмы.

Пыльцевая астма соответствовала периоду цветения амброзии и редко пыльцевая астма возникала у больных с аллергией к пыльце луговых трав.

Кожные проявления поллиноза отмечались в виде отека Квинке, крапивницы, дерматита. У 2-х больных отек Квинке протекал с поражением гортани. В единичных случаях отмечены носовые кровотечения, лихорадка на высоте обострения поллиноза, боли в области сердца, сердцебиение, повышение артериального давления.

Проявления поллиноза могли сочетаться с изменением общего состояния больного: повышенной утомляемостью, раздражительностью, апатией, вялостью, сонливостью. Возникали головные боли, носящие тупой, ноющий характер. Часть больных отмечали нарушение сна, потерю аппетита, что объединялось термином пыльцевая интоксикация.

При наличии только пыльцевой сенсibilизации заболевание протекало с четкой сезонностью, соответствующей периоду цветения и рассеивания пыльцы. Однако, если присоединялась сенсibilизация к другим аллергенам, характер и течение болезни изменялись, терялась соответственно и четкая сезонность в заболевании. В случаях, когда к пыльцевой сенсibilизации присоединилась аллергия к домашней пыли, заболевание приобретало круглогодичный характер с резким ухудшением состояния в период цветения аллергенных растений.

Поллиноз мог сочетаться с пищевой аллергией. Больными при опросе названо 36 видов продуктов, вызывавших аллергические реакции с различными клиническими проявлениями.

Наибольший процент больных с пищевой аллергией — в группах I и IV, где имела место аллергия к пыльце деревьев, наименьший — у больных с аллергией к пыльце луговых трав ( $15,4 \pm 4,9$ ) и при аллергии к сорным травам ( $18,0 \pm 3,2$ ).

При аллергии к пыльце деревьев часто обнаруживалась повышенная чувствительность к косточковым фруктам, таким как яблоки, груша, персики, вишня, абрикосы, орехи и др.

При аллергии к пыльце амброзии больные чаще отмечали

аллергию к винограду, дыне, помидорам. Аллергия к клубнике, апельсинам, мандаринам обнаруживалась у больных обеих групп в равной степени. При аллергии к луговым травам аналогичных закономерностей установить не удалось.

Клинические проявления пищевой аллергии у больных поллинозами были различны: ринит, астматический бронхит, пищевая астма, кожные и абдоминальные симптомы. Характерным синдромом для пищевой аллергии при поллинозах был «оральный» синдром — появление зуда, жжение полости рта после употребления аллергенного продукта.

Точность диагноза пищевой аллергии в большей степени зависит от анамнеза болезни, дополнительных элиминационных и провокационных проб. Легче выявляются аллергены, вызывающие немедленные реакции. Трудно выявить ежедневно употребляемые продукты, часто вызывающие хронические симптомы (нейродермит, экзему). В таких случаях использовались лабораторные тесты — прямой базофильный тест, радиоиммунные тесты РАСТ, т. к. кожно-аллергические пробы с пищевыми аллергенами недостоверны.

Наблюдения за 286 больными с поллинозом показали, что у 108 из них сформировалась сочетанная аллергия за счет наличия бытовой и пищевой сенсibilизации, у 51 пыльцевая аллергия сочеталась с пищевой, у 47 — с бытовой аллергией, а у 10 больных — с пищевой и бытовой сенсibilизацией. Из 62 больных с пыльцевой амброзийной астмой с присоединением «бытовой» аллергии астма трансформировалась в круглогодичную у  $14,5 \pm 4,3\%$ , т. е. приступы удушья стали беспокоить не только в период цветения амброзии, но и зимой, что явилось основанием рассматривать амброзийный поллиноз как фактор предастмы для КБР.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (СИТ) пыльцевыми аллергенами проведена 94 больным, из них 40 больных — с аллергией к сорным травам, у 37 — сочетанный поллиноз, у 17 больных — аллергия к луговым травам и деревьям. В группе пациентов, которым назначена СИТ, превалировали больные с аллергией к амброзии. Всего указанным больным проведено в сумме 236 курсов специфической терапии.

Анализ эффективности СИТ пыльцевыми аллергенами показал, что у больных с аллергией к луговым травам и деревьям

отличный и хороший эффект отмечали у  $68,0 \pm 9,3\%$  пациентов, а удовлетворительный —  $24,0 \pm 8,5\%$ . При наличии аллергии к амброзии хороший и отличный эффект получен только у  $34,9 \pm 5,6\%$ , превалировали в этой группе больные с удовлетворительным эффектом ( $39,1 \pm 5,8\%$ ). Связано это с чрезвычайной аллергенной активностью пыльцы амброзии в КБР.

Сравнительная характеристика результатов специфической иммунотерапии и фармакотерапии больных с atopической предастмой показала, что при проведении специфической иммунотерапии при аллергическом рините и астматическом бронхите только у  $24,0$  и  $5,4\%$  (соответственно) присоединился бронхопатический синдром и сформировалась бронхиальная астма, в то время как при фармакотерапии эти показатели были значительно выше  $63,2\%$  и  $47,2\%$ . При проведении специфической иммунотерапии при поллинозах на стадии риноконъюнктивального синдрома (64 чел) только у  $15,6 \pm 4,6\%$  сформировалась пыльцевая астма при проведении специфического лечения на фоне уже сформировавшейся пыльцевой астмы, у  $43,4 \pm 8,9\%$  больных эффекта от лечения не было. Это позволило считать, что своевременное проведение специфической иммунотерапии является фактором, препятствующим трансформации atopической предастмы в астму.

Таким образом, наиболее эффективным способом лечения является специфическая иммунотерапия аллергенами пыльцы растений, которая проводится до начала сезона цветения. Общий принцип применяемой СИТ: число инъекций водных экстрактов в год составляет 12 - 24, а интервал между ними — 2 - 4 недели. Суммарная доза — 10000 PNU. При переходе на новый экстракт дозу целесообразно уменьшать наполовину, т. к. аллергенная активность нового экстракта может быть более высокой. Существуют варианты этих подходов, но принцип введения нарастающих доз остается.

Средние показатели эффективности хороших и отличных результатов достигали  $65\%$  и выше.

Проводя анализ работ по актуальным вопросам аллергологии и иммунологии в аридной зоне, можно отметить, что значительная часть исследований по терапии аллергических заболеваний связана с использованием смесей из разных аллергенов.

Проблема сенсibilизации к разным видам аллергенов в клинической аллергологии является чрезвычайно важной, подлежащей углубленному изучению. Так называемая моносенсibilизация является ведущей в начале заболевания. При хроническом течении болезни отмечается увеличение количества сенсibilизирующих факторов. В этих случаях клиническая картина болезни существенным образом изменяется.

На основе изучения полиаллергических реакций на региональные аллергены С. Н. Куприянов с соавторами, 1991 - 1997, предлагают региональные наборы пыльцевых аллергенов для СИТ пыльцевой аллергии. «Микст»-препараты, как их называют авторы, изготовлены на основе аллергенов более 30 видов растений. Применение рекомендуемого набора пыльцевых аллергенов расширяет возможности верификации причиннозначимых факторов аллергических заболеваний, позволяет целенаправленно осуществлять СИТ, что, в конечном итоге, положительно влияет на эффективность работы аллергологических кабинетов отделений в разных регионах страны.



# АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

---

---

Специфическое лечение бронхиальной астмы может проводиться в нескольких направлениях: методы элиминации — устранение контакта с причинно-значимыми аллергенами; специфическая гипосенсибилизация или иммунотерапия, в основе которой лежит выработка у больного толерантности к специфическому аллергену.

Наиболее простым и радикальным методом лечения атопической астмы является полное прекращение контакта больного с аллергеном, ответственным за заболевание, т. е. элиминационная терапия. Однако это не всегда возможно и зависит в основном от рода аллергена. Элиминационная терапия возможна при пищевой и лекарственной аллергии (если речь идет о моносенсибилизации); при бытовой и эпидермальной аллергии постоянная влажная уборка квартиры, замена постельных принадлежностей, содержащих перо и пух, приводит к элиминации бытовых и пищевых аллергенов. При пыльцевой аллергии прекращение контакта с «виновным» аллергеном путем выезда в другую климато-географическую зону, где не растет аллергенная растительность.

При невозможности избежать контакта с «виновным» аллергеном показана специфическая иммунотерапия, в основе которой лежит выработка у больного толерантности к специ-

фическому аллергену, которая достигается введением в организм возрастающих доз специфического аллергена.

При специфической иммунотерапии наиболее часто используется «классический» метод, предложенный Noon в 1911 г. При этом методе этиологический аллерген вводится подкожно в постоянно возрастающих концентрациях. Существует несколько схем лечения подкожными инъекциями — замедленная (классическая) и ускоренная схемы.

Эффективность лечения atopических заболеваний дыхательных путей составляет 60 - 80% (Ю. А. Порошина и соавторы, 1964, 1986; Л. А. Горячкина и соавторы, 1981).

Специфическая иммунотерапия больных atopической бытовой астмой с подключением аллергена клеща *D. pteronyssinus* позволила получить отличный и хороший эффекты в 79% случаев.

О. В. Полсачева и соавторы (1986) изучили результаты трех методов специфической иммунотерапии пыльцевой аллергии у больных, сенсибилизированных к пыльце злаковых трав водно-солевыми экстрактами по ускоренной схеме (водно-солевые экстракты, депонированные ex tempore в 0,1% геле гидрата окиси алюминия) — экспериментальными сериями очищенного пролонгированного препарата цинтала. Больным контрольной группы вводили плацебо. Лучший клинический эффект получен при проведении лечения цинтаналом, в сравнении с нативным ВСЭ.

Возникающие осложнения побуждают постоянно вести поиск новых методов специфической иммунотерапии. Среди них следует остановиться на пероральном методе СИТ. Несмотря на простоту методики проведения лечения, он не получил широкого распространения ввиду недостаточного терапевтического эффекта. У детей, однако, проводят лечение поллиноза и бронхиальной астмы пероральным методом.

Оральная специфическая иммунотерапия пыльцевыми аллергенами была несколько менее эффективной в исследованиях. J. Oppenheimer et al (1994) указывает на возможность получения (121) 67,4% отличных и хороших результатов при оральном методе СИТ, в сравнении с результатами классического инъекционного специфического лечения (76,9%).

Разработанный в Институте иммунологии новый ускоренный пероральный метод специфической иммунотерапии ал-

лергенами «глицал» позволил получить больший процент отличных и хороших результатов, по сравнению с ускоренным парентеральным методом водно-солевыми экстрактами.

При проведении специфической иммунотерапии также используется интраназальный или ингаляционный метод введения бытовых и пылевых аллергенов, результаты которого оказались более эффективными, в сравнении с подкожным методом лечения. Преимуществом данного метода является нетравматичность, меньшее число осложнений и возможность проведения лечения на дому с помощью ингалятора.

Локальная интраназальная специфическая иммунотерапия аллергеном амброзии позволила улучшить состояние больных в 71,5% случаев, а в группе получавших плацебо значительно меньше (Nickelsen et al, 1981).

## **Специфическая иммунотерапия бытовыми аллергенами (домашней пыли, клещей, эпидермальными аллергенами)**

Специфическая иммунотерапия больных атопической бронхиальной астмой проводилась в Республиканском аллергологическом центре. Больные, прошедшие специфическую иммунотерапию, были в возрасте от 10 до 60 лет. Средний возраст — 27,5 лет. Продолжительность наблюдения составила 5 - 30 лет. При обращении превалировали пациенты со средней степенью тяжести бронхиальной астмы (69%). В период с 1971 по 1985 гг. больные получили от 1 до 10 курсов специфической иммунотерапии (всего 726 курсов).

Специфическая иммунотерапия проводилась по классической замедленной схеме водно-солевыми экстрактами бытовых, эпидермальных и пылевых аллергенов. Инъекции делали 1 - 2 раза в неделю с постепенным повышением концентрации аллергена. Больные получали в среднем 30 - 40 инъекций. Продолжительность курса составляла 5 - 8 месяцев, с переводом их в последующем на поддерживающую дозу 1:10-0,5 один раз в неделю от 2 - 6 инъекций. Перерывы между курсами со-

ставляли не более 3 - 4 месяцев. За курс лечения больной получал в среднем от 5967 до 8967 PNU. Специфическая иммунотерапия начиналась осенью, когда отцветала амброзия, и завершалась в июне. После получения хорошего терапевтического эффекта больным рекомендовалось продолжение специфической иммунотерапии для закрепления результата лечения.

Эффективность специфической иммунотерапии оценивалась по клиническим и иммунологическим показателям. Клинические показатели оценивались следующим образом: отличный эффект, хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный (А. Д. Адо, Н. В. Адрианова, 1976) (табл. 28):

а) отличный эффект — после лечения исчезли все проявления заболевания (приступы удушья, кашель, ринорея). Бронхолитическими и антигистаминными препаратами больной не пользовался;

б) хороший — проявления болезни стали очень редкими и легкими, т. е. выраженных приступов удушья не стало, иногда беспокоили легкие затруднения дыхания, кашель, небольшой насморк. Все симптомы легко купировались малыми дозами бронхолитиков в ингаляциях;

в) удовлетворительный — приступы удушья стали протекать легче и реже. Число необходимых лекарств значительно уменьшилось;

г) неудовлетворительный — эффекта от лечения не наступило.

Результаты специфического лечения оценивались сразу же после окончания курса лечения, а за пациентами, прошедшими специфическую иммунотерапию, наблюдения продолжались в течение длительного времени (до 30 лет). В последующем больные осматривались один раз в году — осенью, в период наиболее вероятного обострения заболевания. При нестойком терапевтическом эффекте проводились повторные курсы иммунотерапии до получения стойкой клинической ремиссии, при стойкой клинической ремиссии через каждые 3 - 5 лет проводились профилактические, т. е. противорецидивные курсы иммунотерапии, что обозначено нами как вторичная иммунопрофилактика астмы. Если курсы иммунотерапии не повторялись, возможными становились рецидивы астмы. При проведении специфической иммунотерапии больные выдерживали элиминационные мероприятия,

по мере необходимости принимали медикаментозное лечение (бронхолитики, антигистаминные препараты, интал, за исключением кортикостероидов).

**Таблица 28**

*Результаты специфической иммунотерапии больных бронхиальной астмой бытовыми и эпидермальными аллергенами*

Число больных	Эффект специфической иммунотерапии				
	Отл., хор.	Уд.	Неуд.(б/э)	Рецидив	Всего
Абсолютное	108	32	13	7	160
Р ± мр %	67,5 ± 5,7	20,0 ± 3,16	8,1 ± 2,14	4,4 ± 0,38	100

Специфическое лечение проводили стандартными бытовыми и эпидермальными аллергенами. Получено  $67,5 \pm 3,7\%$  отличных и хороших результатов, у  $20,0 \pm 3,16\%$  — эффект удовлетворительный, у  $8,1 \pm 2,14\%$  — эффекта от лечения не было, а у  $4,4 \pm 0,38\%$  — приступы удушья возобновились вновь после длительной клинической ремиссии.

Результаты иммунотерапии не всегда были устойчивы. Из 108 больных с отличным и хорошим эффектом в период клинической ремиссии у некоторых отмечали насморк, кашель, одышку при контакте с неспецифическими раздражителями (запахом краски, при переохлаждении, респираторном заболевании). Все это расценивалось нами как нестойкий терапевтический эффект.

Последующий анализ показал, что подобные обострения чаще возникали у больных, которые нарушали последовательность и ритмичность лечения, т. е. пройдя один курс специфического лечения, почувствовав облегчение или исчезновение приступов удушья, они самовольно прекращали лечение. Через несколько лет, когда состояние их ухудшалось, они вновь являлись к аллергологу, получали следующий курс иммунотерапии и прекращали его до очередного ухудшения состояния.

70 больных имели стойкий терапевтический эффект, в связи с чем в дальнейшем специфическое лечение им было прекращено, а наблюдение за ними продолжалось. Большинство из них лечилось регулярно, подряд 2 - 3 курса и более с небольшими перерывами между курсами.

Приводим выписку из истории болезни №567.

Больной С. М., 20 лет, обратился к аллергологу. Страдает бронхиальной астмой. Первый приступ удушья связывает с фактором переохлаждения. В последующем приступы удушья приняли характер атопической астмы, дома, в селе, приступы удушья были каждую ночь, вне дома, в стационаре был здоров. Больному провели два курса специфического лечения бытовыми аллергенами. Состояние несколько улучшилось, но приступы удушья еще беспокоили, в связи с чем больному начали третий курс специфической иммунотерапии в условиях стационара, затем продолжили его в условиях высокогорья. После проведения еще трех курсов бытовыми аллергенами был получен отличный терапевтический эффект, стойкая клиническая ремиссия. Больной служил в рядах Советской Армии, и приступы удушья не возобновились. Отдаленные результаты лечения с отличным эффектом — 20 лет.

Из данных аллергологического анамнеза: у матери и у дяди по линии матери бронхиальная астма.

У двух сестер тоже появились приступы удушья. Обе сестры обследованы, диагноз атопической астмы подтвержден, проведено специфическое лечение. Одна из сестер провела подряд два курса специфической иммунотерапии с отличным эффектом. Отдаленные результаты с отличным эффектом — 6 лет. Другая сестра по семейным обстоятельствам сумела провести только один курс специфической иммунотерапии, чувствовала себя хорошо в течение двух лет, однако спустя год у больной — рецидив астмы, развился приступ удушья.

Таким образом, при регулярном проведении специфической иммунотерапии не менее двух курсов получена стойкая клиническая ремиссия, в то время как у одной из сестер получена нестойкая клиническая ремиссия с последующим рецидивом астмы, что явилось основанием для продолжения специфической иммунотерапии.

Возобновление приступов удушья у больной после длительной клинической ремиссии навело нас на мысль о необходимости проведения профилактических, т. е. противорецидивных курсов иммунотерапии с целью продлить клиническую ремиссию.

Поскольку результаты специфической иммунотерапии были относительно невысокими ( $67,5 \pm 3,74\%$  отличных и хороших

результатов), специфическая иммунотерапия продолжена у части из них с целью улучшить терапевтический эффект или закрепить уже полученный хороший терапевтический эффект.

С целью улучшения терапевтического эффекта продолжено специфическое лечение краевыми аллергенами – клещом, амброзией и аллергеном домашней пыли, а при отсутствии эффекта специфическое лечение проводилось в условиях горного климата Приэльбрусья. При сочетании с пищевой аллергией назначали элиминационные диеты.

При проведении специфической иммунотерапии больным с сочетанной полиаллергией выдерживалась определенная последовательность: сначала лечение проводилось бытовыми и эпидермальными аллергенами, а затем – пыльцевыми (табл. 29).

Учитывая наличие выраженной сенсibilизации к клещу у 210 ( $51,4 \pm 2,46\%$ ) больных, при проведении специфической иммунотерапии к смеси домашней пыли и пера подушки подключали 0,1 мл аллергена клеща *Dermatophagoides pteronyssinus* с содержанием 10000 PNU в 1 мл и продолжали специфическую иммунотерапию по обычной методике и схеме.

Для проведения специфической иммунотерапии были взяты больные, у которых клинически явно превалировал выраженный клещевой компонент – приступы удушья дома, ночью, четкий фактор элиминации, к тому же эффект специфической иммунотерапии, полученный от предыдущих курсов, был недостаточным. В эту группу включены больные в возрасте от 15 до 64 лет.

При проведении специфической иммунотерапии бытовыми и эпидермальными аллергенами с подключением аллергена клеща получено отличных и хороших результатов  $80,0 \pm 6,7\%$ .

Проведение специфического лечения бытовыми, эпидермальными аллергенами с подключением аллергена клеща оказалось значительно эффективнее, что свидетельствует об этиологической значимости его.

## **Специфическая иммунотерапия аллергенами домашней пыли**

Учитывая данные литературы о том, что краевые и индивидуальные аллергены являются более специфичными, были

приготовлены краевые и индивидуальные аллергены в Институте иммунологии МЗ РФ.

Специфическая иммунотерапия краевым аллергеном домашней пыли проведена 73 больным, ранее у которых при использовании стандартных аллергенов не удалось достигнуть желаемого эффекта (табл. 30).

**Таблица 29**

*Сравнительная характеристика результатов специфической иммунотерапии бытовыми аллергенами с подключением аллергена клеща *Dermatophagoides pteronyssinus* и без него*

Аллергены	Эффект специфического лечения, %			
	Отл.	Хор.	Уд.	Неуд.(б/э)
1. Стандартные аллергены (бытовые, эпидермальные) (P ± мр %)	–	60,1 ± 8,3	31,4 ± 7,8	8,5 ± 4,6
2. Бытовые и эпидермальные аллергены в смеси с аллергеном клеща (P ± мр %)	8,5 ± 4,6	71,5 ± 7,7	20,0 ± 6,7	–

**Таблица 30**

*Результаты специфической иммунотерапии краевыми аллергенами домашней пыли*

Аллергены	Эффект специфического лечения, %			
	Отл.	Хор.	Уд.	Неуд.(б/э)
1. Стандартные аллергены (бытовые, эпидермальные) (P ± мр %)	–	57,4 ± 5,83	33,0 ± 5,5	12,3 ± 3,7
2. Краевые аллергены домашней пыли (P ± мр %)	16,4 ± 4,24	61,6 ± 5,6	22,0 ± 4,7	–

В результате проведенного лечения краевыми аллергенами удалось улучшить терапевтический эффект с 57,4 ± 5,83% хороших до 78,0 ± 4,8% отличных и хороших результатов (P < 0,01). Таким образом, краевые аллергены оказались более эффективными, чем стандартные.



# Специфическая иммунотерапия пыльцевыми аллергенами

Из 62 больных с сочетанной полиаллергией с включением аллергии к пыльце растений специфическое лечение проведено пыльцевыми аллергенами. Специфическое лечение проводилось смесью сорных трав с включением аллергена амброзии (33 больным), смесью луговых и сорных трав (11), смесью луговых трав (2 пациентам).

Как свидетельствуют данные таблицы 31, отличных и хороших результатов получено  $62,6 \pm 5,6\%$ , удовлетворительных —  $37,4 \pm 5,6\%$ .

**Таблица 31**

*Эффективность специфической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у больных бронхиальной астмой*

Пыльцевые аллергены	Эффект специфического лечения, %				Всего курсов
	Отл.	Хор.	Уд.	Неуд. (б/з)	
Число курсов иммунотерапии	8	39	28	—	75
$P \pm mр \%$	$10,6 \pm 3,5$	$52,0 \pm 5,7$	$37,4 \pm 5,6$	—	100

В процессе наблюдения за больными у 16 больных присоединилась аллергия к пыльце амброзии. Пыльцевая аллергия присоединилась у 12 больных бронхиальной астмой в сроки от 7 до 20 лет, у большинства при нерегулярном проведении иммунотерапии, с недостаточным числом курсов (1 - 2) с последующей нестойкой клинической ремиссией.

С профилактической целью проводилась вторичная иммунопрофилактика.

Противорецидивные курсы иммунотерапии проведены при появлении первых признаков начинающегося обострения — насморк, чихание, кашель, что позволило приостановить обострение.

Приводим выписку из истории болезни №638.

Больной Ш. К., 38 лет, обратился в аллергологический ка-

бинет. Жалобы при обращении: приступы удушья каждую ночь дома, свистящее дыхание, кашель, заложенность носа, периодически насморк, в стационаре — здоров. Давность заболевания — 4 года. Семейный аллергологический анамнез отягощен — у брата — бронхиальная астма. В процессе аллергологического обследования определен общий IgE — 2800 МЕ/мл. Кожно-аллергические пробы и базофильный тест Шелли определили наличие бытовой и эпидермальной аллергии к домашней пыли, перу подушек, шерсти овцы. Проведены подряд три курса специфической иммунотерапии: при 1-м курсе с хорошим, а затем при 2-м и 3-м курсах с отличным эффектом; в течение 10 лет чувствовал себя хорошо. Затем стал беспокоить насморк, что и явилось основанием для проведения курса профилактической иммунотерапии для предупреждения рецидива астмы. Отдаленные результаты: на протяжении 15 лет никаких клинических проявлений заболевания нет.

Анализ длительности ремиссии показал, что у больных после проведения 1 - 2 курсов лечения ремиссия составляла 2 - 4 года, а у больных, прошедших 3 - 5 курсов, длительность ремиссии составляла от 4 до 14 лет, поэтому противорецидивные курсы иммунотерапии было решено проводить через 3 - 5 лет клинической ремиссии.

Противорецидивные (поддерживающие) курсы иммунотерапии проведены на фоне полного здоровья для предупреждения рецидива астмы и продления продолжительности клинической ремиссии.

Приводим выписку из истории болезни №169.

Больная Б. З., 35 лет, обратилась в аллергологический кабинет с жалобами на то, что первый приступ удушья спровоцирован запахом ацетоновой краски. В последующем приступы удушья приняли тяжелое течение, в связи с чем в терапевтическом стационаре больная получила курс гормональной терапии. Несмотря на это, приступы удушья продолжались. Больная направлена в аллергологический кабинет, где в результате обследования выявлена аллергия к домашней пыли и перу подушек, поставлен диагноз атопической формы бронхиальной астмы. Больная прошла 4 курса специфической иммунотерапии. После 2-го курса был получен отличный эффект. Через 4 года проведен курс профилактической иммунотера-

пии. Отдаленные результаты специфической иммунотерапии — отличный эффект отмечается на протяжении 26 лет.

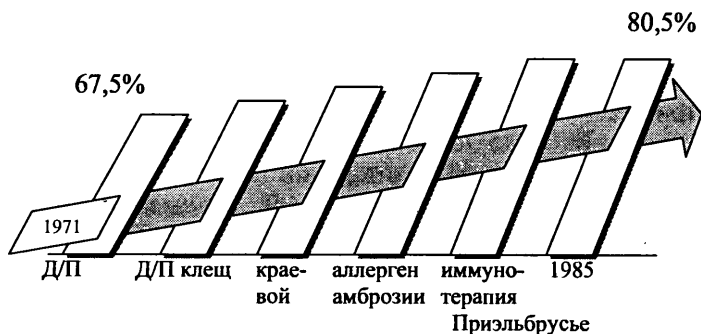
В данном случае курс профилактической (поддерживающей) иммунотерапии проведен на фоне полного здоровья с целью предупреждения рецидива астмы.

Данные, полученные в процессе лечения, показали, что специфическая иммунотерапия смесью бытовых и эпидермальных аллергенов с подключением аллергена клеща улучшила терапевтический эффект на 19,9%, проведение специфического лечения краевым аллергеном — на 23,3%. Проведение специфической иммунотерапии в условиях горного климата Приэльбрусья улучшило терапевтический эффект на 40,2%. При проведении специфического лечения пыльцевыми аллергенами у  $62,6 \pm 5,6\%$  больных получены отличные и хорошие результаты лечения. В группе больных с сочетанной бытовой, эпидермальной и пищевой аллергией проведено дополнительно лечение гистаглобулином, что также улучшило терапевтический эффект.

В результате поэтапной иммунотерапии трудно поддающихся лечению больных достигнуто в целом  $80,5 \pm 2,7\%$  отличных и хороших результатов (табл. 32).

**Таблица 32**

*Результаты поэтапной специфической иммунотерапии больных бронхиальной астмой*



Как следует из таблицы 33, у 177 ( $80,5 \pm 2,7\%$ ) больных получен отличный и хороший результат, у 25 ( $11,3 \pm 2,1\%$ ) — эффект лечения удовлетворительный, у 18 ( $8,2 \pm 1,8\%$ ) — вновь возобновились приступы удушья после длительной клиниче-

ской ремиссии. Анализ причин удовлетворительного эффекта и рецидива астмы показал, что в основе лежал нестойкий терапевтический эффект с недостаточным числом курсов иммунотерапии, а это обусловило присоединение аллергии к амброзии и формирование сочетанной полиаллергии.

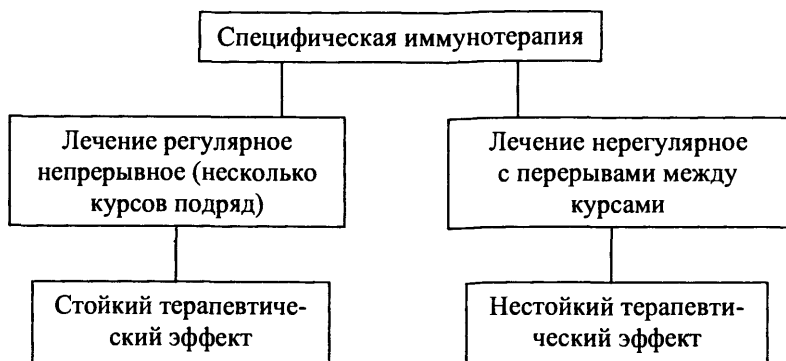
Чрезвычайно важным условием явилась непрерывность основного курса СИТ (табл. 34).

**Таблица 33**

*Результаты специфической иммунотерапии у 220 больных, прошедших специфическую иммунотерапию*

Число больных	Эффект специфической иммунотерапии					
	Отл.	Хор.	Уд.	Неуд.(б/э)	Рецидив	Всего
Абсолютное	61	116	25	–	18	220
Р ± мр %	27,8 ± 3,16	52,7 ± 3,3	11,3 ± 2,1	–	8,2 ± 1,8	1

**Таблица 34**



**Таблица 35**

*Результаты эффективности СИТ*

Число больных	Эффект специфической иммунотерапии				
	Отл.	Хор.	Уд.	Рецидив	Всего, %
108	27,6 ± 4,1	57,4 ± 4,7	7,5 ± 2,4	7,5 ± 2,4	100

Эффективность лечения больных с атопической бронхиальной астмой, имеющих сенсibilизацию к 2 группам аллергенов, была высокой и составила 85% отличных и хороших результатов.

Результаты СИТ у больных атопической астмой (108 человек), имеющих сенсibilизацию к 1 - 2 группам аллергенов, показывают, что следует обратить внимание и на тот факт, что у 70 больных, прошедших лечение с отличным и хорошим эффектом, со стойкой клинической ремиссией, через 15 лет не присоединилась пыльцевая аллергия, т. е. бивалентная аллергия не трансформировалась в поливалентную. Это еще раз подчеркивает значимость специфической иммунотерапии как фактора, тормозящего трансформацию бивалентной аллергии в поливалентную.

Оценивая в целом как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения на протяжении 30 лет, можно сделать следующие выводы:

- 1) для успеха лечения важное значение имеет ранний диагноз и своевременно начатое специфическое лечение;
- 2) исключительное значение имеет выявление специфических причинно-значимых аллергенов, необходимых для проведения иммунотерапии;
- 3) следует постоянно наблюдать за больными с аллергией, так как нередко к исходной сенсibilизации присоединяются и другие (пищевая, пыльцевая, клещевая), формирующие полиаллергию;
- 4) очень важно выдерживать последовательность и непрерывность проведения курсов иммунотерапии;
- 5) целесообразно введение вторичной иммунопрофилактики бронхиальной астмы путем проведения иммунотерапии, через каждые 3 - 5 лет клинической ремиссии, после проведения специфического лечения.

При регулярном лечении на стадии бивалентной атопической сенсibilизации (не менее двух курсов подряд) мы получали хороший терапевтический эффект со стойкой клинической ремиссией, для продления которой необходимо было проведение еще курсов профилактической иммунотерапии через каждые 3 - 5 лет клинической ремиссии.

Если лечение проводилось нерегулярно, с продолжительными перерывами между курсами (3 - 5 и более лет) — тера-

пневтический эффект был нестойким, формировалась полиаллергия, при которой лечение должно быть круглогодичным, с поэтапным последовательным снижением чувствительности к каждому из аллергенов, и только тогда можно получить клиническое выздоровление (табл. 35).

Если специфическая иммунотерапия не проводилась, формировалась астма тяжелого течения, с последующей инвалидизацией.

Специфическая иммунотерапия проведена больным бронхиальной астмой с сочетанной бытовой, эпидермальной и пыльцевой аллергией. 30 больным проведена специфическая иммунотерапия бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами. В среднем на больного приходилось 4 курса.

Данные табл. 36 свидетельствуют, что получено  $70,0 \pm 8,4\%$  отличных и хороших результатов, удовлетворительных —  $30,0 \pm 8,3\%$ , это те больные, которые в зимнее время чувствуют себя хорошо, а в период цветения амброзии (2 месяца) у них имеются клинические проявления поллиноза.

**Таблица 36**

*Результаты специфической иммунотерапии больных с сочетанной бытовой, эпидермальной и пыльцевой аллергией*

Число больных	Эффект специфической иммунотерапии					
	Отл.	Хор.	Уд.	Неуд. (б/э)	Рецидив	Всего
30	$10,0 \pm 5,5$	$60,0 \pm 8,9$	$20,0 \pm 7,3$	—	$10,0 \pm 5,5$	100

Таким образом, число курсов, проводимых только бытовыми и эпидермальными аллергенами при наличии сочетанной полиаллергии с включением сенсibilизации к пыльце растений, играли меньшую роль, так как с наступлением периода поллиноза (цветения) аллергенных трав вновь началось обострение заболевания. После проведенных от 3 до 6 курсов бытовыми эпидермальными аллергенами больные зимой были практически здоровы, однако в период цветения амброзии летом и осенью возникали приступы удушья. Проведение специфической иммунотерапии с включением аллергена амброзии сразу же оказывало терапевтический эффект.

При полиаллергии главным критерием эффективности являлась полнота охвата аллергенного спектра. Проведение специфической иммунотерапии группе больных (62 человека) с сочетанной полиаллергией только стандартными аллергенами домашней пыли и эпидермальными аллергенами позволило получить  $40 \pm 15,4\%$  отличных и хороших результатов, если к этому подключали краевой аллерген или пыльцевой, то процент положительных результатов возрастал до  $70,0 \pm 8,5\%$ ; а при проведении специфической иммунотерапии с подключением аллергена клеща, краевым аллергеном домашней пыли и амброзией эффективность возрастала до  $86,7 \pm 8,9\%$ , это еще раз подтверждает необходимость поэтапного лечения больных с полиаллергией полным набором «виновных» аллергенов (табл. 37).

Результаты специфической иммунотерапии зависели и от степени тяжести бронхиальной астмы. При легком течении специфическая иммунотерапия позволила получить  $94,2 \pm 3,2\%$  отличных и хороших результатов, при этом на больного приходилось по 2 курса. При тяжелом течении и средней тяжести бронхиальной астмы показатели отличных и хороших результатов были значительно ниже —  $77,0 \pm 3,2\%$  ( $P < 0,001$ ), поскольку здесь преобладали больные с полиаллергией, поэтому число проводимых курсов увеличивалось для достижения вышеуказанного эффекта в среднем до 4,5 (табл. 38).

Сочетанная полиаллергия поздно диагностировалась, так как у 30,9% больных кожно-аллергические пробы с аллергеном амброзии в течение многих лет были отрицательными.

Клинические проявления теряли свою четкую очерченность за счет наличия сочетанной бытовой, эпидермальной, пыльцевой и пищевой аллергии.

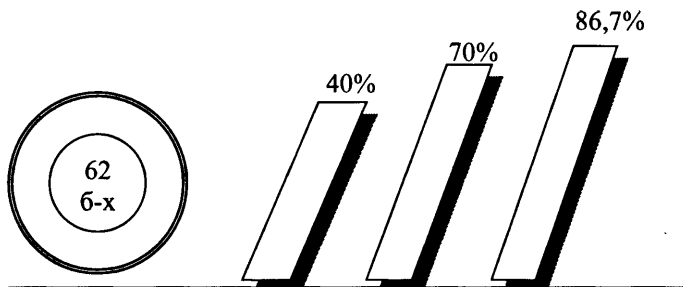
Больные с сочетанной полиаллергией требовали длительного лечения, им необходимо было проводить два курса специфической терапии в год и лечиться практически весь год.

Все это требовало большого терпения со стороны больного и врача. Чтобы добиться хорошего терапевтического эффекта, необходимо проводить не менее четырех курсов специфической иммунотерапии. Сначала проводилось лечение бытовыми, эпидермальными аллергенами, а затем пищевыми.

Довольно часто больные, пройдя курс специфического лечения бытовыми и эпидермальными аллергенами, получив хороший

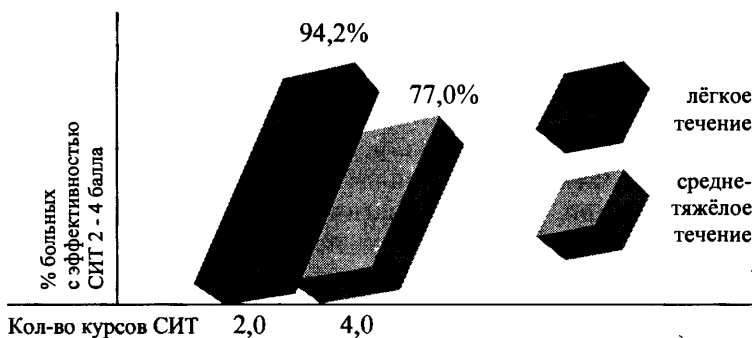
**Таблица 37**

*Результаты поэтапной специфической иммунотерапии при сенсibilизации к нескольким аллергенам*



**Таблица 38**

*Результаты специфической иммунотерапии у больных с разной степенью тяжести течения бронхиальной астмы*



терапевтический эффект, на период цветения амброзии выезжали за пределы республики в район Приэльбрусья, где нет амброзии.

Если при бивалентной аллергии эффект лечения зависел от кратности курсов, то при сочетанной полиаллергии, особенно при сенсibilизации к амброзии, эффект от лечения можно было ожидать лишь при подключении лечения амброзийным аллергеном.

Таким образом, в результате целенаправленного, поэтапного, методически отработанного проведения специфической иммунотерапии можно получить достаточно высокий терапевтический эффект не только при бивалентной сенсibilизации (85,0 ± 3,4%), но и при сочетанной полиаллергии (86,7 ± 8,9%).



## **Специфическая иммунотерапия больных бронхиальной астмой в условиях горного климата Приэльбрусья**

Среди различных методов лечения бронхиальной астмы определенное место отводится климатотерапии. Район Приэльбрусья расположен высоко в горах, 1800 - 2000 м над уровнем моря. Климат Приэльбрусья оказывает положительное лечебное действие на больных бронхиальной астмой. К факторам горно-климатического лечения относится повышенная инсоляция, высокая концентрация отрицательно заряженных ионов кислорода, обладающих физиологической активностью, особая чистота воздуха, наличие озона и отсутствие аллергенов в окружающем воздухе. Горный климат стимулирует глюкокортикоидную функцию надпочечников, повышает неспецифическую резистентность организма. На организм больного оказывает сниженное атмосферное и парциальное давление кислорода, высокая солнечная ультрафиолетовая радиация, низкая влажность воздуха. Горный климат повышает выносливость организма к ряду экстремальных факторов и может быть использован в целях профилактики и лечения иммунозависимых и аллергических заболеваний. Горно-климатическое лечение приводит не только к клиническому эффекту, но и к определенным изменениям иммунологических, функциональных, биохимических и гормональных показателей. В клиническом эффекте в результате пребывания в горах определенное место отводится фактору элиминации причинно-значимых аллергенов. Известно, что с повышением высоты над уровнем моря аллергенная активность домашней пыли понижается. Длительное пребывание больных бронхиальной астмой с аллергией к клещу *D. Pteronyssinus* приводит к значительному клиническому улучшению состояния с последующим снижением показателей общего и специфического IgE. Горно-климатическое лечение бронхиальной астмы в условиях Приэльбрусья приводит к уменьшению проявлений симптомов бронхиальной астмы.

Климат Приэльбрусья оказывает благоприятное воздействие на организм больного. В условиях горного климата прекра-

щаются приступы удушья, улучшается общее состояние больных, повышается эмоциональный статус, но у части больных при возвращении домой приступы удушья возобновляются вновь.

Аллерген-специфическая иммунотерапия является основным методом лечения атопической бронхиальной астмы. Однако не всегда удается провести ее всем больным из-за частых приступов удушья в условиях равнинного климата.

Стремление к поиску эффективных, но в то же время безопасных и доступных методов лечения явилось основанием для разработки и внедрения метода АСИТ в условиях горного климата Приэльбрусья. Аллерген-специфическая иммунотерапия в условиях горного климата проведена 62 больным атопической бронхиальной астмой, в возрасте от 13 до 43 лет преобладали лица мужского пола.

Подбор больных для СИТ в условиях Приэльбрусья осуществлялся с учетом эффекта их предшествующего лечения. В частности, особое внимание было уделено случаям неэффективного лечения лиц, страдающих бронхиальной астмой, с применением СИТ. Среди больных, отобранных для аллерген-специфической иммунотерапии в условиях Приэльбрусья, были пациенты, которые неоднократно начинали СИТ, но вынуждены были прерывать ее из-за частых приступов удушья, и пациенты с незначительным эффектом лечения (приступы удушья продолжали беспокоить больного).

Перед направлением в горный район все больные проходили тщательное общеклиническое и аллергологическое обследование в Республиканском аллергологическом центре. Затем выезжали в Приэльбрусье, где находились на лечении 30 - 40 дней. Специфическая иммунотерапия проводилась по ускоренной схеме, инъекции аллергенов делались ежедневно в течение 30 дней, при хорошей переносимости — даже два раза в день. В последующем специфическое лечение на поддерживающей дозе аллергенов продолжалось в аллергологическом центре г. Нальчика (в среднем один курс составлял два - три месяца). По завершении курса иммунотерапии в Приэльбрусье оба больных повторно обследовались.

В условиях горного Приэльбрусья 62 больным проведен в среднем по 1 - 2 курсам специфической иммунотерапии: бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами. Боль-

ные выезжали в летний период (с июня по август) для проведения лечения.

Клиническая оценка специфической терапии при комплексном воздействии на организм горного климата Приэльбрусья и специфической иммунотерапии проводилась с учетом общепринятой методики оценки эффективности лечения (А.Д.Адо, Н.В.Андрианова, 1976):

1. Отличный эффект — приступов удушья нет после возвращения из Приэльбрусья и в последующие дни.
2. Хороший эффект, когда после возвращения приступы удушья не развились, но больной ощущал заложенность носа, зуд, першение в горле.
3. Удовлетворительный, когда приступы удушья развивались, но протекали легче, чем раньше, и купировались самостоятельно.
4. Эффекта от специфического лечения в условиях Приэльбрусья не было, приступы удушья возникали в первую же ночь, а в последующем приступы принимали обычный характер.

Специфическое лечение в условиях Приэльбрусья значительно улучшило состояние больных, т.к. отличных и хороших результатов получено более чем вдвое ( $72,2 \pm 6,1\%$  вместо  $32 \pm 6,3\%$ ) по сравнению с результатами, полученными в условиях равнинного климата ( $P < 0,001$ ). В Приэльбрусье получен терапевтический эффект и у тех больных, у которых эффекта ранее не было.

Больным с выраженной сенсibilизацией к аллергену клеща неоднократно делались безуспешные попытки провести специфическое лечение в г. Нальчике. После направления их в Приэльбрусье удалось провести специфическое лечение в условиях горного климата Приэльбрусья и добиться также хорошего эффекта.

В качестве примера приводим историю болезни больного, проходившего специфическую иммунотерапию в условиях Приэльбрусья.

Больной Х.В. 1972 г. р. (история болезни № 5371) обратился в аллергологический центр 12.06.80 г. с жалобами на периодические возникающие приступы удушья экспираторного характера. Приступы удушья чаще дома, ночью, носят элиминационный характер (прекращаются в стационаре). Навязчи-

вый сухой кашель, насморк, заложенность носа, чихание. В летнее время еще беспокоит зуд глаз, гиперемия склер, слезотечение, светобоязнь. Из анамнеза заболевания выяснено, что с восьми месяцев начали беспокоить явления аллергического диатеза при употреблении яиц и цитрусовых. В 9-месячном возрасте перенес острую пневмонию с развитием приступа удушья. Лечился стационарно в течение 1,5 месяцев. После выписки из стационара дома, ночью, развился первый приступ удушья. В последующем приступы удушья приняли четко очерченный элиминационный характер, что подтверждает бытовую атопическую сенсibilизацию (материально-бытовые условия плохие, живут в одной комнате одноэтажного дома). Семейный аллергологический анамнез неотягощен. Общеклиническое обследование выявило: 1) общий анализ крови: эр-4,4 млн, Нв-131 г/л, цв.п.-1,0, л-7600, э-18%, п-1%, с-49%, л-24%, м-7%, СОЭ-8 мм/час; 2) общий анализ мочи без патологии; 3) общий белок - 74 г/л, альбумины - 53,7, глобулины - 46,3,  $L_1$  - 7,4,  $L_2$  - 11,7, В - 9,9, А/Г=1,16; 4) фибриноген крови 2,66 г/л; 5) при рентгенологическом обследовании со стороны органов грудной клетки - повышенная прозрачность легочной ткани, определяется нечеткий легочный рисунок в прикорневых отделах. Синусы свободны. Диафрагма расположена обычно. Сердце и аорта в норме; 6) на рентгенограмме придаточных пазух лобные и гайморовые пазухи прозрачны; 7) спирометрия. Заключение: умеренно обструктивные нарушения вентиляции. Беротек улучшил бронхиальную проходимость на 14%; 8) ЭКГ: 1. Ритм синусовый правильный - 75 в 1 мин; 2. Нормальная электрическая ось сердца; 3. Нарушение процессов метаболизма в миокарде предсердий и желудочков; 9) ЛОР-осмотр - слизистая носа пастозная синюшная, обильное, слизистое, отделяемое. Диагноз: аллергический ринит.

При обследовании в аллергологическом кабинете, постановка кожно-аллергических проб выявила аллергию к домашней пыли ++++, перу подушек ++, шерсти овцы ++, к аллергену клеща *D.pteronyssinus* +++++, к пыльце луговых трав (тимофеевке ++++, еже ++++, пырею ++++, райграссу ++, мятлику +++), сорным травам (амброзии ++), культурным злакам (ржи ++++, кукурузе +). Результаты кожно-аллергических проб подтверждены положительной реакцией прямого базофильного тес-

та. Кожно-аллергические пробы с пищевыми аллергенами показали отрицательную реакцию, однако наличие аллергии к яйцам и цитрусовым было подтверждено результатами прямого базофильного теста, специфические IgE-антитела к яйцу определены PRIST тестом.

Следовательно, у больного определена сочетанная сенсibilизация к 4 группам неинфекционных аллергенов. У больного удалось определить 13 «виновных» аллергенов. Вынесен клинический диагноз: бронхиальная астма атопическая форма, средней степени тяжести. Сочетанная аллергия к бытовым, эпидермальным, пыльцевым и пищевым аллергенам.

Больному в 1980 г. назначен I курс специфической иммунотерапии (по замедленной схеме) в г. Нальчике. Однако, специфическое лечение не было завершено из-за частых приступов удушья и прервано. В 1981 г. специфическая иммунотерапия вновь началась в г. Нальчике, но не была завершена. В 1982 г. больной находился на климатотерапии в Эльбрусской больнице, где приступов удушья не было, но при возвращении домой вновь начались приступы удушья. В 1983 г. в условиях горного климата Приэльбрусья провели специфическую иммунотерапию смесью аллергенов – домашняя пыль, перо подушки, шерсть овцы по ускоренной схеме с продолжением курса лечения на поддерживающей дозе 1:100,5 в г. Нальчике. По возвращении домой приступы удушья не возобновлялись. Эффект лечения оценен как хороший. В 1984 г. больному провели третий курс специфической иммунотерапии смесью бытовых и эпидермальных аллергенов с включением аллергена клеща *D. pteronyssinus* в условиях г. Нальчика с хорошим эффектом. В 1985 г. провели четвертый курс краевым аллергеном домашней пыли, а летом этого же года пятый курс специфической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами в условиях горного климата Приэльбрусья. В результате такого поэтапного лечения с полным охватом и включением в специфическую иммунотерапию «виновных» аллергенов, с проведением 2-х курсов иммунотерапии в условиях Приэльбрусья, позволило получить хороший терапевтический эффект со стойкой клинической ремиссией – приступов удушья не было. Но в летнее время в период цветения трав беспокоил небольшой насморк. Отдаленные результаты – 17 лет с хорошим эффектом.

Данная история болезни демонстрирует, что при целенаправленном проведении аллерген-специфической иммунотерапии можно получить хороший терапевтический эффект. Однако, при сочетанной аллергии лечение становится более продолжительным и трудоемким, требующим терпения как от врача, так и от больного.

Следовательно, сочетанное воздействие горного климата Приэльбрусья и факторов специфической иммунотерапии аллергенами позволило значительно улучшить терапевтический эффект до  $72,2 \pm 6,1\%$  отличных и хороших результатов среди лиц, ранее безуспешно леченных методом СИТ.

Таким образом, полученные результаты позволяют шире рекомендовать краевые особенности республики (горный район Приэльбрусья) не только для климатотерапии, но и для проведения аллерген-специфической иммунотерапии и получения высокого эффекта при СИТ.

Эффективность специфической иммунотерапии определялась по иммунологическим показателям до и после лечения в условиях Приэльбрусья.

Нами установлено, что показатель общего IgE до лечения составил  $565,2 \pm 27,9$  МЕ/мл. После лечения выявлена тенденция снижения показателей общего IgE в среднем до  $409,0 \pm 26,4$  МЕ/мл (PL0,001).

Выявлено, что после специфической иммунотерапии базофильный тест стал отрицательным почти в 50% случаев.

Больной Т. А. 1961 г. р. (история болезни № 1672) обратился в аллергологический центр 14.10.1977 г. с жалобами на приступы удушья экспираторного характера дома, ночью, в селе у родителей, кашель со слизистой мокротой, заложенность носа. При аллергологическом обследовании была выявлена гиперчувствительность к домашней пыли, перу подушек и шерсти овцы. Наблюдался четкий эффект бытовой элиминации (в период службы в армии чувствовал себя хорошо). После возвращения домой вновь появились явления ринита. В 1982 г. дома, ночью, в селе у родителей развился приступ удушья, по поводу чего больной повторно обследовался в аллергологическом центре. Аллергологический анамнез отягощен — у тети бронхиальная астма. В детстве отмечались явления пищевой аллергии, с 1985 г. при употреблении орехов и семечек появляется ка-

шель и затрудненное дыхание. Общеклиническое обследование: рентгеноскопия органов грудной клетки — на фоне эмфиземы легких свежих очаговых и инфильтративных теней не определяется. Корни структурны. Диафрагма уплощена. Тень сердца и аорты в норме; рентгенограмма придаточных пазух носа: определяется неравномерное пристеночное утолщение слизистой гайморовых пазух; ЭКГ — ритм синусовый, правильный 70 в 1 мин; заключение ЛОР-врача — аллергический ринит.

При аллергологическом обследовании выявлена гиперчувствительность к домашней пыли (стандартный аллерген +++++, краевой аллерген домашней пыли +++, аллерген клеща *D. pteronyssinus* +++, перо подушки ++, шерсть овцы ++). С бактериальными аллергенами — пробы отрицательные. Общий IgE в сыворотке крови 2000 МЕ/мл. В результате общеклинического и аллергологического обследования больному поставлен диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, течение средней тяжести; аллергический ринит, аллергия к бытовым и эпидермальным аллергенам. Больному провели два курса специфической иммунотерапии смесью бытовых и эпидермальных аллергенов. Эффекта от лечения не было. Приступы удушья продолжали беспокоить.

В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии в г. Нальчике больному была назначена специфическая иммунотерапия в Приэльбрусье с последующим положительным терапевтическим эффектом. Интенсивность прямого базофильного теста (с аллергеном домашней пыли) снизилась с резко положительной (+++) до положительной (++). Общий IgE снизился до 500 МЕ/мл.

Данное наблюдение свидетельствует о том, что эффективность специфической иммунотерапии в условиях горного климата Приэльбрусья сопровождалась определенными изменениями иммунологических показателей.

Таким образом, разработанная и впервые апробированная методика специфической иммунотерапии в условиях горного климата Приэльбрусья базируется на суммарном действии влияния комплекса факторов горного климата и специфической иммунотерапии. Горный климат Приэльбрусья является одним из эффективных компонентов в лечении больных бронхиальной астмой и позволяет улучшить результаты иммунотерапии

более чем в два раза. Отмечено достоверное снижение уровня общего IgE и результатов реакции базофильного теста после проведения специфической иммунотерапии (PL0,001).

Следовательно, климат Приэльбрусья может быть рекомендован на всех этапах формирования повышенной чувствительности к аллергену или группе аллергенов, т.е. на стадии моно- бивалентной и поливалентной сенсibilизации. Горный климат Приэльбрусья помогает провести с большей эффективностью аллерген-специфическую иммунотерапию, что особенно важно в случаях безуспешного лечения в условиях равнинного климата. Приэльбрусье должно стать важной лечебной зоной для лиц, страдающих всеми формами аллергии и прежде всего бронхиальной астмой и предастмой.



# ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

---

---

**Пр**облема бронхиальной астмы все больше приобретает медико-социальную значимость. СИТ-метод патогенетической терапии охватывает все звенья патогенеза бронхиальной астмы.

В связи с этим, критерием надежности рассматриваемого метода терапии и показателем его эффективности могут являться результаты длительных наблюдений за состоянием пациентов, подвергнутых СИТ. В данном разделе представлен более чем 30-летний опыт авторов по СИТ и оценке отдаленных результатов специфической терапии больных с бронхиальной астмой.

Нами изучены отдаленные результаты СИТ 220 больных бронхиальной астмой, а также результаты фармакотерапии при проведении лечения 188 пациентов с использованием только медикаментов антиаллергической и симптоматической направленности.

В проведенных исследованиях отдаленные результаты иммунотерапии изучались в два этапа: первый – в течение 15 лет, второй – до 30 лет, что позволило проследить зависимость течения бронхиальной астмы от проводимой терапии. Из 220 больных 78,6% наблюдались от 5 до 15, а 21,4% – от 2 до 4 лет. Возраст больных – от 10 до 60 лет. Средний возраст составлял 27,5 лет, превалировали больные со средней степенью тяжести астмы (69%). Из 220 больных у 57,4% в момент обращения име-

лась бивалентная аллергия, в процессе наблюдения у 12,6% больных сформировалась сочетанная аллергия к 3 - 4 группам неинфекционных аллергенов.

Анализ отдаленных результатов специфической иммунотерапии проводился у 177 (80,5%) больных с хорошим и отличным терапевтическим эффектом, у 25 — с удовлетворительным и у 18 больных, у которых после длительной клинической ремиссии возобновились приступы удушья.

Продолжительность клинической ремиссии у 177 больных с отличным и хорошим результатом представлена на табл. 39.

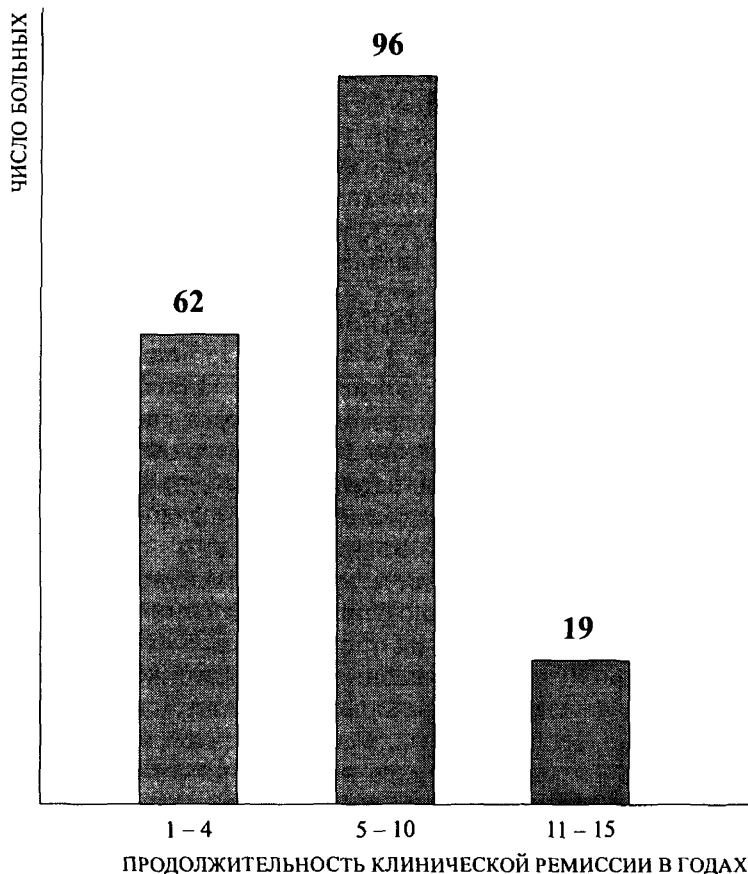
Как следует из таблицы, продолжительность клинической ремиссии у 62 больных составляла от 1 до 4 лет, у 96 — от 5 до 10, а у 19 — от 11 до 15 лет.

У 18 больных после длительной клинической ремиссии наступил рецидив астмы: после 2 - 4 лет — у 15 больных, после 5 - 10 лет — у 3 больных. Обострение астмы у 11 больных связано с прекращением лечения после одного курса специфической иммунотерапии, у 3 больных не было регулярного, непрерывного лечения, а у 4 рецидив астмы связан с присоединением новой формы сенсibilизации аллергии к пыльце амброзии и формированием сочетанной полиаллергии.

Приводим пример клинического наблюдения больного с рецидивом после длительной клинической ремиссии.

Больной С. А., 1946 г. р., (история болезни №455) обратился в аллергологический кабинет в г. Нальчике с жалобами на приступы удушья экспираторного характера, заложенность носа, чихание, особенно дома, в селе у родителей. Из анамнеза: заболел в 21 год — появился насморк, чихание. В этом же году развился первый приступ удушья. В последующем по поводу приступов удушья лечился амбулаторно и стационарно. Из данных аллергологического анамнеза: у тети по линии отца — бронхиальная астма, у сестры — астматический бронхит и отек Квинке. Общеклиническое обследование показало: 1) общий анализ крови: эр- $5,4 \cdot 10^{12}$ , Нв-153 г/л, цв.п-1,0, л- $5 \cdot 10^9$ , э-6, п-2, с-52, л-40, м-6, СОЭ-3 мм/час. 2) общий анализ мочи без патологии. 3) на флюорографии органов грудной клетки — легочные поля без видимых очаговых и инфильтративных теней, корни структурны, синусы свободные. Диафрагма подвижная. Аорта и сердце без особенностей. 4) на флюорографии

Продолжительность клинической ремиссии у 177  
больных с хорошим и отличным эффектом



гайморовых пазух — пристеночное снижение пневматизации обеих гайморовых пазух. 5) ЭКГ: 1. Ритм синусовый правильный — 76 в 1 мин. 2. Диффузные изменения миокарда.

Аллергологическое обследование: общий IgE 340 МЕ/мл, кожно-аллергические пробы (1973 г.) с бытовыми и эпидермальными аллергенами выявили аллергию к домашней пыли +++, краевому аллергену домашней пыли +++, перу подуш-

ки +++, шерсти овцы +++, с набором пыльцевых и бактериальных аллергенов пробы отрицательные. Пневмотахометрия: вдох — 4,2 л, выдох — 4,5 л. Больному поставлен диагноз: атопическая бронхиальная астма средней степени тяжести, аллергия к бытовым и эпидермальным аллергенам. Больному провели курс специфической иммунотерапии, после чего последовала клиническая ремиссия в течение 4-х лет, после чего развился приступ удушья. В этом же году больному проводится второй курс специфической иммунотерапии, при этом настоятельно рекомендовалось продолжить лечение. Однако больной ограничился проведением вновь только одного курса. В течение 7 лет приступов удушья не было, но больной стал отмечать, что при поездке в село к родителям вновь стало беспокоить затрудненное дыхание. Далее, летом, на фоне риноконъюнктивального синдрома развился приступ удушья. Скарификационные кожные пробы, поставленные больному в период ремиссии, определили аллергию к пыльце амброзии (+++). Больному проведен курс специфической иммунотерапии аллергеном амброзии с положительным терапевтическим эффектом.

Таким образом, нерегулярное проведение специфической иммунотерапии с продолжительными перерывами явилось основанием рецидива астмы и формирования сочетанной полиаллергии.

Что касается 25 больных с удовлетворительным эффектом СИТ, то длительной клинической ремиссии больные не отмечали, поскольку приступы удушья продолжали беспокоить, однако протекали в более легкой форме.

Анализ последовательности проведения СИТ у больных с удовлетворительным результатом лечения (25 чел.) позволил заключить, что у 18 из них недостаточный терапевтический эффект объяснялся нерегулярным лечением с недостаточным числом курсов специфической иммунотерапии и отсутствием полноты охвата «виновных» аллергенов в условиях поливалентной сенсibilизации.

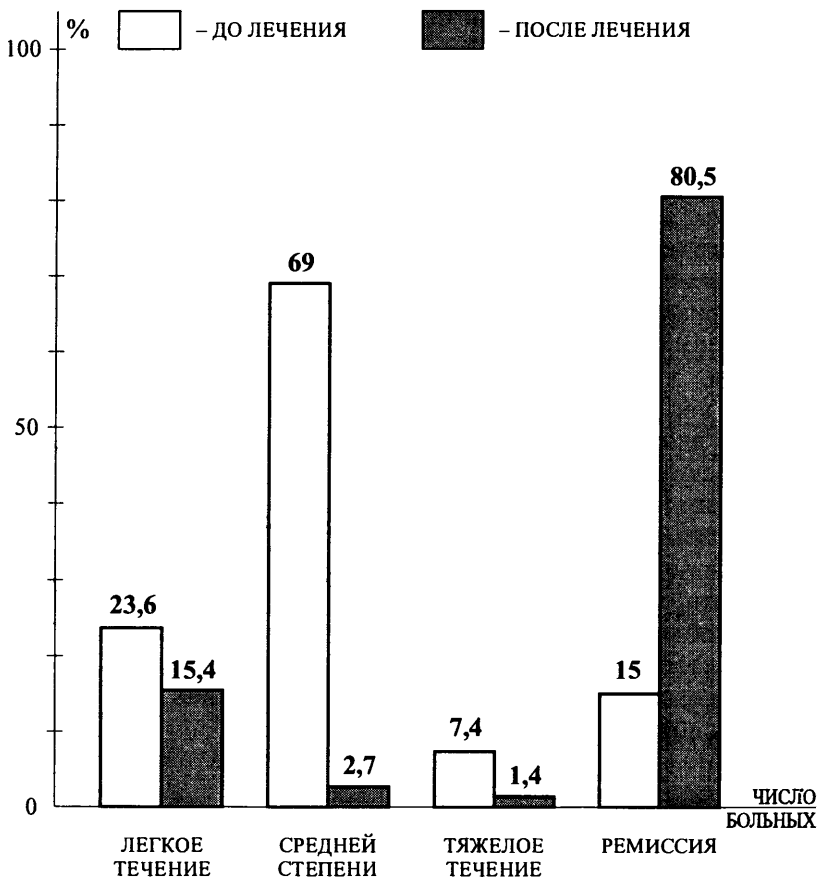
Специфическая иммунотерапия оказала существенное влияние и на тяжесть заболевания (табл. 40).

Как следует из таблицы, число больных со средней степенью тяжести бронхиальной астмы уменьшилось с 69% до 2,7%, с тяжелым течением — с 7,4% до 1,4%; легкое течение отмече-

но у 15,4% больных. В 80,5% наступила клиническая ремиссия. Исходя из наших исследований, следует, что специфическая иммунотерапия эффективна, она позволяет уменьшить в значительной степени тяжесть заболевания и продлить клиническую ремиссию.

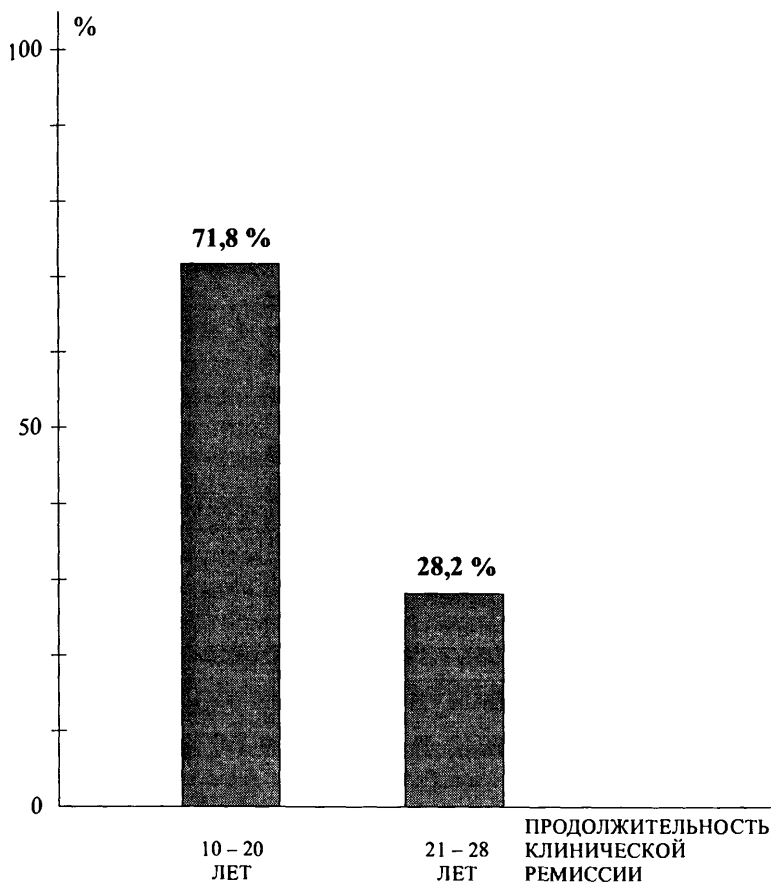
**Таблица 40**

*Сравнительная характеристика степени тяжести бронхиальной астмы до и после проведения специфической иммунотерапии 220 больным*



Начиная с 1986 г., наблюдаемая нами группа больных специфическую иммунотерапию не проводила. В 2000 г. наблюдаемые больные приглашены к врачу-аллергологу, проведен осмотр и оценка состояния наших пациентов, прошедших СИТ до 1985 г. Установлено, что у 64,5% приступов удушья нет. Из них продолжительность клинической ремиссии составляла от 10 до 20 лет у 71,8%, от 21 до 28 лет у 28,2% больных (табл. 41).

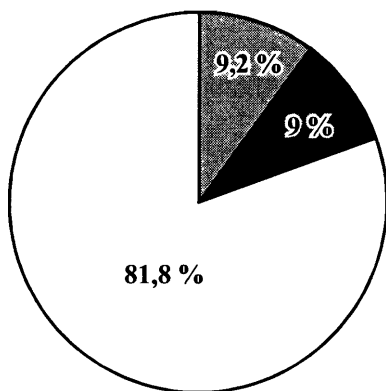
**Таблица 41**  
Продолжительность клинической ремиссии после СИТ  
у больных с бронхиальной астмой






Выявлено, что у 17,3% пациентов приступы удушья продолжают беспокоить, но протекают в более легкой форме. У 3,2% из них приступы удушья возобновились после продолжительной клинической ремиссии (от 10 до 15 лет), но протекают легко. У 9,0% больных приступы удушья протекают тяжело. У 5,9% больных в 2000 г. оценить состояние не удалось (табл. 42).

**Таблица 42**

*Отдаленные результаты эффективности СИТ больных с бронхиальной астмой (по результатам 30-летних наблюдений)*



-  – хороший и отличный эффект
-  – удовлетворительный эффект
-  – без эффекта

## **Отдаленные результаты аллерген-специфической иммунотерапии больных, прошедших лечение в детском возрасте**

Рост распространенности бронхиальной астмы среди детского и взрослого населения, раннее начало, тяжелое течение объясняют возрастающий интерес к проблеме детской астмы.

Несвоевременное проведение лечения бронхиальной астмы в детском возрасте обуславливает тяжелое течение бронхиальной астмы в более позднем возрасте и приводит к инвалидности.

В литературе встречаются противоречивые мнения относительно исходов детской астмы. Некоторые исследователи считают, что в пубертатный период астма может прекратиться. Имеются данные и о том, что только в единичных случаях могут прекратиться приступы удушья в детском возрасте, чаще детская астма трансформируется во взрослую.

Наши многолетние (30 лет) исследования позволили изучить исходы бронхиальной астмы у 106 детей, прошедших аллерген-специфическую иммунотерапию и фармакотерапию с включением в лечебную программу медикаментов антиаллергической и симптоматической направленности, на протяжении длительного промежутка времени. Длительное наблюдение позволило определить, что у большинства детей (56,1%) пищевая аллергия является пусковым фактором для развития бронхиальной астмы, затем формируется дермо-распираторный синдром. Если на этом этапе не проводятся своевременная аллергологическая диагностика и на ранних стадиях иммунотерапия, то формируется бронхиальная астма. Длительное наблюдение за детьми позволило изучить пути формирования астмы, изучить ее эволюцию. Особый интерес представляла группа детей, прошедших аллерген-специфическую иммунотерапию. Нами изучены отдаленные результаты, т. е. исход бронхиальной астмы у детей.

Отдаленные результаты аллерген-специфической иммунотерапии оценивались в 1986 г. и в 2000 г.

В результате специфической иммунотерапии в 1986 г. получено отличных и хороших результатов у  $86,8 \pm 7,0\%$ , у  $13,2 \pm 4,7\%$  приступы удушья стали протекать в легкой форме. Длительность бронхиальной астмы в момент назначения специфической иммунотерапии у  $72,2\%$  больных составляла от 1 до 4 лет, а  $27,8\%$  — от 5 до 10 лет.

Продолжительность клинической ремиссии у  $76,4\%$  больных составила от 5 до 15 лет, а у  $23,6\%$  — от 2 до 4 лет.

Приводим пример клинического наблюдения больного, прошедшего специфическую иммунотерапию в детском возрасте, с последующей длительной клинической ремиссией.



Больной О. А., 1968 г. р., (история болезни №69) обратился с жалобами на приступы удушья экспираторного характера, обычно дома, ночью, с трудом купирующийся сухой кашель. Из анамнеза заболевания: первый приступ удушья развился 20.04.1971 г. на фоне гриппа, в последующем приступы удушья стали повторяться. Четвертого мая, ночью, развился тяжелый приступ удушья, в связи с чем был госпитализирован в стационар, где в течение нескольких дней состояние улучшилось. На 10 сутки ребенок выписан из стационара. В первую же ночь дома развился приступ удушья, что говорит в пользу атопического генеза бронхиальной астмы. Аллергологический анамнез отягощен: у отца — аллергический ринит, у дяди по линии отца — астматический бронхит. У старшей сестры — лекарственная аллергия, у младшего брата — пищевая аллергия. Общеклиническое обследование: 1) общий анализ крови: эр- $4,5 \cdot 10^{12}$ , Нв-11,6 г/л, цв.п.-0,9, л- $10,4 \cdot 10^9$ , э-6, с-30, л-58, м-6, СОЭ-10 мм/час; 2) общий анализ мочи без патологии; 3) рентгеноскопия органов грудной клетки: корни структурны, синусы свободные. Диафрагма подвижная. Аорта и сердце без особенностей.

Аллергологическое обследование: общий IgE составлял 290 МЕ/мл; кожные пробы с аллергеном домашней пыли (++) , пера подушки (++) и шерсти овцы (++) . Затем проводилось неспецифическое лечение с подключением двух курсов гистаглобулина. Однако ребенка периодически продолжали беспокоить кашель и приступы затрудненного дыхания. В 1973 г. проводился курс специфической иммунотерапии смесью бытовых и эпидермальных аллергенов (д/п, п/п, ш/о). При проведении первого курса специфической иммунотерапии родители сразу стали отмечать значительное улучшение состояния, а к концу лечения состояние ребенка стало хорошим. После окончания первого курса сразу был начат второй курс, который завершился отличным эффектом. В последующем приступов удушья не было, однако ежегодно осенью больной проходил осмотр в аллергологическом кабинете для решения вопроса дальнейшей лечебной тактики.

Таким образом, специфическая иммунотерапия была начата в раннем детском возрасте, длительность астмы составляла два года, что и позволило получить отличный терапевтический эффект со стойкой клинической ремиссией к 1986 г.

Следовательно, значимость метода специфической иммунотерапии, как ведущего в комплексном лечении больных атопической бронхиальной астмой, не вызывает сомнения.

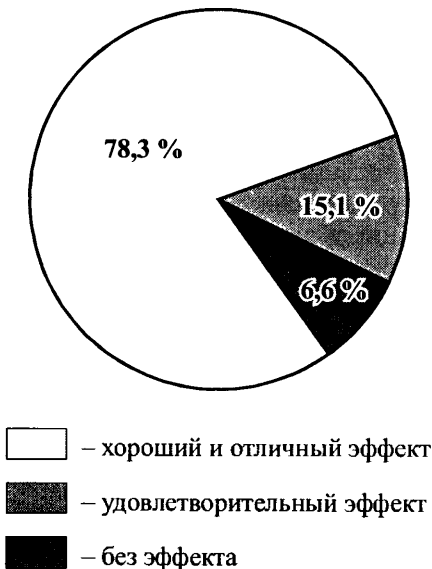
В 2000 г., т. е. еще через 15 лет, мы повторно проанализировали отдаленные результаты аллерген-специфической иммунотерапии у больных, прошедших СИТ. В момент повторного анализа у большинства (78,3%) теперь уже взрослых пациентов приступы удушья не появлялись.

Продолжительность клинической ремиссии у 78,3% пациентов с отличным и хорошим эффектом составила от 10 до 28 лет: у 64,4% – от 10 до 20 лет, у 35,6% – от 21 до 28 лет (табл. 43).

По нашим данным приступы удушья прекратились в детском возрасте (после СИТ аллергенами) в 78,3% случаев. У 15,1% приступы удушья продолжают беспокоить, 6,6% больных в связи с утяжелением течения бронхиальной астмы стали инвалидами по состоянию здоровья.

**Таблица 43**

*Отдаленные результаты СИТ больных с бронхиальной астмой, прошедших лечение в детском возрасте (результаты 30-летних наблюдений)*



Анализ причин, приведших к инвалидизации показал, что, как правило, инвалидизация развивалась у лиц с недостаточным эффектом при проведении иммунотерапии; удовлетворительный результат лечения был чаще у пациентов, которые не выдерживали рекомендаций врача-аллерголога по вопросам пищевой и бытовой элиминации, и др. факторы.

Следовательно, своевременное проведение аллерген-специфической иммунотерапии в детском возрасте позволяет предотвратить трансформацию детской астмы во взрослую.

## **Отдаленные результаты фармакотерапии**

188 пациентов по различным причинам не смогли провести специфическую иммунотерапию, лечились неспецифическими методами лечения (инталом, гистаглобулином, антигистаминными, бронхолитическими и другими препаратами). Эта группа больных полностью соответствовала предыдущей группе, леченной с включением метода специфической иммунотерапии, по возрастному составу, тяжести заболевания и продолжительности наблюдения за больными.

В результате фармакотерапии в 2000 г. лишь у 12,6% больных наступила нестойкая клиническая ремиссия, т. е. прекратились приступы удушья, но атопическая бытовая сенсibilизация сохранялась, поскольку они четко замечали, что при контакте с домашней пылью появлялся насморк, кашель, чихание и, если больной своевременно не принимал лекарства или не прекращал контакта, развивался приступ удушья. 54,4% больных с бронхиальной астмой продолжают болеть. У 33% больных бронхиальная астма приняла тяжелое рецидивирующее течение, приступы удушья с трудом купировались, что явилось основанием для назначения гормональных препаратов. В последующем все они стали гормонозависимыми больными и инвалидами второй группы. Из них у 52,2% имелась сочетанная сенсibilизация, у остальных — бивалентная. Определение общего IgE у этих больных показало довольно высокие уровни — до 2000 МЕ/мл, средний уровень составлял 1034,5 МЕ/мл.

Приводим пример клинического наблюдения больного с тяжелым течением атопической бронхиальной астмы.

Больной Г. М., 1942 г. р., (история болезни №1475) обратился в аллергологический центр 4.02.1977 г. с жалобами на приступы удушья экспираторного характера, появляющиеся чаще дома, ночью, которые быстро возникают и легко купируются, и кашель с отделением скудного количества слизистой мокроты. Из анамнеза заболевания: первый приступ удушья развился в 1972 г. на фоне полного здоровья дома, ночью. Лечился амбулаторно и стационарно. В больнице состояние больного улучшалось, но при выписке в первую же ночь дома развился приступ удушья, что подтверждает atopический генез астмы. В аллергологический центр больной явился с результатами общеклинического обследования: 1) общий анализ крови: эр- $4,6 \cdot 10^{12}$ , Нв-131 г/л, цв.п.-0,9, л- $7,6 \cdot 10^9$ , э-4, п-1, с-49, л-24, м-7, СОЭ-6 мм/час. 2) общий анализ мочи без патологии. 3) на флюорографии органов грудной клетки – повышенная прозрачность легочных полей без очаговых и инфильтративных теней. Синусы свободны, диафрагма обычно расположена. Сердце и аорта в норме. 4) на ЭКГ: 1. Ритм синусовый правильный. 2. Синусовая тахикардия 94 в 1 мин. 3. Вертикальная электрическая позиция сердца. 5) пневмотахокардия: вдох – 5,5 л, выдох – 4,5 л.

Аллергологическое обследование выявило резко положительные кожно-аллергические пробы с аллергеном домашней пыли +++++, пера подушки ++, шерсти овцы ++. Больному поставлен диагноз: atopическая бронхиальная астма средней степени тяжести. Аллергия к бытовым и эпидермальным аллергенам. Назначается один курс специфической иммунотерапии. Однако больной прерывает его, не завершив до конца. В дальнейшем он лечится неспецифическими методами (бронхолитики, отхаркивающие средства, антигистаминные препараты). Несмотря на проводимое лечение со временем приступы удушья стали протекать тяжело, с трудом купировались внутривенным введением эуфиллина, появилась одышка. Астма потеряла черты atopической, приобрела тяжелое рецидивирующее течение, что и явилось основанием назначения гормональных препаратов врачом-терапевтом. Поддерживающая доза преднизолона в 1985 г. составляла 30 мг/сутки. Больной нетрудоспособен, инвалид второй группы по бронхиальной астме.

В 1985 г. больного повторно обследовали в динамике наблю-

дения. 1) общий анализ крови и мочи — без патологии. 2) на флюорографии органов грудной клетки от 1.04.85 г. — усиление и деформация легочного рисунка в прикорневых зонах и нижних долях обоих легких. Корни структурны, синусы свободные, неглубокие. Купола диафрагмы уплощены. Аорта развернута. Сердце в норме. 3) на флюорографии придаточных пазух пневматизация их обычная. Носовая перегородка не искривлена. 4) ЭКГ: 1. Ритм синусовый, правильный 106 в 1 мин. 2. Гипертрофия правого предсердия и правого желудочка. 3. Диффузные изменения миокарда. Общий IgE от 24.02.1986 г. — 2000 МЕ/мл.

Таким образом, больной обратился в аллергологический кабинет с типичной атопической бронхиальной астмой с четким элиминационным характером течения. Лечился фармакотерапевтическими методами; астма приобрела тяжелое течение (гормонозависимый вариант). Сформировалось легочное сердце. Длительность астмы в 2000 г. — 28 лет.

Сравнивая отдаленные результаты СИТ аллергенами и фармакотерапевтического лечения, определено, что специфическая иммунотерапия аллергенами позволила получить клиническую ремиссию в 2000 г. у 78,3% детей и 64,5% взрослых, а при проведении лечения фармакологическими методами у 18,6% детей и 12,6% взрослых. Тяжелое течение бронхиальной астмы сформировалось у 9% при лечении СИТ, а при лечении медикаментами — у 33% больных.

Таким образом, 30-летний опыт наблюдения за больными атопической формой бронхиальной астмы позволяет утверждать, что специфическая иммунотерапия аллергенами является эффективным методом лечения заболеваний детей и взрослых и должна проводиться на всех этапах формирования сенсibilизации. Чем раньше начато специфическое лечение и чем полнее охват этиологически-значимых аллергенов, тем эффект от лечения выше. Более высокий результат можно получить, если специфическое лечение проводится в детском возрасте на стадии моно- и бивалентной сенсibilизации.

Фармакотерапевтические методы важны в оказании неотложной помощи и предупреждения приступов удушья, но при их отмене приступы удушья рецидивируют с новой силой и частотой. Поэтому больной обречен на пожизненное применение ингаляторов и симптоматических средств.

# АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

---

---

**Н**азначению СИТ больному с инфекционно-аллергической бронхиальной астмой предшествует проведение специфической алергодиагностики с использованием набора неинфекционных (домашняя пыль, пыльца растений и др.) и инфекционных (бактериальных) аллергенов.

Современная диагностика бронхиальной астмы основывается на результатах алергологического, бронхологического, рентгенологического, радиопневмографического обследования больных.

Специфическая алергодиагностика имеет целью выявление причинно-значимых аллергенных факторов неинфекционной и инфекционной природы. В случае выявления гиперчувствительности к пыльцевым, бытовым и др. атопическим аллергенам у больного, имеющего сенсibilизацию к микробным аллергенам, первоначально проводят СИТ с использованием неинфекционных аллергенов, а затем — курс СИТ с применением бактериальных аллергенов. Эффективность СИТ в последнем случае зависит во многом как от выбора оптимальных лечебных доз препарата с учетом индивидуальной чувствительности к аллергенам микроба, так и от биологической активности и специфичности препаратов бактериальных аллергенов.

---

\* Глава написана совместно с Т. А. Червинской, О. Н. Лариной.

Знакомство с обширной литературой, касающейся постановки кожных тестов с бактериальными аллергенами, показывает, что имеющиеся работы по типу используемого препарата можно разделить на три категории: применение для диагностики аутовакцин, гетеровакцин (корпускулярных аллергенов) и, так называемых, термостабильных фракций по методу Эндо-Варжиковского.

К первой категории исследований принадлежат ранние работы (А. Н. Степанов, 1929; J. Liška, 1955), в которых кожные тесты производились с аутовакцинами, состоящими из нескольких микроорганизмов. Цель постановки кожных проб в этих случаях объяснялась необходимостью выявить чувствительность больного к флоре дыхательного тракта, не выделяя при этом сенсибилизации к каждому ее представителю.

Помимо кожных тестов некоторые авторы осуществляли постановку бронхиальных тестов, используя при этом препараты суспензий микробов, выделенных из бронхов больных.

Работы А. Д. Адо, В. Н. Федосеевой в 1967-98 гг. посвящены разработке корпускулярных лечебных аллергенов (аллерговакцин) для гипосенсибилизирующей терапии больных с инфекционно-аллергической бронхиальной астмой, имеющих гиперчувствительность к аллергенам условно-патогенных микробов дыхательного тракта (*Neisseria perflava*, *Staphylococcus aureus*, *epidermidis* и др.). Преимущество препаратов, используемых этими авторами, с одной стороны, заключается в том, что для их изготовления выбраны штампы, выделенные со слизистых бронхов при бронхоскопии больных, с другой стороны — выращивание культур осуществлялось на целлофановых дисках, что позволило получить препарат, максимально обогащенный экзогенными метаболитами микробов. Авторы назвали препарат «нативный» бактериальный аллерген: Аллерген из *Neisseria perflava* зарегистрирован в МЗ РФ и в настоящее время используется для гипосенсибилизирующей терапии больных с гиперчувствительностью к нейссерияльному аллергену. Этот аллерген может быть использован как для лечения, так и для диагностики нейссерияльной аллергии. В качестве примера СИТ нативным бактериальным аллергеном можно рассмотреть инструкции по применению аллергена нейссерии перфлава, сенсибилизация к которой выявлена более чем у 50% больных с инфекционно-аллергической бронхиальной астмой.

## ИНСТРУКЦИЯ (образец)

по применению аллергена нейссерии перфлава для диагностики и специфической иммунотерапии (*Allergenium Neisseria perflava*)

Аллерген нейссерии перфлава представляет собой смесь инактивированных фенолом микробных клеток и продуктов их метаболизма.

Мутноватая гомогенная жидкость беловатого цвета, консервант — фенол. Препарат содержит в 1 мл  $400 \pm 100$  млн. микробных клеток. Выпускают в комплекте с разводящей жидкостью.

**Иммунобиологические свойства.** Препарат вызывает положительную местную реакцию при постановке внутрикожной пробы у лиц, имеющих повышенную чувствительность к нейссерии перфлава, а также оказывает терапевтический эффект при проведении специфической иммунотерапии у больных инфекционно-аллергическими заболеваниями.

**Назначение.** Специфическая диагностика повышенной чувствительности к нейс-серии перфлава методом кожных проб, а также специфическая иммунотерапия больных инфекционно-аллергическими заболеваниями в возрасте старше 15 лет.

**Способ применения и дозировка.** Для специфической диагностики аллергии вводят внутрикожно в объеме 0,05 мл в среднюю треть ладонной поверхности предплечья, обработанную 700 этиловым спиртом. Одновременно в качестве контроля вводят внутрикожно 0,05 мл разводящей жидкости (последняя используется в качестве тест-контрольной жидкости). Реакция на разводящую (тест-контрольную) жидкость должна быть отрицательной, при положительной реакции на разводящую жидкость реакцию на аллерген не учитывают.

Перед постановкой кожной пробы с аллергеном для определения реактивности кожи вводят внутрикожно 0,01%-ный раствор гистамина в объеме 0,02 мл, который готовят путем разведения гистамина-дигидрохлорида (1 часть) 0,9%-ым раствором натрия хлорида изотонического для инъекций (9 частей). Реакция кожи на гистамин должна быть положительной, при отрицательной реакции на гистамин аллерген не вводят.

Аллерген, разводящую жидкость, 0,01%-ный раствор гистамина набирают с соблюдением правил асептики в стерильные шприцы вместимостью 1,0 мл с делениями на 0,1 мл стерильными иглами путем прокола резиновой пробки флакона, предварительно обработанной 700 этиловым спиртом. Шприцы и иглы должны быть индивидуальными для каждого препарата и для каждого больного.



Неиспользованный полностью препарат пригоден к применению не более 1 месяца при соблюдении указанных условий и при хранении при температуре  $(6 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

Не пригодны к применению флаконы с нарушенной целостностью, маркировкой, а также при изменении физических свойств препарата.

Постановку внутрикожных проб проводит специально обученный медицинский персонал.

**Реакция на введение препарата.** У лиц, имеющих повышенную чувствительность к нейссерии перфлана, в месте введения препарата развивается реакция кожи в виде волдыря или инфильтрата и гиперемии.

Реакцию кожи учитывают через 20 минут (реакции немедленно-го типа) и регистрируют согласно прилагаемым схемам.

Критерием оценки положительной кожной реакции служит размер волдыря или инфильтрата.

*Схема учета кожной реакции через 20 мин.*

Оценка реакции		Размер и характер реакции
Отрицательная	–	Отсутствие волдыря и гиперемии любого размера, волдырь до 3 мм
Положительная	+	Волдырь 4 - 8 мм, гиперемия
Положительная	++	Волдырь 9 - 15 мм, гиперемия, или волдырь 9 - 15 мм с псевдоподиями, гиперемия
Положительная	+++	Волдырь 16 - 20 мм, гиперемия, или волдырь 16 - 20 мм и более с псевдоподиями, гиперемия

*Схема учета кожной реакции через 24 - 48 часов*

Оценка реакции		Инфильтрат	Гиперемия
Отрицательная	–	до 7 мм	любого размера или отсутствует
Положительная	+	от 8 до 19 мм	в пределах инфильтрата и более
Положительная	++	от 20 до 29 мм	в пределах инфильтрата и более
Положительная	+++	не менее 30 мм	в пределах инфильтрата и более

Специфическую иммунотерапию (СИТ) проводят путем подкожных инъекций различных разведений аллергена в постепенно возрастающих дозах.

Для приготовления лечебных разведений аллерген последовательно десятикратно разводят разводящей жидкостью по следующей схеме:

1 разведение 1:10 ( $10^{-1}$ )

2 разведение 1:100 ( $10^{-2}$ )

3 разведение 1:1 000 ( $10^{-3}$ )

4 разведение 1:10 000 ( $10^{-4}$ )

5 разведение 1:100 000 ( $10^{-5}$ )

6 разведение 1:1 000 000 ( $10^{-6}$ )

Для этого берут 6 маркированных флаконов, содержащих по 4,5 мл разводящей жидкости. В первый флакон вносят стерильным шприцем при соблюдении условий асептики 0,5 мл аллергена. Этот флакон будет соответствовать разведению 1:10 ( $10^{-1}$ ). После тщательного перемешивания из первого флакона другим стерильным шприцем 0,5 мл смеси переносят во второй флакон, вновь перемешивают, затем 0,5 мл смеси из второго флакона переносят в третий и так последовательно до флакона №6 (каждый раз новым шприцем).

Категорически запрещается разведение аллергенов во флаконах, в которых ранее были какие либо лекарственные вещества или биологические препараты. Разведенные аллергены хранят при температуре (+4 - +8)°С не более месяца.

Для начала специфического лечения рекомендуется определить пороговую чувствительность к аллергену. Для этого на ладонной поверхности предплечья одновременно ставят внутрикожно 3 - 4 пробы с разведениями аллергена  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  в дозе 0,1 мл. При наличии положительных реакций начальной лечебной дозой считается наибольшее разведение аллергена, которое дает сомнительную или отрицательную кожную реакцию, В том случае, если повышенная чувствительность отсутствует, лечение можно начинать с больших концентраций аллергена ( $10^{-3}$  или  $10^{-2}$ ).

В дальнейшем повышение доз аллергена производят индивидуально в зависимости от переносимости больным препарата.

Интервалы между инъекциями составляют 3 дня, а в разведении  $10^{-2}$  и  $10^{-1}$  - 5 дней.

Инъекции проводят подкожно в области предплечья или плеча в дозе от 0,1 до 0,7 - 1,0 мл (от 4 до 10 инъекций каждого разведения).

Первые 2 - 3 инъекции могут сопровождаться возникновением не резко выраженной реакции в виде усиления кашля, ринита и других симптомов основного заболевания, что не является препятствием продолжения лечения.

При наличии более выраженной реакции следующую инъекцию аллергена нужно пропустить. В дальнейшем лечение продолжать с дозы, на один два порядка ниже той, при которой возникла реакция обострения.

*Схема специфической иммунотерапии аллергеном  
нейссерия перфлава*

Разведение аллергена	Схема разведения	Номер инъекции	Доза в мл	Интервалы между инъекциями
1:1000000	$10^{-6}$	1	0,1	Через трое суток на четвёртые
		2	0,2	
		3	0,4	
		4	0,7	
1:100000	$10^{-5}$	5	0,1	Через трое суток на четвёртые
		6	0,2	
		7	0,4	
		8	0,7	
1:10000	$10^{-4}$	9	0,1	Через трое суток на четвёртые
		10	0,2	
		11	0,4	
		12	0,7	
1:1000	$10^{-3}$	13	0,1	Через трое суток на четвёртые
		14	0,2	
		15	0,3	
		16	0,4	
		17	0,5	
		18	0,7	
1:100	$10^{-2}$	19	0,1	Через пять суток на шестые
		20	0,2	
		21	0,3	
		22	0,4	
		23	0,5	
		24	0,6	
		25	0,7	
		26	0,8	
		27	0,9	
		28	1,0	
		1:10	$10^{-1}$	
30	0,1			
31	0,2			
32	0,3			
33	0,4			
34	0,5			
35	0,6			
36	0,7			
37	0,8			
38	0,9			

Специфическую иммунотерапию проводят индивидуально, в каждом отдельном случае дозы и длительность курса определяются по усмотрению врача. Курс СИТ продолжается от четырех до шести месяцев, может быть сокращен до 3 - 5 месяцев, после чего назначается «поддерживающая терапия», которую больной может получать 1 - 3 года. Инъекции аллергена в разведении 1:10 в дозе 1 мл проводят в течение 1 - 3 лет, из них первые 6 месяцев с интервалом 2 недели и в последующем — 1 раз в месяц. В тех случаях, когда больной плохо переносит большие дозы аллергена, в качестве поддерживающей дозы используют дозу, переносимую больным.

При проведении специфической иммунотерапии при учете показаний, противопоказаний и соблюдении правильной методики лечения осложнения встречаются редко.

В процессе специфической гипосенсибилизации могут наблюдаться реакции обострения аллергического заболевания, активизации локальной инфекции. С целью профилактики этих осложнений необходимо проводить правильный контроль за лечением.

Лечение аллергеном нейссерия перфлана желательно начинать в условиях стационара с целью проведения постоянного контроля за состоянием аллергического процесса и очага инфекции в период адаптации больного к лечению. В дальнейшем при хорошей переносимости специфическая гипосенсибилизация может быть продолжена амбулаторно под контролем врача аллерголога.

В процессе лечения необходимо проводить исследование крови 1 раз в месяц, ежемесячное обследование очагов инфекции с привлечением соответствующих специалистов (отоларингологов, стоматологов, пульмонологов, терапевтов). При наличии каких-либо осложнений в процессе амбулаторного лечения больной должен быть обследован в стационаре.

## **Аллергологическое обследование с использованием бактериальных аллергенов**

Специфическое аллергологическое обследование включает:

- аллергологический анамнез;
- кожные тесты (скарификационные, внутрикожные);
- провокационные ингаляционные тесты;
- выявление специфических IgE в сыворотке крови больных к диагностическим аллергенам.

Аллергологический анамнез выявляют по схеме, разработанной в НИАЛ АМН СССР (Адо А. Д., 1963).

Показания и противопоказания для постановки кожных тестов указаны в методическом письме Адо А. Д., Титовой С. М., Самушия Ю. А., 1969.

**Таблица 44**

*Оценка внутрикожных тестов при немедленном типе реакции (по И. Лишка, 1963)*

Оценка реакции	Условные обозначения	Характеристика реакции
Сомнительная	±	Задержка рассасывания инфильтрата после введения аллергена по сравнению с контролем
Слабopоложительная	+	Уртикарный волдырь диаметром 4 - 8 мм, окруженный зоной гиперемии
Положительная	++	Уртикарный волдырь диаметром 8 - 15 мм с окружающей эритемой
Резко положительная	+++	Уртикарный волдырь диаметром 15 - 20 мм с эритемой и псевдоподиями
Очень резко положительная	++++	Уртикарный волдырь диаметром более 20 мм с выраженными псевдоподиями, добавочными уртикарными высыпаниями по краям или лимфангоитом

Оценка немедленного типа кожной реакции проводилась через 15 - 20 минут, отсроченного — через 6 - 24 часа, замедленного типа — через 48 часов (табл. 44, 45).

Проявлялись немедленные, немедленно-замедленные и замедленные реакции кожи. Оценку проводили с помощью специальной линейки.

Используют для диагностики стандартные бактериальные аллергены производства Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии, приготовленные по методу Эндо-Вержинского (1 кожная доза содержится в 0,1 мл.).

Группа бактериальных аллергенов, используемых для кожного тестирования: стафилококк золотистый, нейссерия перфлава, стафилококк белый непатогенный, стрептококк гемолитический, стрептококк пиогенный, стафилококк гемолитический, пневмококк, кишечная палочка, протей мирабилис, протей моргани, дифтероид, бранамела катаралис (по старой номенклатуре — нейссерия катаралис), энтерококк и

## Оценка внутрикожных тестов при замедленном типе реакции

Оценка реакции	Условные обозначения	Характеристика реакции
Отрицательная	–	Гиперемия отсутствует или не превышает 10 мм в диаметре, инфильтрат отсутствует
Сомнительная	±	Гиперемия не более 10 - 14 мм в диаметре, инфильтрата нет
Слабоположительная	++	Гиперемия 15 - 20 мм в диаметре, инфильтрат слабо выражен
Положительная	+++	Гиперемия 20 - 29 мм в диаметре, инфильтрат выражен, имеется болезненность при пальпации
Резко положительная	++++	Гиперемия 30 мм и более в диаметре, инфильтрат резко выражен, болезненный

аллергены плесневых грибов альтернарии, резопус.

Показания и противопоказания для постановки кожных тестов с бактериальными аллергенами, техника кожного тестирования, оценка результатов проб указаны в методических рекомендациях «Специфическая диагностика и специфическая иммунотерапия инфекционно-аллергической бронхиальной астмы», составленных А. Д. Адо с соавторами в 1985 г.

СИТ проводят больным старше 15 лет, у которых аллергологический анамнез и клиника заболевания указывают на наличие бактериальной аллергии, подтверждаемой выраженными положительными кожными аллергическими пробами к одному или нескольким видам бактериальных аллергенов. При возможности специфичность сенсибилизации следует подтвердить также постановкой провокационных проб (ингаляционной при бронхиальной астме) с аллергенами, на которые получены и положительные кожные реакции. Метод специфической гипосенсибилизации состоит из многократных инъекций аллергена в постепенно возрастающих дозах с увеличением интервалов между инъекциями в конце курса лечения.

СИТ показана при следующих заболеваниях:

1. Преаастматические заболевания – аллергический ринит, риносинуситы, хронический бронхит с астмоидным компонен-

том и наличием бактериальной сенсibilизации.

- Инфекционно-аллергическая бронхиальная астма первой стадии легкой и средней форм течения (ИИ1 ИИ2 – по классификации А. Д. Адо и П. К. Булатова).

*Обязательным условием при проведении специфического лечения является наличие ремиссии аллергического заболевания и предварительная санация очагов инфекции.*

Противопоказания к применению специфической гипосенсибилизирующей терапии: острая стадия аллергии, сопутствующие декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, печени, почек, болезни крови, психические заболевания, острая и подострая фазы ревматизма, туберкулез любой локализации в активной стадии, сахарный диабет, тиреотоксикоз, легочная недостаточность II и III степени, онкологические заболевания, беременность и период лактации, острые инфекционные заболевания в период реконвалесценции и после профилактических прививок в течение месяца.

Подобно тому, как проводят прик-титрование небактериального аллергена перед началом СИТ, перед проведением СИТ бактериальными аллергенами осуществляют, так называемое, алергометрическое титрование с целью определения пороговой дозы аллергена на основе индивидуальной гиперчувствительности больного к лечебной форме бактериального аллергена.

Алергометрическое внутрикожное титрование проводится по методике, описанной О. Н. Лариной, 1989.

Из исходной концентрации бактериального аллергена (нейссерии перфлава и стафилококка золотистого) готовят серию двукратных разведений, начиная с минимальной концентрации (разведение цельного аллергена 1:1024), аллерген вводят внутрикожно в область медиальной поверхности предплечья в дозе 0,05 мл. Тест считается положительным, если гиперемия через 24 - 48 часов составляла от 15 до 20 мм в диаметре, инфильтрат был слабо выражен (26).

Внутрикожный титр аллергена – наибольшее разведение специфического аллергена, давшее положительный внутрикожный тест.

## **СИТ при инфекционно-аллергической бронхиальной астме**

Для СИТ в отечественной аллергологической практике чаще всего используют коммерческие препараты по методу Эндо-Вержиковского (производства Казанского НИИЭМ) в диагностической форме. Для СИТ применяют разведения диагностического аллергена от  $10^{-6}$  до  $10^{-1}$  (табл. 46).

Спецификация гипосенсибилизирующей терапии проводится подкожными инъекциями бактериального аллергена в возрастающих дозах для каждого разведения препарата по общепринятой схеме.

Гипосенсибилизирующую терапию проводят строго индивидуально, в каждом отдельном случае дозы и длительность курса определяются по усмотрению врача аллерголога. Курс гипосенсибилизации продолжается от четырех до шести месяцев, после чего назначается «поддерживающая терапия».

Введение лечебной дозы препарата необходимо производить шприцем отдельным для каждого разведения. Лечебный комплект состоит из 60 флаконов разводящей жидкости по 4,5 мл и 100 кожн. доз аллергена. Приготовление разводящей жидкости в лечебных учреждениях запрещается.

Разведение препарата осуществляется в соответствии с Инструкцией к препарату.

Категорически запрещается разведение аллергенов во флаконах, в которых ранее были какие-либо лекарственные вещества или биологические препараты для разведения (в случае необходимости берутся новые флаконы, простерилизованные в автоклаве или суховоздушном шкафу по существующим режимам стерилизации).

Разведенные аллергены хранят во флаконах под стерильной салфеткой при температуре  $-4^{\circ}\text{C} + 8^{\circ}\text{C}$  не более месяца.

Специфическую иммунотерапию бактериальными аллергенами проводит специально обученный медицинский персонал. Перед введением флаконы с аллергеном просматривают и выбраковывают в том случае, если в них появляется осадок, не разбивающийся при встряхивании, имеются трещины или на флаконах отсутствуют этикетки. Не пригодны к употреблению флаконы с истекшим сроком годности.



**Оказание помощи при реакциях общего типа – анафилактическом шоке.** В случае, если во время введения аллергена с диагностической или лечебной целью у пациента возникает общая слабость или возбуждение, беспокойство, чувство жара во всем теле, покраснение лица, сыпь, кашель, затрудненное дыхание, боли в животе, необходимо проводить следующие мероприятия (первую доврачебную помощь):

1. Немедленно прекратить введение аллергена, уложить больного (голова ниже ног), повернуть голову в сторону, выдвинуть нижнюю челюсть, удалить снимающиеся зубные протезы.
2. Наложить жгут выше места введения на 25 минут.
3. Обколоть место инъекции 0,3 - 0,5 мл 0,1%-ного раствора адреналина с 4,5 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида.
4. К месту инъекции приложить лед или пузырь с холодной водой на 10 - 15 минут.
5. В конечность, свободную от жгута, ввести 0,3 - 0,5 мл 0,1%-ного раствора адреналина.
6. Срочно вызвать врача.

**Первая врачебная помощь.** Если выполнены 1 - 5 пункты и нет эффекта, следует:

1. Ввести 0,3 - 0,5 мл 0,1%-ного раствора адреналина подкожно с интервалами 10 - 15 минут. Кратность и доза вводимого адреналина зависят от тяжести реакции и уровня артериального давления. При тяжелом анафилактическом шоке раствор адреналина необходимо ввести внутривенно в 20 мл 40%-ного раствора глюкозы. Общая доза адреналина не должна превышать 2 мл. Следует помнить, что повторное введение малых доз адреналина более эффективно, чем однократное введение большой дозы.
2. Если артериальное давление не стабилизируется, необходимо срочно начать внутривенное капельное введение норадrenalина (или мезатона) 0,2 - 1,0 - 2,0 мл на 500 мл 5%-ного раствора глюкозы.
3. Внутримышечно или внутривенно струйно ввести глюкокортикостероидные препараты: преднизолон 60 - 120 мг, дексаметазон 8 - 16 мг или гидрокартизон сукцинат или гемисукцинат 125 - 250 мг.
4. Внутримышечно ввести 2 мл 0,1%-ного раствора тавегила или 2,5% раствора супрастина.
5. При бронхоспазме внутривенно вводится 10,0 мл 2,4%-ного раствора эуфиллина на 0,9%-ном растворе натрия хлорида.
6. Сердечные гликозиды, дыхательные analeптики (строфантин, коргликон, кордиамин) вводятся по показаниям
7. При необходимости следует отсосать слизь из дыхательных путей, рвотные массы и проводить отсигенотерапию.
8. Все больные с анафилактическим шоком подлежат госпитализа-

ции. Транспортирование больных производится после выведения из угрожающего состояния реанимационной бригадой, т. к. в ходе эвакуации возможно повторное падение артериального давления и развитие коллапса.

Дозы вводимых препаратов и тактика врача определяются клинической картиной, но во всех случаях необходимо в первую очередь введение адреналина, глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов.

Введение антигистаминных препаратов фенотиазинового ряда (пипольфен, дипразин и др.) и препаратов кальция не рекомендуется.

Учитывая возможность развития аллергических реакций общего типа и анафилактического шока у отдельных высокосенсибилизированных лиц, больные после введения аллергена должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 минут. Аллергологический кабинет должен быть обеспечен средствами противошоковой терапии.

**Оценка результатов лечения.** Результаты специфической гипосенсибилизации оценивают после проведения полного курса лечения и контрольных наблюдений за больными в течение 1 - 3 лет. При оценке лечения учитывают клинические данные и результаты кожно-аллергических проб.

Принимают четырехбалльную оценку эффективности терапии.

«Отличный» результат (4 балла) – при проведении поддерживающей терапии больной не отмечает симптомов заболевания, больной полностью трудоспособен.

«Хороший» результат (3 балла) – больной редко отмечает не резко выраженные симптомы болезни, которые быстро купируются приемом симптоматических препаратов и спазматических средств, больной полностью трудоспособен.

«Удовлетворительный» результат (2 балла) – у больного имеются симптомы заболевания, несмотря на прием антигистаминных, спазмолитических препаратов и других симптоматических средств, но состояние и самочувствие значительно лучше, чем до проведения специфической иммунотерапии (приступы болезни реже, симптомы меньшей интенсивности). В период обострения у больного частично снижается трудоспособность.

«Неудовлетворительный» результат (1 балл) – лечение оказалось неэффективным.

**Противопоказания к применению.** Обострение аллергического заболевания, острые интеркуррентные инфекции, хронические болезни в стадии декомпенсации, беременность, туберкулез любой локализации в стадии обострения, психические заболевания в фазе обострения, коллагенозы, злокачественные заболевания.

С целью выявления противопоказаний врач непосредственно перед введением аллергена проводит опрос и осмотр больного.

**Форма выпуска.** Выпускают в комплекте, который состоит из 1 флакона с аллергеном (2,0 мл) и 9 флаконов с разводящей жидкостью (4,5 мл), флаконы укупорены резиновыми пробками и завальцованы алюминиевыми колпачками. Флаконы упаковывают в пачку из картона, вкладывают инструкцию по применению.

**Срок годности.** Срок годности бактериального аллергена — 2 года. Срок годности разводящей жидкости — 5 лет.

**Условия хранения и транспортирования препарата.** Аллерген хранят в темном помещении с относительной влажностью воздуха не более 60% при температуре ( $6 \pm 2$ )°С. Транспортирование всеми видами крытого транспорта в условиях, исключающих замораживание.

Рекламации на физические и специфические свойства препарата направлять в Государственный НИИ стандартизации и контроля медицинских иммунобиологических препаратов им. Л. А. Тарасевича (г. Москва, Г-2, Сивцев-Вражек, д.41, тел/факс: (095) 241-39-22) и в адрес предприятия, изготовившего препарат.

При наличии более выраженной реакции следующую инъекцию аллергена нужно пропустить. В дальнейшем лечение продолжать с дозы, на один-два порядка ниже той, при которой возникла реакция обострения.

При наличии полисенсibilизации лечение проводят одновременно смесью 2 - 3 бактериальных аллергенов из одного шприца (по Т. В. Толпегинной и соавт.).

Курс лечения продолжается 4 - 6 месяцев, однако может быть сокращен до 3 - 5 месяцев. Подход всегда должен быть индивидуальным, в зависимости от пороговой чувствительности к аллергену, переносимости инъекции аллергена и др.

После окончания курса лечения необходимо назначать «поддерживающую» терапию — инъекции аллергена в разведении 1:10 в дозе 1 мл проводят в течение 1 года, из них первые 6 месяцев с интервалом в 2 недели и в последующем 1 раз в месяц. При наличии показаний поддерживающую терапию следует продолжать до 3-х лет

В тех случаях, когда больной плохо переносит большие дозы аллергена, в качестве поддерживающей дозы использовать дозу, переносимую больным.

При проведении специфической гипосенсibilизирующей терапии при учете показаний, противопоказаний и соблюдении правильной методики лечения осложнения встречаются редко.

## С х е м а

СИТ бактериальными аллергенами (по Эндо-Вержиковскому)

Разведение бактериального аллергена, содержащего 10 к. л. в 1 мл.	Степень разведения	Номер инъекции	Доза в мл	Интервалы между инъекциями
1	2	3	4	5
1:1000000	$10^{-6}$	1	0,1	Через трое суток на четвёртые
		2	0,2	
		3	0,4	
		4	0,7	
1:100000	$10^{-5}$	5	0,1	->-
		6	0,2	
		7	0,4	
		8	0,7	
1:10000	$10^{-4}$	9	0,1	Через трое суток на четвёртые
		10	0,2	
		11	0,4	
		12	0,7	
1:1000	$10^{-3}$	13	0,1	->-
		14	0,2	
		15	0,3	
		16	0,4	
		17	0,5	
		18	0,7	
1:100	$10^{-2}$	19	0,1	Через пять суток на шестые
		20	0,2	
		21	0,3	
		22	0,4	
		23	0,5	
		24	0,6	
		25	0,7	
		26	0,8	
		27	0,9	
		28	1,0	
1:10	$10^{-1}$	29	0,1	
		30	0,2	
		31	0,3	
		32	0,4	
		33	0,5	
		34	0,6	
		35	0,7	
		36	0,8	
		37	0,9	
		38	1,0	

В процессе специфической геносенсибилизации могут наблюдаться реакции обострения аллергического заболевания, активизация локальной инфекции.

С целью профилактики этих осложнений необходимо проводить правильный контроль за лечением.

**Методы контроля.** Лечение бактериальными аллергенами желательное начинать в условиях стационара с целью проведения постоянного контроля за состоянием аллергического процесса и очага инфекции в период адаптации больного к лечению.

В дальнейшем при хорошей переносимости специфическая гипосенсибилизация может быть продолжена амбулаторно под контролем врача-аллерголога.

Рекомендуется термометрия, исследование крови 1 раз в 10 дней, ежемесячное обследование очагов инфекции с привлечением соответствующих специалистов (отоларингологов, стоматологов, пульмонологов, терапевтов) При наличии каких-либо осложнений в процессе амбулаторного лечения больной должен быть обследован в стационаре.

**Оценка результатов лечения.** Результаты СИТ бактериальными аллергенами оценивают после проведения полного курса лечения и контрольных наблюдений за больными в течение 2 - 3 лет. При оценке лечения учитывают клинические данные и результаты кожно-аллергических проб.

Применяют четырехбалльную оценку эффективности лечения.

Отличные результаты — при проведении поддерживающей терапии больной не отмечает симптомов заболевания, больной полностью трудоспособен.

Хорошие результаты — больной редко отмечает нерезко выраженные симптомы болезни, которые быстро купируются приемом небольших доз каких-либо антигистаминных препаратов и спазматических средств, больной полностью трудоспособен.

Удовлетворительные результаты — у больных имеются симптомы заболевания, несмотря на прием антигистаминных, спазмолитических препаратов и других симптоматических средств, но состояние и самочувствие значительно лучше, чем до проведения специфической гипосенсибилизации (приступы болезни реже, симптомы меньшей интенсивности). В период обострения у больного частично снижается трудоспособность.

Неудовлетворительные результаты — лечение оказалось неэффективным.

Специфическое лечение более эффективно в первых стадиях заболевания. Рекомендуется его начинать как можно раньше с момента диагностики бактериальной аллергии.

Начиная с ранних работ (L. Behonkova, 1959; J. Liska, 1961-68), показавших участие микроорганизмов дыхательного тракта в процессах сенсбилизации больных бронхиальной астмой, начался период использования, так называемых ауто- и гетеровакцин для лечения инфекционно-аллергических заболеваний дыхательных путей. Последующие работы показали гиперчувствительность больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой (ИАБА) к условно-патогенным микробам (нейссерии, стафилококку, зеленающему стрептококку). Были получены результаты, подтверждающие возможность получения хороших и отличных результатов у 67% больных ИАБА при назначении им аутовакцин, изготовленных из микробов, выделенных из бронхиального секрета этих пациентов.

Аутовакцины получили название «корпускулярных аллергенов» в связи с тем, что содержали не только метаболиты микробных тел, но и микробные клетки, выращенные на питательных средах, покрытых целлофановыми дисками. Такой подход позволял получить взвесь микроба и продуктов его метаболизма без примеси питательной среды. «Корпускулярные аллергены» широко использовались для СИТ больных с инфекционно-аллергической бронхиальной астмой. Наличие полноценного антигенного комплекса микроба в составе лечебного препарата позволяло получать высокий терапевтический эффект при СИТ.

А. Oehling, рассматривая разнообразные способы лечения ИАБА, направленные на разные звенья патогенеза болезни: антибиотики, кортикостероиды, антигистаминные, отмечает, что большая ошибка состоит в «увлечениях» этими методами. Только бактериальная иммунотерапия способна создать надежную защиту организма от микробов-возбудителей ИАБА. Представляя работы разных авторов А. Oehling (1996) обосновывает необходимость СИТ и показывает, что эффективность этого метода может давать от 75 - 86% хороших результатов.

Существующие рассуждения о целесообразности СИТ микробными аллергенами не ограничивают практики лечения аллергопатологий дыхательного тракта с помощью ингаляционного использования бактериальных вакцин. Известно, что широко применяется препарат рибомунил (фирма Pierre Fabre, Франция). Согласно данным Б. В. Пинегина и соавт., использование вакцины может сопровождаться изменением гуморального иммунитета слизистых оболочек респираторного тракта больных хроническими бронхитами, в частности, стимуляцией функциональной активности В-лимфоцитов бронхо-легочного аппарата.

Б. А. Молотиллов с соавт. отмечают, что терапия бактериальными аллергенами оказывает стимулирующее действие как на клеточное, так и на гуморальное звено иммунитета. Более того, авторы указывают, что клиническая эффективность лечения в этих случаях сопровождается выраженным снижением уровня сенсбилизации организма

не только к лечебному аллергену, но и к другим аллергенам.

В институте иммунологии в течение 20 лет под руководством А. Д. Адо осуществлялись работы по СИТ бактериальными аллергенами. Т. А. Червинская, Г. Керопян осуществляли СИТ бактериальными аллергенами, используя укороченную схему. Специфическая гипосенсибилизирующая терапия (СИТ) проводилась больным с инфекционно-аллергической (инфекционно-зависимой) бронхиальной астмой, ускоренный вариант которой условно авторы называли сокращенно СГУМ. Целью исследования являлась оценка эффективности специфической гипосенсибилизации ускоренным методом (СГУМ) по специально разработанной схеме, которая характеризуется более высокой интенсивностью введения аллергена, большей суммарной дозой аллергена (табл. 47).

Всем больным до и после проведения курса СГУМ проводились:

- 1) общеклиническое и аллергологическое обследование, которое включало сбор аллергологического анамнеза, постановку кожных скарификационных тестов с небактериальными аллергенами и внутрикожных тестов с бактериальными аллергенами, провокационные ингаляционные тесты с бактериальными аллергенами, с целью выявления бактериальной сенсibilизации организма (5);
- 2) исследование функции внешнего дыхания (ФВД);
- 3) первичное иммунологическое обследование;
- 4) бронхоскопия;
- 5) бактериологическое исследование мокроты;
- 6) исследование неспецифической реактивности бронхов;
- 7) исследование назальной проходимости с помощью риноманометра;
- 8) определение общего IgE в сыворотке радиоиммунным методом.

У всех больных СГУМ осуществлялась по следующей схеме, представленной в таблице 38. Продолжительность курса лечения составляла в среднем 2,5 - 3 недели, интенсивность введения аллергена - по 1 - 2 инъекций в день, общая доза 40 млн. 722 200 микробных клеток (основной курс). Основной курс проводился в условиях стационара под строгим контролем за состоянием больного. В течение 6 месяцев после окончания основного курса проводился поддерживающий курс. Общая доза (основной и поддерживающий курсы) составляла 4 млрд. микробных клеток. Поддерживающий курс проводился в поликлинических условиях под контролем врача-аллерголога.

Всего прошло курс лечения 30 больных ИАБА средней степени тяжести, в фазе относительной ремиссии, из них 16 женщин и 14 мужчин в возрасте 17 - 55 лет, средний возраст 38 лет, с длительностью заболевания 9,5 года, 19 больных прошли от 1 до 3 курсов спе-

цифической гипосенсибилизации классическим методом без клинического эффекта.

Из сопутствующих заболеваний следует отметить аллергическую риносинусопатию у 22 больных, в том числе у 19 имелась поллинозная риносинусопатия. Все больные непрерывно получили базисную терапию: 12 человек – бекотид (от 6 до 12 доз в сутки), 9 – интал (2 - 4 капсулы в сутки), 6 – теопек (по 0,3 г 2 раза в сутки). Средняя потребность в бронхолитиках составляла 1 - 6 ингаляций в сутки.

Общие реакции при постановке кожных тестов с бактериальными аллергенами отмечались у 13 больных, из них у 9 больных бронхоспазм, у 1 – слабость, недомогание, чувство озноба, подъем температуры до субфебрильных цифр. Бактериальный аллерген для курса СГУМ выбирался на основании результатов кожного тестирования с учетом системных реакций и провокационных ингаляционных тестов. У 14 больных СГУМ проводилась аллергеном нейссерия перфлава, у 16 – аллергеном нейссерии перфлава и стафилококка золотистого. Следует отметить хорошую переносимость больными инъекций бактериальных аллергенов, лишь у 4 больных отмечались местные реакции в виде отека, гиперемии места инъекции, у 3 – явления умеренного бронхоспазма по замедленному типу (в течение 1 - 3 суток), которые проходили самостоятельно через 1 - 2 часа или требовали разового применения бронхолитика. По окончании основного и поддерживающего курсов больных наблюдали в течение года. Отличный эффект отмечался у 5 больных (полностью исчезли приступы удушья), хороший эффект – у 13 больных (резко сократилась потребность в бронхолитиках, выраженных обострений не отмечалось), удовлетворительный эффект – у 8 больных (сохранялась потребность в базисной терапии, отмечалось 1 - 2 обострения в год). Эффекта не отмечалось у 4 больных. Утяжеления течения бронхиальной астмы не отмечалось ни у одного больного.

Результаты исследований ФВД показали, что через 6 месяцев после начала лечения отмечалось достоверное увеличение основных показателей ФВД.

При исследовании неспецифической гиперреактивности бронхов с помощью карбахолинового теста пороговая концентрация карбахолина до лечения составляла  $1,9 \pm 0,3$  мг/мл. После окончания лечения чувствительность бронхов к карбахолину уменьшилась, пороговая концентрация составила  $2,8 \pm 0,2$  мг/мл ( $P < 0,02$ ). После лечения улучшилась назальная проходимость. Коэффициент назальной обструкции уменьшился с  $49,9 \pm 1,2$  до  $38,6 \pm 0,8$  ( $P < 0,001$ ). Показатели клеточного и гуморального иммунитета (Т- и В-лимфоциты, IgA, IgM, IgG) не выходили за пределы нормальных показателей и под влиянием лечения достоверно не изменились. Содержание



общего IgE в сыворотке крови до начала лечения составило  $176 \pm 56$  КЕ/л, а после лечения  $143,5 \pm 44$  КЕ/л.

Как видно из представленных результатов, после проведения СГУМ бактериальными аллергенами произошло улучшение основных клинических показателей — уменьшилась частота и тяжесть приступов, а соответственно, и потребность в ингаляционных симпатомиметиках, возросли основные показатели бронхиальной проходимости и уменьшилась неспецифическая гиперреактивность бронхов, произошло восстановление назальной проходимости. Такие данные согласуются с данными, полученными при проведении специфической гипосенсибилизации бактериальными аллергенами классическим методом, а также с положительными результатами лечения смесью бактериальных экстрактов (Бронховаксон) и вакцины, приготовленной на основе стафилококка золотистого. Применение СГУМ бактериальными аллергенами позволяет в кратчайший срок достигнуть максимальной дозы аллергена, суммарная доза оказывается большей, допускает возможность проведения СГУМ в теплое время года, когда риск обострений на фоне ОРВИ минимален. Однако следует отметить, что необходим тщательный отбор больных для СГУМ. Кроме противопоказаний, существующих для проведения гипосенсибилизации классическим методом, следует применять СГУМ у больных с нестабильным течением бронхиальной астмы, у больных, подтвержденных частым ОРВИ, и у больных с гиперергической кожной реакцией на бактериальные аллергены.

Таким образом, в результате проведенных авторами исследований можно сделать следующие выводы:

1. Установлена клиническая эффективность специфической гипосенсибилизации ускоренным методом аллергенами нейссерии перфлава и стафилококка золотистого у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой.
2. В результате комплексной терапии с применением специфической гипосенсибилизации ускоренным методом отмечена положительная динамика основных клинических показателей у большинства больных.
3. Отмечено улучшение проходимости назальных дыхательных путей у больных с сопутствующей аллергической патологией носа.
4. Специфическая гипосенсибилизация ускоренным методом аллергенами нейссерии перфлава и стафилококка золотистого может быть рекомендована в качестве этиологического метода лечения в комплексной терапии бронхиальной астмы.

Схема проведения СИТ корпускулярными бактериальными аллергенами у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой (по Т. А. Червинской и Г. А. Керопян, 1998) (21)

## Схема СИТ (классическая)

Номер инъекции	Разведение аллергена	Доза аллергена в мл	Доза аллергена в микроб. телах в 1 мл	Интервалы между инъекциями
I-VIII	$10^{-6} 10^{-6}$	0,1 - 0,8	1 000	через 3 суток на 4-ые
I-VIII	$10^{-5} 10^{-5}$	-»-	10 000	через 3 суток на 4-ые
I-VIII	$10^{-4} 10^{-4}$	-»-	100 000	через 3 суток на 4-ые
I-VIII	$10^{-3} 10^{-3}$	-»-	1 000 000	через 5 суток на 6-ые
I-VIII	$10^{-2} 10^{-2}$	-»-	10 000 000	через 5 суток на 6-ые
I-VIII	$10^{-1} 10^{-1}$	-»-	100 000 000	через 5 суток на 6-ые

## Схема СИТ (ускоренная)

Разведение аллергена	Количество инъекций цельного аллергена	Общая доза аллергена, мл	Общая доза аллергена, микр. кл.
$10^{-6}$	4	0,000002	200
$10^{-5}$	4	0,00002	2 000
$10^{-4}$	4	0,0002	20 000
$10^{-3}$	4	0,002	200 000
$10^{-2}$	9	0,045	4 500 000
$10^{-1}$	8	0,36	36 000 000

О. Н. Ларина (1989) проводила СИТ стафилококковым и нейссерияльным аллергенами. СИТ бактериальными аллергенами проведено 150 больным бронхиальной астмой (25) (табл. 48).

Основной курс лечения продолжался 6 - 7 месяцев и обычно заканчивался на дозе 0,5 мл разведения  $10^{-1}$ . Далее больным назначалась поддерживающая терапия: в течение последующих 6-и месяцев: аллергены в дозе 0,5 мл разведения  $10^{-1}$  вводились через 5 - 7 суток; в течение 2-го года лечения — в дозе 0,5 мл разведения  $10^{-1}$  через 7 - 10 суток.

За 2 года лечения больной получал в среднем 122 инъекции аллергена общей дозой примерно 4100 млн.микр. клеток.

Введение аллергена не производилось во время интеркуррентных инфекций, а также во время менструаций. СИТ проводилась под постоянным наблюдением врача аллерголога-исследователя 1 раз в месяц. При наличии сопутствующих заболеваний проводилось контрольное наблюдение соответствующими специалистами (отоларингологом, стоматологом, гинекологом, пульмонологом, терапевтом).

**Таблица 48**

*Примерная схема вводимой при СИТ дозы бактериальных аллергенов (нейссерии перфлава и стафилококка золотистого) по месяцам лечения (по О. Н. Лариной)*

Срок СГ терапии	Разведение аллергена	Количество инъекций аллергена	Общая доза цельного аллергена, мл	Общая доза аллергена, микр. клетках/мл
1	2	3	4	5
с 1 по 6 мес. (основной курс лечения)	$10^{-6}$	8	0,0000036	400 млн. микр.клеток
	$10^{-5}$	8	0,000036	
	$10^{-4}$	8	0,00036	
	$10^{-3}$	8	0,0036	
	$10^{-2}$	8	0,036	
	$10^{-1}$	8	0,36 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">0,4 мл</span>	
с 7 по 12 мес.	$10^{-1}$	30	1,5 мл	1500 млн. микр.клеток
с 13 по 24 мес.	$10^{-1}$	44	2,2 мл	2200 млн. микр.клеток
Всего за 2 года лечения		122	4,1 мл	4100 млн. микр.клеток

Под действием СИТ достоверно снизились размеры замедленных кожных реакций на специфические бактериальные аллергены ( $P < 0,001$ ) (табл. 39) у больных ИАБА. Средние значения кожных тестов со специфическим аллергеном до СИТ были резко положительные (++++) при нейссерииальной аллергии – 39,3 мм в диаметре при стафилококковой – 30,4 мм и смешанной (нейссерииальной и стафилококковой) – 37,9 мм в диаметре на

аллерген нейссерии перфлава и 33,7 мм – на аллерген золотистого стафилококка. Через 6 месяцев проведения СГ терапии обнаружено увеличение среднего диаметра кожных тестов со специфическими аллергенами во всех группах (статистически достоверно на аллерген нейссерии перфлава у больных НА-СА,  $P < 0,01$ ). Через 1 год проведения СГ терапии замедлены кожные пробы со специфическим аллергеном нейссерией перфлава уменьшились до 34,1 мм в диаметре – в группе НА, до 30,4 мм – в группе НА-СА, а через 2 года лечения до 19,0 мм и 21,8 мм в диаметре в этих группах, соответственно. Замедленные кожные пробы со специфическим аллергеном стафилококком золотистым снизились через 1 год СГ терапии до 18,6 мм – в группе СА, до 28,1 мм – в группе НА-СА, а через 2 года лечения – до 10,1 мм и 12,0 мм в диаметре в этих группах, соответственно. Разница статистически достоверна ( $P < 0,001$ ).

У больных контрольной группы результаты кожных тестов с бактериальными аллергенами в исходном состоянии соответствовали таковым в основных группах, за 2 года наблюдения статистически достоверных изменений не было.

У части больных при внутрикожном тестировании бактериальными аллергенами были отмечены синдромные реакции, являющиеся дополнительным критерием в оценке специфичности препарата. При внутрикожной пробе с аллергеном нейссерии синдромные реакции отмечены у 31,4% больных, на аллерген стафилококка – у 22,9%, эффективность СИТ достигала 80% хороших и отличных результатов.

## **СИТ при микробно-пыльцевой сенсibilизации**

Рассматривая отдельно разные типы пыльцевой и микробной сенсibilизации у больных аллергическими заболеваниями, мы как бы искусственно разделяли эти два вида чувствительности: микробную и пыльцевую. На самом деле достаточно часто микробная аллергия может влиять на течение атопического заболевания-поллиноза и наоборот, в анамнезе больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой врач-аллерголог отмечает присутствие гиперчувствительности

к пылице и другим атопическим аллерженам. Такие случаи нередки и требуют специального анализа механизмов взаимосвязи инфекционной и атопической аллержии и анализа результатов гиперсенсублизирующего лечения таких состояний.

Аллергологи Алма-Аты проводили специальный анализ этих состояний и их опыт представляет практический интерес, Р. К. Еркекова и соавторы (1983). При анализе результатов обследования группы больных поллинозом (1239 человек) повышенная чувствительность к пылице растений была выявлена у 76%, сочетанные формы аллержии — у 24%. Изучение этиологии сочетанных форм сенсублизации показало, что у 71% больных заболевание вызвано пылицей растений и различными бактериальными аллерженами.

Превалирование сочетанных микробно-пыльцевых форм сенсублизации, постоянный рост числа таких больных служили основанием для изучения в эксперименте особенностей формирования полисенсублизации к бактериальным и пыльцевым аллерженам.

Известно, что бактериальные аллержены являются индукторами иммунитета, опосредованного Т-клетками, центральным звеном которого является повышенная чувствительность замедленного типа.

Клинические наблюдения С. С. Чукмаитова являются естественным продолжением экспериментальных работ Р. К. Еркековой и соавторов и самого автора. Автор исследовал клеточные реакции больных поллинозом при сочетанной микробно-пыльцевой аллержии. Феномен бласттрансформации лимфоцитов крови у больных поллинозом снижался статистически достоверно только после проведения 2 - 3 курсов специфического лечения. Такое же снижение бласттрансформационной способности лимфоцитов наблюдалось и у больных с сочетанной микробно-пыльцевой ринусинусопатией после двух курсов гипосенсублизации пыльцевым аллерженом.

Как отмечает автор, у больных инфекционно-аллержическим ринитом и бронхиальной астмой определялось статически достоверное снижение показателей реакции бласттрансформации лимфоцитов после курса специфической гипосенсублизации стафилоаллерженом (до лечения  $15,0 \pm 1,6\%$ ; после специфического лечения —  $10,0 \pm 1,03\%$ ).

У больных с сочетанной аллергией после СИТ стафилоаллергеном также выявлено ослабление бласттрансформирующего эффекта (до специфической терапии —  $8,0 \pm 0,92\%$ ; после лечения —  $6,7 \pm 0,78\%$ ). Реакция торможения миграции лейкоцитов периферической крови под действием антигена хорошо коррелировала с данными кожных проб. Так, после проведенного специфического лечения, наряду со снижением интенсивности кожно-аллергических реакций на введение стафилоаллергена, происходило уменьшение выработки фактора, тормозящего активность лейкоцитов. Показатели реакции торможения миграции лейкоцитов и бласттрансформации лимфоцитов периферической крови были более выраженными при моноаллергии к микробному антигену (ИМ-0,56; БТ-15%), чем у больных с сочетанной аллергией (ИМ-0,60-0,70; БТ-5,8-8,0%). Результаты, полученные в реакциях дегрануляции тучных клеток, бласттрансформации лимфоцитов и торможения миграции лейкоцитов периферической крови у больных поллинозом, инфекционно-аллергическим и сочетанным микробно-пыльцевым ринитом и бронхиальной астмой, в определенной степени соответствуют данным его экспериментальных исследований, а именно: иммуноаллергологические сдвиги при «чисто» пыльцевой или только микробной аллергии были более выраженными, чем при сочетанной гиперчувствительности, а специфическая гипосенсибилизация оказалась несколько эффективнее при моновалентной аллергии. Так, после курса специфического лечения стафилоаллергеном больных инфекционно-аллергическим ринитом и бронхиальной астмой возникла статически достоверная по ряду иммуно-аллергологических параметров гипосенсибилизация, что аналогично результатам «лечения» стафилоаллергеном экспериментальной микробной аллергии. У морских свинок с изолированной повышенной чувствительностью к пыльце полыни горькой выраженное снижение сенсибилизации достигнуто при введении «больших» доз аллергена (300 мкг белка). Аналогичные данные (более эффективная гипосенсибилизация) получены у больных поллинозом после повторных курсов специфической гипосенсибилизирующей терапии.

У больных с сочетанной микробно-пыльцевой аллергической риносинусопатией гипосенсибилизация пыльцевым ал-

лергеном привела к снижению гиперчувствительности к пыльце полыни горькой. При этом повышенная чувствительность к полыни горькой и к стафилококкам имела тенденцию к снижению.

Сопоставимые данные получены при изучении гипосенсибилизации сочетанной аллергии микробным антигеном в эксперименте и клинике: происходило снижение повышенной чувствительности к стафилококкам и одновременно снижение «небактериальной» гиперчувствительности.

Таким образом, полученные экспериментальные данные в целом повторяются на клиническом материале и могут иметь определенное значение при разработке оптимальных методов специфической гипосенсибилизирующей терапии сочетанной микробно-пыльцевой аллергии в клинике. При этом в первую очередь можно рекомендовать последовательные курсы специфического лечения (вначале одним, а затем другим аллергеном), которые приводят к более выраженному гипосенсибилизирующему эффекту, тогда как введение только одного из аллергенов, заметно снижая уровень моновалентной аллергии, существенно не влияет на сенсибилизацию к другому аллергену. Можно надеяться, что выполненная в эксперименте работа будет способствовать улучшению методов специфической терапии сочетанных форм аллергии в клинике.

Значительный интерес представляют результаты автора по распространенности в Казахстане сочетанной аллергии и качественному составу сенсибилизаторов, вызывающих их аллергические реакции.

Анализируя результаты эпидисследований, С. С. Чукмаитов, 1991, считает, что если в 1960 - 1970 гг. сочетанные формы аллергозов составляли менее 5% и в основном преобладала сочетанная микробно-пыльцевая аллергия, то в 1980 - 1990 гг. отмечалось увеличение числа таких больных до 24,8%, т. е. количество больных сочетанными формами увеличилось в пять раз. Комбинации сенсибилизации у больных сочетанными формами были многообразными. Так, выявлено 15 сочетаний повышенной чувствительности к различным аллергенам. Однако чаще определялись сочетания бытовой сенсибилизации с другими видами гиперчувствительности (бытовая и эпидермальная, бытовая и пыльцевая, бытовая и микробная и т. д.).

Вероятно, это связано с различными факторами (изменениями условий труда и быта у населения республики, широким применением средств бытовой химии, изделий из искусственного волокна, пластмасс и других материалов, содержанием домашних и декоративных животных, растений и т. д.), которые приводят к развитию сочетанной сенсibilизации.

Статистически доказано, что сочетанными формами респираторной аллергии страдали женщины и лица в возрастной группе 36 - 40 лет. Кроме того, при сравнении различных социальных групп населения показано, что сочетанные формы аллергических заболеваний дыхательных путей чаще встречались у служащих.

У больных сочетанными формами респираторных аллергозов определялся высокий процент сопутствующих заболеваний других систем и органов, а также различные аллергические заболевания. Например, лекарственная аллергия встречалась в 36,3% случаев, а пищевая — в 15,1% и т. д.

Сложность патогенеза сочетанных форм респираторных аллергозов (взаимное влияние различных типов гиперчувствительности) определило особенности клиники, а также характерные для этих форм заболеваний изменения показателей сенсibilизации и иммуноаллергических реакций.

При поллинозе у больных кожные пробы с 3% водно-солевым экстрактом пыльцы полыни горькой были положительными (+++) и резко положительными (++++) . Аллергометрическое титрование определило высокую степень сенсibilизации организма больных к пыльце полыни — реакция положительна при введении аллергена полыни в разведениях 10<sup>17</sup> до 10<sup>22</sup> степени.

При сочетанных формах аллергических заболеваний дыхательных путей показатели сенсibilизации по результатам кожных проб и аллергометрической титрации аллергенов были значительно ниже, чем при моноаллергии (пыльцевой, бытовой или микробной и т. д.).

При «чисто» пыльцевой аллергии аллергометрическая титрация положительна в разведении 10<sup>-17-22</sup> степени, а при пыльцевой и бытовой аллергии в диапазоне 10<sup>-7-12</sup>.

При микробной моноаллергии кожная чувствительность характеризовалась ответом на 10<sup>-5-7</sup> разведение бактериального аллергена, а при бытовой и микробной 10<sup>-4-5</sup>. При бытовой мо-



ноаллергии аллергометрическая титрация положительна в диапазоне разведений аллергенов  $10^{-6}$ - $(8-10)$ . При сочетанной бытовой и сопутствующей гиперчувствительности в разведении аллергенов  $10^{-4-5-6-7}$  степени. Можно предположить, что это связано с конкурентными свойствами аллергенов, участвующих в процессе сенсibilизации с сочетанными формами аллергических заболеваний дыхательных путей.

Клиническая особенность сочетанной аллергии, по данным автора, заключалась в тяжелом и длительном течении заболевания, так как обострения наблюдались круглогодично. Например, при микробной и пылевой сочетанной аллергии обострения наблюдались весной и летом под влиянием пыльцы цветущих растений, а осенью и зимой — аллергену даже в неполном объеме приводит к ослаблению первоначальной аллергии, т. е. имеет место феномен антигенной конкуренции и развивается своего рода конкурентный механизм иммунопатогенеза сенсibilизации к гетерогенным антигенам. С учетом вышеприведенного можно заключить, что иммунотерапия сочетанных форм аллергических заболеваний дыхательных путей одновременным введением специфических аллергенов может привести к вышеизложенному феномену конкурентного торможения, т. е. когда введение гетерогенных аллергенов в процессе специфической гипосенсibilизации не приводит к выработке защитных (блокирующих) антител одного и другого вида. Тогда как раздельное и последовательное введение специфических аллергенов при иммунотерапии сочетанной гиперчувствительности (ретация курсов специфической гипосенсibilизации) приводила к выраженной гипосенсibilизации сочетанных форм аллергических заболеваний дыхательных путей. Автор указывает на то, что необходимы повторные курсы иммунотерапии (3 - 5 и более), которые крайне показаны и при сочетанной аллергии. Так, например, по данным после первого курса лечения аэрозолями аллергенов длительность ремиссии в среднем была равна 11,2 месяцам, а после третьего курса — 13,7 месяцам.

Иммунотерапия сочетанных форм аллергических заболеваний дыхательных путей аэрозолями аллергенов эффективнее, чем при использовании классического инъекционного метода гипосенсibilизации. Так, процент оценок «отлично» и «хорошо» при специфической гипосенсibilизации сочетан-

ного аллергического ринита аэрозолями аллергенов составила 60%, а при инъекционном методе только 32%. При лечении бронхиальной астмы соответственно — 55% и 40%.

При сочетанной бытовой и пыльцевой аллергии можно применять как отдельные и последовательные курсы гипосенсибилизации (средние оценки 3,5 - 4,1 балла), так и одновременное введение аэрозолей (специфических аллергенов) (3,3 - 3,7 балла). Тогда как при бытовой и эпидермальной аллергии необходимо использовать отдельные и последовательные курсы специфической гипосенсибилизации. Эпидермальные аллергены более реактогенны, чем пыльцевые, так как на их введение чаще возникали общие и местные вакцинные реакции, как в процессе диагностики, так и при иммунотерапии.

Кроме того, как было показано ранее, ремиссии после курса гипосенсибилизации сочетанных форм аллергических заболеваний дыхательных путей сохраняются не более одного года и поэтому необходимы поддерживающие курсы иммунотерапии (в течение 6 - 8 и более лет).

При сочетанной бытовой и микробной, бытовой и грибковой, микробной и пыльцевой аллергии показаны только отдельные и последовательные курсы гипосенсибилизации, т. е. когда вначале проводится иммунотерапия одним видом аллергенов, а затем другим комплексом специфических аллергенов. При одновременном введении аллергенов эффективность иммунотерапии значительно ниже, чаще возникают осложнения и обострения в процессе специфической гипосенсибилизации.

Таким образом, становится совершенно очевидным, что практика алергодиагностики и специфической иммунотерапии свидетельствует о необходимости учета полисенсibilизации к разным видам аллергенов, разработки и внедрения наборов аллергенов, позволяющих в зависимости от чувствительности осуществлять «сборку» различных микст препаратов для лечения. Эффективность снижения полиаллергической реактивности доказана многолетней практикой алергологов.

Опыт ряда исследователей подтверждает необходимость комплексного подхода к СИТ при бактериальной аллергии. Например, А. Oechling и соавт. (118) полагают, что эффективное лечение может быть осуществлено при назначении ряда терапевтических средств (антибиотиков, антигистаминных препара-

ратов и др.) в комплексе с СИТ бактериальными аллергенами. Аналогичного мнения придерживается Г. Б. Федосеев, который считает, что в настоящее время расширен круг показаний к назначению СИТ. Возможно проведение СИТ в профилактических целях, а также назначение этого способа лечения микробными и грибковыми аллергенами при выявлении у больного БА инфекционно-аллергического генеза специфического микробного (или грибкового) сенсибилизирующего фактора. СИТ можно осуществлять в комплексе с противовоспалительным лечением.

СИТ осуществляется с использованием лечебных форм аллергенов, к качеству которых предъявляются определенные требования. Важное место среди них занимают критерий сниженного риска реакций анафилактического типа при многократных инъекциях лечебных доз препарата, способность препарата стимулировать синтез специфических «блокирующих» IgG-антител, влияние на соотношение Th1/Th2/Th3 в иммунном ответе организма. В свете современных представлений о механизмах СИТ, она должна быть направлена на нормализацию цитокинового профиля иммунокомпетентных клеток сенсибилизированного организма. При наличии хорошего терапевтического результата следует ожидать у больного снижение реактивности клеток-мишеней аллергической реакции и эффекторных тканей к специфическому аллергену и медиаторам аллергии. В процессе СИТ снижается чувствительность бронхов к специфическим (нейссерияльному и стафилококковому) аллергенам. А. Oechling представляет данные собственных наблюдений и ряда других авторов, свидетельствующие о нормализации цитокинового профиля у больных, леченных с помощью бактериальных аллергенов. При изучении возможности назначения СИТ больным с бактериальной аллергией всегда (во все периоды исследования механизмов бактериальной аллергии) практика опережала теоретическое обоснование наблюдаемой эффективности метода. Имеется значительный опыт отечественных исследователей по применению СИТ бактериальными аллергенами, СИТ по данным отечественных и зарубежных исследователей приводит к хорошим результатам у 78 - 80% больных.

Таким образом, представленный анализ проблемы бакте-

риальной аллергии показывает, с одной стороны, высокую эффективность СИТ бактериальными аллергенами, с другой — неизученность ряда чрезвычайно важных и в теоретическом, и в практическом отношении вопросов: качества предлагаемых лечебных форм бактериальных аллергенов, оптимальных интервалов введения препаратов бактериальных аллергенов (в том числе у высокочувствительных пациентов). Учитывая тот факт, что инфекционно-аллергические заболевания (инфекционно-зависимые формы) составляют до 75 - 80% в структуре аллергических болезней, а также неизученность многих вопросов патогенеза и терапии инфекционной аллергии, представляющих значимость для теоретической и практической аллергологии, становится очевидной актуальность проблемы бактериальной аллергии для современной аллергологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

---

**Бронхиальная астма** — одно из наиболее тяжелых аллергических заболеваний, которое трудно поддается терапии. В последнее десятилетие отмечается рост заболеваемости бронхиальной астмой, усиление тяжести клинического течения болезни, увеличение показателей смертности от бронхиальной астмы. Кратковременный эффект от применения фармакотерапевтических методов лечения требует внедрения в практическую аллергологию СИТ, направленной на снижение чувствительности эффекторных тканей (слизистых оболочек дыхательного тракта) к аллергенам, в целом — на патогенез заболевания.

Более 90 лет назад был апробирован принцип специфической терапии, основанный на введении больному возрастающих доз причинно-значимого аллергена. В настоящее время СИТ получила признание среди аллергологов разных стран и используется при терапии ряда аллергических заболеваний.

Термин «аллерген-специфическая иммунотерапия» имеет несколько синонимов: специфическая иммунотерапия, гипосенсибилизирующая терапия, аллерговакцинация, которые объединены общим смыслом и целью назначения СИТ — попыткой создания у больного аллергическим заболеванием иммунологической толерантности к причинно-значимому аллергену. До настоящего времени СИТ остается единственным методом, так называемого, противоаллергического лечения, воздействующего на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса. Этот метод имеет преимущества перед фармакотерапевтическими методами в том, что при успешной СИТ возможно получить полное отсутствие болезни у пациента в период пыления растений или при его контактах с другими причинно-значимыми аллергенами.

В настоящее время расшифрована структура более 80 ведущих аллергенов-этиофакторов бронхиальной астмы, изучены молекулярные механизмы IgE-опосредованных процессов и направленность СИТ на ведущие звенья патогенеза болезни, накоплен опыт проведения СИТ с использованием пыльцевых, пылевых, инсектных, грибковых, бактериальных аллергенов, разработаны критерии оценки эффективности по клиническим и клиничко-лабораторным критериям. В аллергологии поставлена и решается проблема прогнозирования результатов СИТ по направленности сдвигов в иммунной системе на ранних ступенях терапии. Получены неоспоримые доказательства высокой эффективности этого вида специфического лечения.

В рамках Всемирной организации Здравоохранения (WHO) проведено совещание ведущих аллергологов по опыту использования аллерген-специфической иммунотерапии (СИТ) при лечении аллергических заболеваний. Сформулированы основные положения проведения СИТ (69), создан «позиционный» документ, в соответствии с которым аллерген-специфическая иммунотерапия признается эффективным способом лечения бронхиальной астмы, обусловленной сенсibilизацией к пыльцевым, эпидермальным, инсектным, грибковым аллергенам. Лечебные аллергены как модификаторы иммунного ответа рекомендовано обозначать термином *аллерговакцины*.

Признано, что метод СИТ позволяет предотвратить переход более легких клинических проявлений аллергии (стадии преастматических состояний) в тяжелую форму (бронхиальную астму), сохранить трудоспособность у пациента. Имеется опыт применения СИТ на ранних стадиях формирования респираторно-аллергических заболеваний с целью профилактики бронхиальной астмы.

Однако, несмотря на все достоинства СИТ, следует отметить ряд «ограничений» применения метода, которые играют важную роль в том, что специфическая терапия аллергенами «неохотно» используется врачами, так называемых, нестационарных подразделений. Предпочтение отдается фармакологическим средствам лечения. Это объясняется, прежде всего, возможностью риска получения обострения аллергического процесса при СИТ у больного на введение лечебных доз специфического аллергена, а также длительностью основного курса

инъекций (от 35 - 54 инъекций), продолжительностью курса поддерживающих доз (до 3 - 5 лет). В то время как при назначении фармакологических препаратов можно получить улучшение состояния больного в более короткие сроки, однако и эффект будет кратковременным

Цель настоящей монографии – познакомить читателя с различными подходами к проведению СИТ, используемыми схемами введения аллергенов, собственным опытом авторов по внедрению СИТ неинфекционными и инфекционными аллергенами. Наряду с этим данная монография не является руководством по осуществлению СИТ *без индивидуальной специфической аллергодиагностики*, ибо в каждом конкретном случае может быть выявлена индивидуальная степень гиперчувствительности больного к причинно-значимому аллергену, а следовательно, исходная терапевтическая доза лечебной формы будет индивидуальной, соответствующей степени его сенсибилизации.

Квалификация врача-аллерголога играет важную роль в правильном выборе пациентов для СИТ, в определении индивидуальной чувствительности пациента к определенным видам аллергенов, наконец, в оказании экстренной помощи больному, если потребуется.

Техника проведения и контроля СИТ постоянно совершенствуются, разрабатываются системы иммунологического прогноза эффективности терапии. Усовершенствование метода может осуществляться как через селекцию альтернативного контроля СИТ, так и путем модуляции и селекции Т-клеточных эпитопов аллергенов- этиофакторов бронхиальной астмы.

Подходы к созданию коротких курсов СИТ весьма разнообразны. Как показывает анализ представленных вариантов укороченного курса СИТ, их применение связано со значительным риском получения побочных эффектов и требует чрезвычайного внимания врача-аллерголога, осуществляющего терапию. Классический вариант СИТ, предполагающий постепенное увеличение лечебных доз, более безопасен. При этом в любом случае учет индивидуальной гиперчувствительности больного к лечебному аллергену перед началом лечения является обязательным условием выбора начальной дозы лечебной формы аллергена. Специфическая аллергодиагностика необходима. Со-

гласно A. W. Wheeler et al (1997), наиболее успешна СИТ при выявлении у больного поздней фазы аллергической реакции (LPR), обусловленной инфильтрацией эозинофильных клеток, выполняющих роль мишени, на которую направлена СИТ.

Рассматривая механизмы этого вида терапии, можно отметить, что точками приложения СИТ являются антиген-представляющие клетки, которые «представляют» Т-клеткам пептиды аллергенов в «контексте» тканевой совместимости (HLA). В связи с этим эффективность СИТ во многом определяется способностью пациента к иммунологической реакции на аллерген, его генетической предрасположенностью к формированию иммунного ответа. В процессе СИТ имеет место переключение Th2-ответа на Th1-ответ, изменение профиля продуцируемых цитокинов. Задачу СИТ в связи с этим можно рассматривать как попытку реверсирования активности аллерген-специфических Т-клеток от Th2 к Th1, иначе: от Th2 > Th1 к Th1 > Th2.

СИТ, иначе противоаллергическая вакцинация, осуществляется с использованием лечебных форм аллергенов, к качеству которых предъявляется ряд требований и важное место среди них занимает критерий сниженного риска реакций анафилактического типа. В этом направлении осуществляются активные поиски методов модификации существующих лечебных форм аллергенов. Среди них: использование адьювантных и полимеризованных (аллергоидных) форм, создание аллерговакцин на основе природных аллергенов и иммуностимуляторов и др. Последние являются перспективными препаратами, относящимися к категории вакцин нового поколения.

Вновь внимание аллергологов привлечено к возможности применения СИТ при инфекционно-аллергической бронхиальной астме. Многолетний опыт А. Д. Адо и его школы по лечению бронхиальной астмы инфекционно-аллергического генеза аллергенами микрофлоры бронхов дает основание для положительной оценки эффектов лечения. Последующие работы Г. Б. Федосеева, 1998, А. Oehling, 1999, подтвердили эффективность СИТ при бактериальной аллергии, однако авторы указывают на необходимость сочетания специфической иммунотерапии и противoinфекционного (антибиотики и др.) лечения.



Анализ результатов применения метода противоаллергической терапии – СИТ – показывает, что эффективность специфической иммунотерапии (при соблюдении требуемых условий) достаточно высока (69). При выполнении квалифицированным врачом-аллергологом условий назначения и проведения СИТ эффективность терапии получена у 70 - 90% больных бронхиальной астмой, о чем свидетельствуют данные многих исследований.

Отдаленные результаты по применению СИТ у больных бронхиальной астмой свидетельствуют о надежности метода и возможности сохранения длительной ремиссии у больных в течение 20 - 25 лет (срок наблюдения).

Таким образом, рассматривая различные аспекты применения метода аллерген-специфической иммунотерапии в практической аллергологии, можно отметить, что СИТ – единственный надежный способ противоаллергической защиты, что позволяет сделать следующие выводы:

- аллерген-специфическая иммунотерапия направлена на патогенез аллергического заболевания;
- СИТ – эффективный метод противоаллергического лечения atopических заболеваний;
- показаниями к назначению СИТ являются:
  - невозможность элиминации этиологически значимого аллергена;
  - четкая доказанность роли аллергена в этиологии болезни;
  - подтвержденность IgE-зависимой гиперчувствительности к аллергену;
  - наличие фазы ремиссии аллергического заболевания;
- противопоказаниями к назначению СИТ являются:
  - период обострения аллергического заболевания;
  - наличие необратимых изменений легочной ткани (эмфиземы легких и др.);
  - активная фаза хронических инфекционных заболеваний;
  - коллагенозы;
  - злокачественные новообразования;
- терапевтический эффект СИТ проявляется:
  - в полном отсутствии (или частичном изменении) симптомов аллергического заболевания, увеличении сроков ремиссии болезни, снижении потребности больного в ан-

тигистаминных препаратах, сохранении трудоспособности;

в снижении чувствительности эффекторных тканей к специфическому аллергену, в нормализации цитокинового профиля Th2 в сторону Th1, увеличении IgG-блок-антител.

1. Адо А.Д. (ред.) «Частная аллергология» (М.: Медицина), 1976, с. 512.
2. Адо А.Д. «Общая аллергология» (М.: Медицина), 1978, с. 428.
3. Адо А.Д., Адрианова Н.В. «Бронхиальная астма» в кн. «Частная аллергология» (М.: Медицина), 1976, с. 57-210.
4. Адо А.Д., Адрианова Н.В., Алексеева В.И., Федосеева В.Н. «Специфическая терапия инфекционно-аллергических заболеваний дыхательных путей», Сов. мед. 1976, №11, с. 112-116.
5. Адо А.Д. «Проблема классификации бронхиальной астмы», Клини. мед., 1987, №7.
6. Бабахин А.А., Гушин И.С., Андреев С.М., Дубуске Л.М., Хаитов Р.М., Петров Р.В. «Химическая модификация аллергена, ведущая к изменению его эпитопной активности». Ж. «Патол. Физиология и экспер. терапия», 1999, №1, с 17-20.
7. Бабахин А.А., Дубуске Л.М., Вилер А.У. и соавт. (Babakhin A.A., DuBuske L.M., Wheeler A.W. et al) «Immunological properties of allergen chemically modified with synthetic copolymer of N-vinylpyrrolidone and maleic anhydride». Allergy Proc., 1995, v. 16, p. 261-268.
8. Воржева И.И., Остроумов А.И., Черняк Б.А., Ильина Л.С. «12-летний опыт комбинированной специфической гипосен-сублинизации в лечении аллергических заболеваний». В сб. «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии». М., 1997, с. 588.
9. Геппе Н., Каганов С.Ю. «Основные цели и задачи Национальной Программы» «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Аллергология, 1998, №1, с.4-7.
10. Горячкина Л.А., Асьтафьева Н.Г. «Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний». М., Медланд-Системз, 1998, с. 32.
11. Гушин И.С. «Аллерген-специфическая иммунотерапия» «International journal on Immunorehabilitation», 1997, №7 p. 68-70.
12. Гушин И.С. «Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль». М., Фармаруспринт, 1998, с. 119-129.
13. Гушин И.С. «Аллергия: аллергены, индукция и регуляция синтеза IgE». Ж. «Патол. Физиол. и экспер. терапия», 1999, №1, с. 24-28.

14. Гушин И.С., Бабахин А.А., Андреев С.М., Вилер А.У. (Gushchin I.S., Babakhin A.A., Andreev S.M., Wheeler A.W.) «Modulation of immunological properties of allergen chemical modification of its epitopes». *Allergy*. 1997, v 52, Suppl.37, p. 105.
15. Гушин И.С., Читаева В.Г., Прозоровский Н.С. «Обоснование контроля аллергии на этапе IgE-запускаемой активации клеток-мишеней», *Иммунология*, 1998, №3, с. 55-58.
16. Иллютович Н.А. «Биологические свойства аллергоида из пыльцы амброзии». Автореферат диссертации канд. мед. наук. М., 1984, 176 с.
17. Ильина Н.И. «Аллергический ринит» Сб.Аллергия, астма и клиническая иммунология. М., 1997, с. 20-24.
18. Ильина Н.И., Михеева Г.Н., Червинская Т.А. «Специфическая терапия в лечении бронхиальной астмы, осложненной сопутствующими заболеваниями». *J.Immunorehabilit.* М., 1997, №7, с. 79-83.
19. Инструкция к диагностическим и лечебным аллергенам фирмы SEVAC.
20. Каганов С.Ю.(ред.) «Бронхиальная астма». М., Медицина, 1999, с. 366-367.
21. Керопян Г.А. «Роль нейссерияльной флоры в этиопатогенезе инфекционно-аллергической бронхиальной астмы». Автореферат диссертации канд. мед. наук. М., 1998, с.19.
22. Кузнецова Н.И., Молотилев Б.А. «Иммунотерапия нейродермии у детей с бактериальной аллергией». *Казанский мед. журн.*, 1982, №5, с. 47-49.
23. Кузнецова Н.И., Молотилев Б.А., Балаболкин И.И. «Клинико-иммунологическая оценка эффективности специфической гипосенсибилизации у детей с аллергическими заболеваниями». М., Педиатрия, 1982, №2, с. 35-37.
24. Куприянов С.Н., Галактионова И.В., Куприянова Е.С., «Аллергенная флора пыльцы Земного шара». Ашгабат, ЫЛЫМ, 1992, с. 44-89.
25. Ларина О.Н. «Специфическая гипосенсибилизирующая терапия при нейссерияльной и стафилококковой инфекционно-аллергической бронхиальной астме». Автореферат диссертации канд.мед.наук. М., 1989, с. 187.
26. Ларина О.Н. «Гипосенсибилизирующая терапия больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой». Автореферат диссертации канд.мед.наук. М., 1987, с.21.
27. Лусс Л.В., «Лечение аллергического ринита». *Materia Medica*, 1999, №3, с. 56.
28. Лолор Г., Фишер П., Адельман Д. (ред.) «Клиническая иммунология и аллергология». М., Практика, 2000, с. 784.

29. Михеева Г.Н. «Полиоксидоний при специфической иммунотерапии атопических заболеваний, осложненных вторичной иммунной недостаточностью», «Новости науки и техники», сер. Медицина: Аллергия, астма, иммунология. М., 2000, №1, с. 43-44.
30. Мукатова А.М. «Клинико-иммунологические исследования при нейссеральной и стафилококковой астме». Автореферат диссертации канд.мед.наук. М., 1985, с.23.
31. Мюллер В.Д., Йегер Л. «Т-клетки как мишени иммуномодуляции: новая стратегия в терапии аллергии». Ж. «Патофизиол. и экскп. терапия» 1999, №1, с. 14-16.
32. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., Артинфо Пабблишинг, 1997, с. 93.
33. Нугманова Д.С. «Специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы». М., Пульманология, 1994, Т.4, №4, с. 77-81.
34. Остренок Л.И., Федосеева В.Н. «Полынные поллинозы». Ж. «Врач». М., 1998, №6, с. 14-15.
35. Патерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер А. «Аллергические болезни (диагностика и лечение)». М., Медицина, 1997, с. 486-489.
36. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И. «Иммуногенетика и искусственные антигены». М., Медицина, 1983, с. 255.
37. Петров Р.В., Хаитов Р.М. «Искусственные антигены и вакцины». М., 1988.
38. Петрунов Б., Николаев Г., Константинова Д. «Получение и характеристика химически модифицированного аллергена (аллергоида) из клещей *Dspt.*». Ж. «Микробиология, эпидермиология и иммунобиология», 1996, №6, с. 53.
39. Позиционный документ ВОЗ. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Вакцины для лечения аллергических заболеваний. Женева, январь, 2729, 1997, *Allergy* 1998 v 53 suppl №44.
40. Положение об аллергологическом кабинете и аллергологическом отделении больницы. Минздрав СССР. М., 1991, с. 28.
41. Полшков В.Н. «Особенности антиаллергического иммунитета при бактериальной аллергии». Вестн. АМН СССР, 1964, №6, с. 49-51.
42. Польшнер А.А., «Имунология аллергических реакций, вызванных растительной пылью». Вестник АМН СССР, 1964 №10, с. 33-35.
43. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Макарьков А.И. «Молекулярные механизмы IgE-опосредованной аллергии». М., РГМУ, 1996, с. 120.
44. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. «Аллергические заболевания». ТриадаХ, 1999, с. 470.

45. Райкис Б.Н., Воронкин Н.И. «Лечебные аллергены». Л., Медицина, 1987, с. 160.
46. Салмаси Ж.М. «Механизмы нарушения регуляторного звена иммунной системы при бронхиальной астме и принципы их коррекции». Автореферат диссертации д-ра.мед.наук. М., 1998, с. 40.
47. Сиротинин Н.Н. «Роль аллергии в инфекционном процессе». Вестн. АМН СССР, 1958, №12, с. 15-21.
48. Феденко Е.С. «Место аллергенспецифической иммунотерапии в лечении аллергических ринитов». *Materia medica*, 1999, №3, с. 23.
49. Федосеева В.Н. «Аэроаллергены». *Materia medica*, 1999, №3 (23), с. 26-39.
50. Федосеева В.Н. «Аллергены и специфическая иммунотерапия» Труды нац. конф. РААКИ. М., ВИНТИ, 1997, с. 85-93.
51. Федосеева В.Н. «Бактериальная аллергия». сообщ. 1, 2. Ж. «Аллергология». С.-Пб, 1999, №3, с. 34-46.
52. Федосеев Г.Б. «Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия». С.-Пб, Нормед-издат, 1998, с. 686.
53. Федоскова Т.Г. «Сенсибилизация к аллергенам тараканов у больных атопической бронхиальной астмой с гиперчувствительностью к домашней пыли». Автореферат диссертации канд.мед.наук. М., 1996, с.3-23.
54. Фрадкин В.А. «Диагностические и лечебные аллергены». М., Медицина, 1987, с. 160.
55. Хаитов Р.М., Балаболкин И.И., Рылеева И.В. и др. «Иммунотерапия при бронхиальной астме». Иммунология. М., 1993, №6, с. 4-7.
56. Хаитов Р.М., Федосеева В.Н., Некрасов А.В. «Аллерговакцина из пыльцы березы», 1, 2 сообщения. Иммунология. М., 1997, №5, с. 37-39, 40-41.
57. Хутуева С.Х. «Бронхиальная астма». Нальчик, 1988, с. 127.
58. Хутуева С.Х., Федосеева В. Н. «Аллергия и экология». Нальчик, 1990, с. 70.
59. Хутуева С.Х., Османова М. С. «Лечение больных бронхиальной астмой в условиях высокогорного климата в Приэльбрусье». Сб. тр. Национальной конференции РААКИ «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии». М. 1997
60. Червинская Т.А., Польшнер С.А. «Специфическая иммунотерапия бактериальными аллергенами ускоренным методом при инфекционно-аллергической бронхиальной астме». Пульмонология, 1994, №4, с. 34.

61. Чучалин А.Г. «Бронхиальная астма». М., Агар, 1997, с. 402.
62. Ярилин А.А. «Основы иммунологии». М., Медицина, 1999, с. 602.
63. Arora N., Gandal SV. Liposomes as vehicle for allergen presentation in the immunotherapy of allergic diseases. *Allergy*, 1991 Jul, 46(5): p.386-392.
64. Birnbaum J., Vervloet D, Andre S., Carpin D., Charpin J. Protocole de desensibilisation acceleree aux venins d'hymenopteres. *Med Hug*, 1998; 46;2405-10.
65. Bjorkander J., Belin L., Diagnostic skin testing in Hymenoptera sensitivity. In Oehling A., ed *Advances in allergology and applied immunology*. New York: Pergamon Press, 1980, p.733.
66. Blaauw PJ, Smithuis LOMJ. The evaluation of the common diagnostic methods of hypersensitivity for bee and yellow jacket venom by means of an in-hospital insect sting J. *Allergy Clin Immunol*, 1985;75: 556-62.
67. Blanca E.Garcia, Maria L.Sanz, I.Diegues, Maria D.De las Marinas, A. Oehling, Modification in Ig G subclasses in the course of immunotherapy with grass pollen., *J. Investig Allergol Clin Immunol* Jan-Feb 1993; Vol. 3(1): 19-25.
68. Bousquet J., Coulomb J., Robinet-Levy M. Clinical and immunological surveys in beekeepers. *Clin Allergy* 1982; 12: 331-42.
69. Bousquet J., Lockey R., Malling H., WHO panel members «Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases» j. *Allergy Clin Immunology*, 1998, v 102 №4 p/page 558-613.
70. Bousquet J., Fontez A., Aznar R., Robinet-Lery M., Michel F. Combination of passive and active immunization in honeybee venom 1987; 79: 947-54.
71. Bousquet J., Menardo JL., Michel F. Systemic reaction during maintenance immunotherapy with honeybee venom. *Ann Allergy* 1988; 61: 63-8.
72. Bousquet J., Knani J., Velasques G., Menardo JL., Guilloux L., Michel F. Evolution of sensitivity to Hymenoptera venom in 200 allergic patients followed for up to 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 84: 944-50.
73. Bousquet J., Michel F. Immunotherapy in rhinitis. In : *Allergic and Non-Allergic Rhinitis. Clinical Aspects.* (Eds. N. Mygind, R. Naclerio) (Copenhagen: Munksgaard) 138-148, 1992.
74. Bousquet J., Michel F. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug.Saf.*, 1994, v.10, h.5-17
75. Bousquet J., Michel F. Sub-cutaneous and local specific immunotherapy in perspective. In. *Proceedings of XVI ECACI'95.* Ed. dy A.Basomba, J.Sastre. Madrid, Monduzzi Editore, 1995, p. 717-722.
76. Businco L., Zannino L., Cantani A., Corrias A., Fiocchi A., La Rosa M «Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study». *Pediatr Allergy Immunol*, 1995, feb, 6: 1, 44-7.

77. Breiteneder H., Ferreira F., Hoffmann-Sommergruber K. et al. Four recombinant noforms of Cera I. the major allergen of hazel pollen, show different IgE-binding properties. *Eur.J/Biochem.*, 1993, v.212, p.355-362.
78. Charpin D., Vervloet D., Haddi E., et al. Prevalence of allergy to Hymenoptera stings. *Allergy Proc* 1990: 11:29-32.
79. Chen K., Liao YF, Zhang JT. The major aeroallergens in Guannxi, China. *Clin Allergy* 1988 Nov:18(6): 589-596.
80. D'Amato G., Lobefalo G., Liccardi G. et al. «A double-blind, placebo-controlled trial of local nasal immunotherapy in allergic rhinitis to Parietaria pollen». *Clin Allergy* 25: 141-148, 1995.
81. Dreborg S. «Features of Clin Allergy in pediatrics». In: «Allergen Immunotherapy» (Eds. F.Bonifazi, L. Antonicilli) (Ancona : Lavarò Editoriale) 94-108, 1991.
82. Durham S.R., «New concepts of the mechanism of allergen specific immunotherapy». In *Proceedings of XVI ECACI'95*. Ed. dy A.Basomba, J.Sastre. Madrid, Monduzzi Editore, 1995, p. 701-707.
83. Durham S.R., Kay A.B., Hamid Q. «Changes in allergic inflammation associated with successful immunotherapy» *Int. Arch Allergy Immunol* 107: 282-284, 1985.
84. Durham S.R., «New insight into the mechanisms of immunotherapy» *Eur Arch Oto-Rhino-Laringol Suppl* 1: 64-67, 1995.
85. Ebne: C.Ferreira F., Breiteneder H. et al. Recombinant isoforms of allergenic molecules. Possible use for therapeutical purposes in type I allergy. In. *Proceedings of XVI ECACI'95*. Ed. dy A.Basomba, J.Sastre. Madrid, Monduzzi Editore, 1995, p. 523-527.
86. Feliziani V., et.al., Rush immunotherapy with sublingual administration of grass allergen extract. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1993 Sep-Oct; 21(5) 173-8.
87. Forster J., Eckes A., Hauk P., Urbanek R. Spezielle Probleme der Insektengift-Allergie im Kindesalter. *Allerg Immunol (Leipz)* 1991:37: 59-62.
88. Garsia Ortiz JC, Cosmes PM, Lopez-Asunsolo A. Allergy to foods in patients monosensitized to Artemisia. *Allergy* 1996 Dec; 51 (12): 927-931.
89. Georgitis JW., Reisman RE. Venon skin tests in insect-allergic and insect-nonallergic populations. *J Allergy immunology*. 1985:76:803-7.
90. Giovane A.L., Bardare M., Rassalacqua G. et al. A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to Dermatophagoides: evidence of safety and efficacy in pediatric patients. *Clin. Exp. Allergy*, 1994, v.24, p. 53-59.



91. Golden DBK, Kagey-Sobotka A., Valentine MD., Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J. Allergy Clin Immunol* 1981 : 67: 370-4.
92. Golden DBK, Kagey-Sobotka A., Valentine MD., Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J. Allergy Clin Immunol* 1982 : 69: 489-93.
93. Hedlin G., Graff-Lonnevig V., Heilborn H. et.al. Immunotherapy with cat and dog-dander extracts. V. Effects of 3 years of treatment. *J. Allergy Clin Immunol* 1991, v 87: 955-964.
94. Hoffman DR. Allergy to bee venom : in vitro diagnosis and identification and isolation of allergens. *Cutis* 1977: 19: 763-7.
95. Hoyne G.F., O'Hehir R.E., Wraith D.C., et al. Inhibition of T cell and antibody responses to the house dust mite allergen by inhalation of the dominant T cell epitope in naive and sensitized mice. *J. Exp. Med.* 1993, v.178, p.1783-1788.
96. Jaggi-KS, Gandai-SV. Isolation and identification of pollen allergens of *Artemisia scoparia*. *J-Allergy-Clin-Immunol.* 1987 Oct;80(4): 562-572.
97. Jandorf E., Laursen L., Janner A. et al «Oral immunotherapy in bich pollenhay fever». *J. Allergy Clin Immunol* 1987 v 80, p. 153-161.
98. Kampelmacher MJ., Van der Zwan JC. Provocation test with a living insect as a diagnostic tool in systemic reactions to bee and wasp venom: a prospective study with emphasis on the clinical aspects. *Clin Allergy* 1987: 17: 317-27.
99. Kang B., Sulit N. A comparative study of skin hypersensitivity to cockroach and house dust antigens. *Ann Allergy* 1978, 41, 333-8.
100. Kanny G. et al. Food allergy to sunflower oil in a patient sensitized to mugwort pollen. *Allergy* 1994 Aug; 49(7):561-4.
101. Kljaic-Turkaly M., Cvoriscec B., Tudoric N. et al «Decrease in CD23+ B lymphocytes and clinical outcome in asthmatic patients receiving specific rush immunotherapy. *Int. Arch Allergy Immunol* 111: 188-194, 1996.
102. Kraft P., Schou A. (ed) «Molecular Biol and Immunol of allergens», CRC Press 1993, p. 215-217.
103. Larsen J.N., Lowenstein H. Allergen Nomenclature. In *Journ of Allergy and Clin. Immunol*, 1996, 97, p. 577-578.
104. Leng-X, Fu-YX, Ye-ST, Duan-SQ. A double-blind trial of oral immunotherapy for *Artemisia* pollen asthma with evaluation of bronchial response to the pollen allergen and serum-specific IgE antibody. *Ann. Allergy.* 1990 Jan. 64(1) :27-31.

105. Lowenstein H. Molecules for specific, causal treatment of type 1 allergy-today and tomorrow/ *Int Rev of all and Clin Immunol* 1995, v 1 N 2 p. 1-10.
106. MacDonald S.M., Naclerio R.M., Hamilton R.G. et al. Cytokine measurements in patients receiving standard immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994, v.93, p,230.
107. Malling H.-J. Immunotherapy for mold allergy. *Clin Rev Allergy* 10: 237-251, 1992.
108. Malling H.-J. Safety of immunotherapy. In: Post graduate course of the EAACI Ed. J.G.R. de Monchy. EAACI, Rotterdam, 1993, p. 53-56.
109. Malling H.-J., Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academia of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993, v. 48. Suppl.14, p. 9-35.
110. Marsalek E., Malota H., Behounkova L. Leceni pruduskove zaduchy upliume microbialnu autigeny. *Casopis Lakaru Cesrysh*. 1960, v. 48, p. 1514-1518.
111. Marsh D.G. Preparation and properties of allergoid derived from native pollen allergens by mild formalin treatment. *Pransact. Colleg. Int. Allerg.* 8<sup>th</sup> Symp. Montreux 1970, *Int. Arch. Allergy appl Immunol*, 1971, 41, 199.
112. Moscato G., Rossi G., Dellabianca A. et al. Local immunotherapy by inhalation of a powder extract in asthma due to house dust mite *Dermatophagoides pteronyssimus*: a double-blind comparison with parenteral immunotherapy. *JH.Investing.Allergol.Clin. Immunol.*, 1991, v.1, p. 383-394.
113. Muller U., Mosbech H., Blaauw P. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Clin. Exp. Allergy* 1991, 21, 281-8.
114. Nilsen B.M., Smetstad-aulsen-B., Clonis-Y, Mellbye-KS. Purification of the glycoprotien allergen Ag7 from mugwort pollen by concanavalin A affinity cromatography. *J-Biotechnol*. 1990 Nov; 16 (3-4): 305-16.
115. Nilsen B.M., Sletten K., Paulsen B.S., O'Neill M., van-Halbeek H. Structural analysis of the glycoprotein allergen Art v 2 from the pollen of mugwort (*Artemisia vulgaris* L.). *J-Biol-Chem*. 1991 Feb 5; 266(4): 2660-2668.
116. Nusslein HG, Baenkler HW. Spontaneous loss of hypersensitivity in patients allerlic to bee or wasp stings: detection by venom-induced histamine release. *Ann Allergy* 1985: 54: 516-20.
117. Oehling A., Jerez J., Heffen H. Bacterial immunotherapy in bronhcical asthma. *Allergol. immunopathol. (Madr.)* 1979- Vol. 7, №1, p. 47-54.
118. Oehling A., Baena-Cagnani C., Heffen H. Bacterial immunotherapy of childhood bronchial asthma. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 1980- Vol. 8, №3, p. 177-184.

119. Oehling A. Bacterial immunotherapy in bronchial asthma. *J/Invest. Allergol. clin. Immunol.* 1997, v. 7, №1- p. 14-19.
120. Oehling A. Бактериальная инфекция в этиологии бронхиальной астмы. *Ж. «Патофиз. и эксп. терапия»*, 1999, №1 стр. 6-9.
121. Oppenheimer J., Areson J.G., Nelson H.S. Safety and efficacy of oral immunotherapy with standardized cat extract. *J. Allergy. clin. Immunol.* 1994, v. 93, p. 61-67.
122. Owen MD., Bridges AR. Aging in the venom glands of queen and worker honeybees. (*Apis mellifera* L.): some morphological and chemical observations. *Toxicon* 1976; 14: 1-5.
123. Pan Y.Q. Bronchial provocation test with *Artemisia* pollen antigen, Chung Hua Chin Ho Ho Hsi Hsi Chi Ping Tsa Chin (Chi) 1983 June; 6(3): 138-41, English abstract.
124. Park-HS, et al. Identification and partial purification of pollen allergens from *Artemisia princeps*. *Jonsei Med. J.* 1989 Dec; 30 (4): 346-54.
125. Park-HS, et al. Antigenic relationship between mugwort and ragweed pollens by crossed immunoelectrophoresis. *J. Korean Med. Sci.* 1994 Jun; 9 (3) :213-17.
126. Schon A.H., Kraft D., Kunkel D. (ed). *Epitopes of atopic allergens.* UCB. Brussels, 1989.
127. Suhrbier A., Rodda SJ., Ho P.C. et al. Role of single amino acids in the recognition of a T cell epitope. *J.Immunol.*, 1991, v.147, p. 2507-2513.
128. Stephan V., Kuhr J., Urbanek F. Relevance of basophil histamine release changes during venom immunotherapy. *Allergy* 1989; 44: 453-9.
129. Stuckey M., Cobain T., Sears M., Cheney J., Dawkins RL. Bee venom hypersensitivity in Busselton. *Lencet* 1982: ii:41.
130. Tee R.D., Pepys J. Specific serum IgE-antibodies to bacterial antigens in allergic lung diseases. *Clin Allergy.* 1982.Vol.12, №5, p. 439-450.
131. Toubi E., Kessel A., Blant A., Golan TD. Follow – up after systemic adverse reactions of immunotherapy. *Allergy*, 1999, 54, p. 617-620.
132. Valenta R. Recombinant allergens for diagnosis and treatment of allergic diseases (Interview). *Allergy Clin. Immunol. International.* 1997, v. 9, p.120.
133. Van Der Zwan JC., Flinterman J., Jankowsky IG., Kerckhaert JAM. Hyposensitisation to wasp venom in six hours. *BMJ* 1983; 287: 1329-31.
134. Wheeler W., Drachenberg K.J. New routes and formulations for allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 1997, 52: 602-612.
135. Yunginger JW., Paul BR., Jones RT, Santrach PJ. Rush venom immunotherapy program for honeybee sting sensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979;63:340-7.

**С. Х. Хутуева, В. Н. Федосеева**

**АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Компьютерная обработка *А. Кашко*

Подписано в печать 18.12.2000.  
Формат 60 × 90 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 16. Заказ 16. Тираж 1000 экз

Издательство «Экон». Лицензия ЛР № 0644202 от 22.01.1996 г.  
129329, Москва, Ивовая 2.

Отпечатано в типографии ЦНИИС  
Лицензия ПЛД № 53-510 от 22.10.1999 г.  
129329, Москва, Кольская 1.