

© Коллектив авторов, 2006

И.И. Балаболкин, Т.Б. Сенцова, В.А. Булгакова, И.В. Рылеева,
Л.Д. Ксензова, И.А. Ларькова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСКОРЕННОГО МЕТОДА ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ГУ Научный центр здоровья детей РАМН (директор — акад. РАМН А.А. Баранов), Москва

Приведены результаты исследования эффективности ускоренного метода парентеральной аллергенспецифической иммунотерапии (ПАСИТ) у 125 детей и подростков в возрасте от 5 до 16 лет, страдающих атопической бронхиальной астмой. Этот метод аллергенной вакцинации был эффективен у 79,2% больных после 1-го курса лечения и у 86,9% больных после повторных курсов лечения. У детей с положительным результатом ПАСИТ отмечена тенденция к снижению уровней общего IgE, E-селектина, ICAM-1, IL4, IL5, IL8 и к повышению уровней sIL2R и IL10 в сыворотке крови.

The article presents the results of study of efficacy of rush method of parental allergenspecific immunotherapy in 125 children aged 5–16 years suffering with atopic bronchial asthma. This method of allergic vaccination was effective in 79,2% patients after first course of treatment and in 86,9% patients after repeated courses of treatment. It was noted tendency to decreasing of levels total IgE, E-selectin, ICAM-1, IL4, IL5, IL8 and elevation of sIL2R, IL10 levels in serum of children with positive results of allergenspecific immunotherapy.

За последние два десятилетия отмечается рост распространения бронхиальной астмы (БА) у детей. БА на современном этапе характеризуется тенденцией к более раннему возникновению и более тяжелому течению болезни. Патогенетическую основу атопической БА (АБА) составляют IgE-опосредуемые аллергические реакции. Патогмоничным для этой группы больных является увеличение продукции общего и специфических IgE-антител, связанное с активацией Th2-лимфоцитов. IgE-опосредуемый механизм играет ведущую роль в развитии АБА [1–3].

Современные подходы к терапии БА у детей базируются на элиминации причинно значимых аллергенов, проведении противовоспалительной фармакотерапии и аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). АСИТ является на сегодня единственным методом лечения, способным повлиять на естественное течение БА, делая возможным достичь длительной и устойчивой ремиссии болезни. Сущность АСИТ как метода лечения состоит во введении возрастающих доз причинно значимых аллергенов. Целью этого метода лечения является снижение уровня сенсибилизации к причинно значимым аллергенам и повышение к ним толерантности организма, что проявляется в уменьшении или полном исчезновении клинических симптомов болезни при экспозиции к аллергенам [1, 2, 4–6]. Достигнутый в последние годы прогресс в производстве новых, модифицированных и безопасных аллергенных вакцин позволяет

повысить эффективность АСИТ. Актуальными остаются вопросы разработки новых схем и способов проведения парентеральной АСИТ [6, 7].

Целью данной работы является изучение эффективности ускоренного метода АСИТ (ПАСИТ) при АБА у детей и подростков.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 125 детей в возрасте от 5 до 16 лет с АБА. Лечение проводили водно-солевыми экстрактами различных видов неинфекционных аллергенов (аллергены домашней пыли, клещей рода *Dermatophagoides pteronyssinus*, эпидермальные и пыльцевые аллергены) по ускоренной схеме.

При хорошей переносимости лечения аллергенные экстракты в разведениях от 1:1 000 000 до 1:1000 вводили 3 раза в день с интервалом между ними не менее 2 ч. Аллергены в разведениях 1:100 и 1:10 вводили 1 раз в день (см. таблицу). Для выполнения поставленных задач были использованы анализ данных общеклинического и аллергологического обследования (изучение аллергологического анамнеза, постановка кожных проб с диагностическими аллергенами), иммунного статуса на основе определения в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода уровня IL4, IL5, IL6, IL8, IL10, sIL2R, исследования содержания факторов миграции лейкоцитов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, таких как ICAM-1, E-селектина. Оценку антительного иммунного ответа осуществляли определением уровней Ig G, A, M (методом лазерной нефелометрии), об-

Таблица

**Схема проведения аллергенспецифической
иммунотерапии неинфекционными аллергенами**

Разведение	Доза	
	мл	PNU
1:1 000 000	0,1 – 0,2 – 0,4 – 0,6 – 0,8	0,001 – 0,002 – 0,004 – 0,006 – 0,008
1:100 000	0,1 – 0,2 – 0,4 – 0,6 – 0,8	0,01 – 0,02 – 0,04 – 0,06 – 0,08
1:10 000	0,1 – 0,2 – 0,4 – 0,6 – 0,8	0,1 – 0,2 – 0,4 – 0,6 – 0,8
1:1000	0,1 – 0,2 – 0,4 – 0,6 – 0,8	1 – 2 – 4 – 6 – 8
1:100	0,1 – 0,2 – 0,3 – 0,4 – 0,5 – 0,6 – 0,7 – 0,8	10 – 20 – 30 – 40 – 50 – 60 – 70 – 80
1:10	0,1 – 0,2 – 0,3 – 0,4 – 0,5	100 – 200 – 300 – 400 – 500

щего IgE (иммуноферментным методом ELISA) и специфических IgE-антител (хемилюминесцентным методом MAST). Обработку результатов проведенных исследований производили с использованием программ Statistica фирмы Stat-Soft (США) для персонального компьютера.

Результаты и их обсуждение

При проведении ПАСИТ неинфекционными аллергенами ускоренным методом эффективность лечения составила 79,2% после 1-го курса лечения и 86,9% – после повторных курсов. Отличный результат АСИТ после повторных курсов лечения был достигнут у 19%, хороший – у 58%, удовлетворительный – у 9% и не было отмечено терапевтического эффекта у 14% детей с БА.

Аллергенная вакцинация при проведении ее ускоренным методом оказалась наиболее эффективной у детей с легким течением АБА – в 86,5% случаев. У больных со среднетяжелым и тяжелым тече-

нием БА терапевтический эффект был достигнут у 81,5% и 65,4% пролеченных детей соответственно. У 53,8% больных с тяжелым течением БА проведение АСИТ дало возможность уменьшить дозу используемых ингаляционных глюкокортикостероидов, а у части больных заменить глюкокортикостероидную терапию на лечение кромоном. Благоприятное влияние АСИТ на состояние детей с тяжелым течением БА указывает на целесообразность ее применения в лечении указанной группы больных.

Более эффективной АСИТ была у детей с БА, обусловленной моноаллентной сенсibilизацией, у которых положительный результат достигнут у 90% случаев, менее эффективной – у больных с поливалентной сенсibilизацией (71,7%). У 67% находившихся под наблюдением детей с БА основному заболеванию сопутствовал круглогодичный (персистирующий) аллергический ринит (АР). После проведения АСИТ уменьшение симптомов АР было отмечено у 80% больных. Наличие у ряда больных АБА сопутствующего атопического дерматита (АД) не оказывало существенного влияния на результативность аллергенной вакцинации. После проведения АСИТ у 47,95% детей с АБА, страдавших частыми острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), отмечено 4-кратное уменьшение частоты интеркуррентных ОРЗ. При проведении ПАСИТ у больных БА детей при положительном результате лечения наблюдался ряд позитивных изменений в иммунном ответе. Выявлялось увеличение уровня общего IgG в сыворотках крови: до лечения уровень его составлял $8,99 \pm 0,55$ г/л, после завершения иммунотерапии – $11,32 \pm 0,54$ г/л ($p < 0,05$). Содержание IgM и IgA в сыворотке крови под влиянием аллергенной вакцинации не претерпевало существенных изменений.

У детей с АБА под влиянием АСИТ отмечается тенденция к снижению исходно повышенного уровня общего IgE в сыворотке крови (рис. 1).

Более значительное снижение уровня общего IgE было у детей с отличным (достижение устойчивой ремиссии болезни) и хорошим (редкие легкие обострения БА) результатом АСИТ.

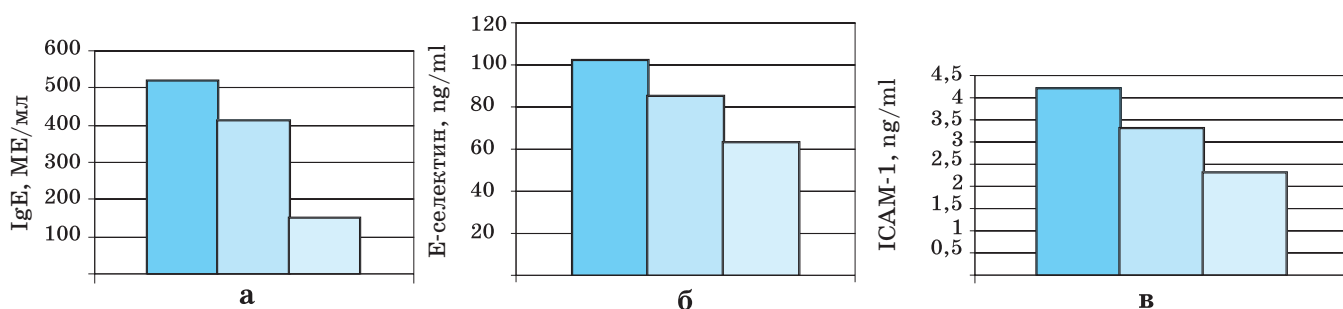


Рис. 1. Динамика уровня общего IgE (а), Е-селектина (б) и ICAM-1 (в) в сыворотке крови АБА на фоне ПАСИТ. 1-й столбик – до ПАСИТ, 2-й столбик – после ПАСИТ, 3-й столбик – норма.

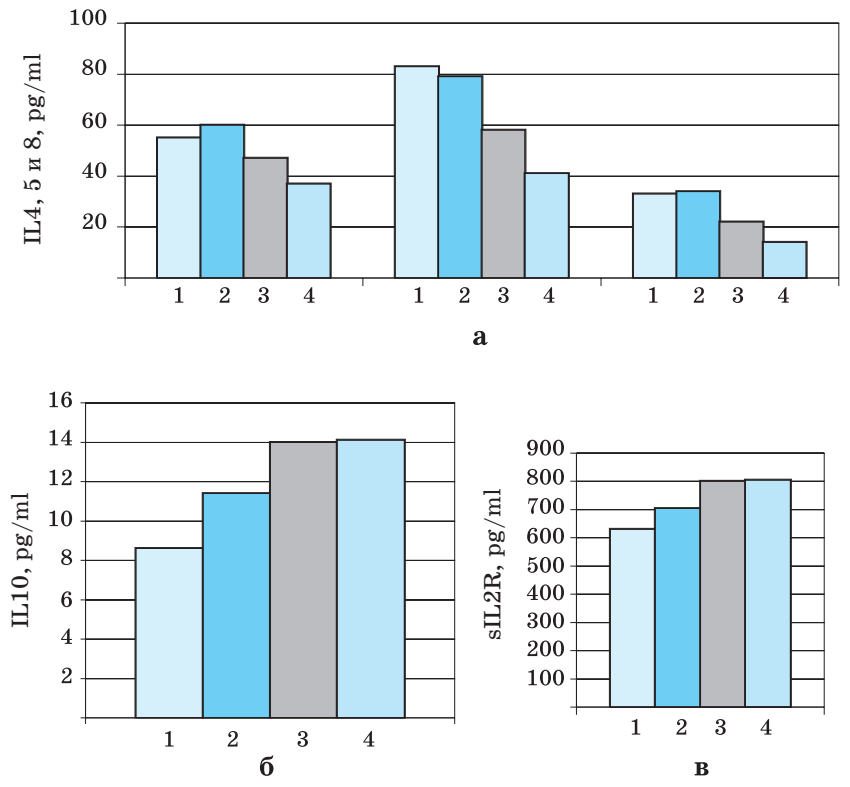


Рис. 2. Динамика уровня IL4, 5, 8 (а), IL10 (б) и sIL2R (в) в сыворотке крови больных АБА на фоне ПАСИТ.

1-й столбик – до ПАСИТ, 2-й столбик – после окончания 1-го курса ПАСИТ, 3-й столбик – через 6–12 мес после ПАСИТ, 4-й столбик – после повторных курсов ПАСИТ.

На фоне проводимой ПАСИТ отмечалось снижение в сыворотке крови продуцируемых эпителиальными клетками адгезивных молекул Е-селектина и ICAM-1, что косвенно свидетельствует об ингибирующем влиянии данного метода лечения на развитие аллергического воспаления.

Под влиянием ПАСИТ у детей с АБА отмечалось изменение содержания ряда цитокинов в сыворотке крови уже после 1-го курса этого лечения (рис. 2). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что после проведения 1-го курса ПАСИТ у детей с АБА отмечается существенно значимое (в 1,3 раза) увеличение в сыворотке крови уровня IL10 и тенденция к повышению уровня sIL2R. Наиболее выраженные изменения иммунологических показателей обнаруживались после повторных курсов ПАСИТ по ускоренной схеме. Отмечалось увеличение по сравнению с содержанием их до лечения уровней sIL2R, IL10 и тенденция к их нормализации. Одновременно отмечалось снижение содержания в сыворотке крови IL4, IL5, IL8, однако уровень их превышал показатели контрольной группы ($p < 0,05$). Уровень IL6 в сыворотке крови на фоне АСИТ не претерпевал существенных изменений. Под влиянием аллергенной вакцинации содержание sIL2R и IL10 в сыворотке крови по

сравнению с периодом до начала лечения возросло на 28% и 62,8% соответственно. Уровни IL4, IL5, IL8 после завершения иммунотерапии по сравнению с исходными значениями снизились на 34,5%, 50,05%, 56,2% соответственно. Следовательно, под влиянием АСИТ отмечается наиболее выраженная активация синтеза IL10 и наиболее выраженное снижение продукции IL5, IL8.

Таким образом, ускоренный метод ПАСИТ является высокоэффективным методом лечения детей, страдающих АБА. Применение его позволяет в более короткие сроки провести базисный курс аллергенной вакцинации и тем самым расширить возможность для применения данного метода в детской аллергологической практике. Выполненные нами исследования влияния данного метода лечения на иммунный ответ свидетельствуют о его способности снижать уровень сенсибилизации организма и тормозить развитие аллергического воспаления через снижение продукции провоспалительных цитокинов (IL5, IL8) и активацию синтеза sIL2R, IL10. Выявление значительного увеличения в продукции IL10 на фоне ПАСИТ свидетельствует о важной роли изменений в системе иммунорегуляции в реализации терапевтической эффективности аллергенной вакцинации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. – М.: Медицина, 2003. – 320 с.
2. Чистяков Г.М. Специфическая гипосенсибилизация при бронхиальной астме // Бронхиальная астма у детей. / Под ред. С.Ю. Каганова. – М.: Медицина, 1999. – С. 313–326.
3. Holgate S.T. The epidemic of allergy and asthma // J. Nature. – 1999. – Vol. 402. – P. 2–4.
4. Балаболкин И.И., Корюкина И.П., Ксензова Л.Д. Поллинозы у детей. – М.: Медицинская книга, 2004. – 157 с.
5. Хутыева С.Х., Федосеева В.Н. Аллергенспецифическая иммунотерапия бронхиальной астмы. – М.: Экон, 2000. – С. 252.
6. Malling H.J., Weeke B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology // J. Allergy. – 1993. – Vol. 48. – Suppl. 14. – P. 9–35.
7. Bousquet J., Michel F.B. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? // J. Allergy Clin. Immunol. – 1994. – Vol. 94. – P. 1–11.

© Коллектив авторов, 2006

Ф.С. Харламова, Т.П. Легкова, Л.И. Фельдфикс, Н.А. Гриненко,
Е.В. Чернова, Г.Н. Чувиров, В.Ф. Учайкин

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ КРУПОМ И ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Морозовская детская клиническая больница, Москва

С целью изучения спектра наиболее часто встречающихся внутриклеточных патогенов и возбудителей герпетических инфекций у часто болеющих ОРЗ с рецидивами крупа (РК) и бронхообструкции (РОБ) и целесообразности проведения иммунокорригирующей и противовирусной терапии обследовано 40 детей в возрасте от 18 мес до 14 лет (у 28 — РК, у 8 — РОБ и у 4 — РК+РОБ). Методом ИФА определяли антитела классов IgM и IgG к токсоплазме, микоплазмам и хламидиям, к капсидному и ядерному антигенам EBV, CMV, HHV6, HSV1, 2; методом ПЦР исследовали ДНК указанных герпесвирусов в крови, моче и слюне, а также в РИФ методом моноклональных антител идентифицировали антигены вирусов в лимфоцитах периферической крови. Проводили мониторинг иммунологических показателей фагоцитоза и клеточного иммунитета и уровня IgE. Результаты исследований свидетельствуют о высокой частоте обнаружения персистирующей герпетической инфекции, преимущественно в виде ассоциаций вирусов, в составе которых преобладают CMV, EBV и HHV6, которая регистрируется на фоне угнетения Т-хелперной и фагоцитарной активности иммунитета. Патогенетически обоснована и оценена эффективность противовирусной и иммунокорригирующей терапии в виде 3 схем: в испытуемой группе в 1-й группе — Арбидол+Виферон, во 2-й группе — Гепон+Арбидол+Виферон и в группе сравнения — Виферон. Более выраженный клинико-иммунологический эффект терапии со снижением показателей вирусной антигенемии и частоты рецидивов РК и РОБ достигался при комбинированном применении Гепона интраназально, Арбидола внутрь и Виферона в виде суппозитория по прерывистой схеме в течение 3 мес.

Authors examined 40 children aged 18 months — 14 years old, including 28 with recurrent croup (RC), 8 with recurrent obstructive bronchitis (ROB) and 4 with RC+ROB — in order to study spectrum of most common intracellular pathogens and pathogens of herpetic infections in children with frequent acute respiratory viral infections and RC and ROB and to prove the necessity of immunocorrecting and anti-viral therapy. Examination included determination of IgM and IgG antibodies to Toxoplasma, Mycoplasma, Chlamydia, to core and nuclear antigens of CMV, EBV, HHV6, HSV 1,2 by immunoassay method, determination of viral DNA in serum, urine and saliva by PCR method; identification of viral antigens in peripheral blood lymphocytes by method of monoclonal antibodies. Authors also performed monitoring of immunologic parameters of phagocytosis and cellular immunity and total IgE level. Results of study testify to high incidence of persistent herpetic infection, in prevalence presented by association of viruses, with domination of CMV, EBV and HHV6, which was registered on the background of depressed T-helper and phagocytic activity of immunity. Efficacy of anti-viral and immunocorrecting therapy was pathogenetically proved and estimated. This therapy was used as three protocols: in 1st