

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНЫХ НИЗКОДОЗОВЫХ АЛЛЕРГОВАКЦИН ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ

ВЫХРИСТЕНКО Л.Р.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме.

Цель - изучение эффективности и безопасности новых низкодозовых пероральных аллерговакцин (производитель - ЧУП «Диалек», Республика Беларусь) при аллергическом рините (АР). В исследовании участвовали 34 пациента. 1-я группа (12 пациентов) получала пероральную низкодозовую аллерговакцину АВ-1П, 2-я группа (10) - аллерговакцину АВ-2П, 3-я группа (12) - стандартную фармакотерапию АР. В 1-й и 2-й группах достигнуто снижение симптомов АР на 50% ($p=0,005$) и на 54,3% ($p=0,008$), потребности в антигистаминных лекарственных средствах на 50% ($p=0,04$) и 63% ($p=0,04$), в интраназальных глюкокортикостероидах при приеме аллерговакцины АВ-1П - на 83,3% ($p=0,04$). Аллерговакцины снижали кожную сенсibilизацию, модулировали уровни IgE-антител, IL-10 и TGF- β в сыворотке крови пациентов. При приеме аллерговакцин наблюдались легкие побочные реакции.

Ключевые слова: низкодозовая пероральная аллерговакцина, аллергический ринит.

Abstract.

The purpose of this research was to study the efficacy and safety of new low-dose oral allergovaccines AV-1P and AV-2P (producer - «Dialek», the Republic of Belarus) for the treatment of patients with allergic rhinitis (AR). The study involved 34 patients. The first group (12 patients) received low-dose oral allergovaccine AV-1P, 10 patients were given low-dose oral allergovaccine AV-2P (the 2nd group), 12 patients received standard drug treatment for AR (the 3rd group). In the 1st and the 2nd groups we achieved the reduction in symptoms of AR by 50% ($p=0,005$) and 54,3% ($p=0,008$), the need for antihistamine drugs by 50% ($p=0,04$) and 63% ($p=0,04$), for intranasal glucocorticosteroids during treatment with allergovaccine AV-1P - by 83,3% ($p=0,04$). Allergovaccines reduced skin sensitization, modulated the levels of IgE-antibodies, IL-10 and TGF- β in the serum of patients. Slight side effects were observed during treatment with oral allergovaccines.

Key words: low-dose oral allergovaccine, allergic rhinitis.

В последние десятилетия во всем мире отмечается рост распространенности аллергических заболеваний, что является одной и глобальных проблем общественного здравоохранения. По данным ВОЗ, почти 0,5 млрд людей страдают аллергическим ринитом (АР) и в настоящее время АР выявляется у 10-30% населения [1, 2]. АР существенно снижает качество жизни пациентов, увеличивает финансовые расходы на лечение как самого пациента, так и общества в целом, является

фактором риска развития бронхиальной астмы [1, 3]. Наряду с фармакотерапией острых проявлений АР большое внимание уделяется совершенствованию аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ), способной изменить естественный ход развития аллергического заболевания, предотвращающей развитие астмы у больных с АР и формирование новых видов сенсibilизации [1, 3]. Установлена эффективность подкожной и сублингвально-пероральной иммунотерапии причинными

аллергенами. При использовании последних обычно используются высокие разовые и курсовые дозы аллергенов, превышающие в 50-100 раз дозы, используемые при подкожной иммунотерапии. Однако толерантность к аллергенам можно получить при введении их низких доз перорально [4, 5, 6]. В Республике Беларусь разработаны, прошли доклинические [7] и клинические испытания [8] и зарегистрированы 2 новые пероральные низкодозовые аллерговакцины, содержащие наиболее распространенные бытовые и эпидермальные аллергены.

Целью исследования явилось клиническое изучение эффективности и безопасности новых пероральных низкодозовых аллерговакцин у пациентов с АР в сравнении со стандартной фармакотерапией.

Методы

Дизайн исследования – рандомизированное открытое проспективное исследование в параллельных группах. Исследование проведено в соответствии с системой GCP на базе аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы по программе, одобренной комитетом по этике. В исследовании приняли участие 34 испытуемых с АР персистирующего течения (по критериям ARIA 2008, 2010 [2]). Основные 1-ю и 2-ю группы составили пациенты, получавшие пероральную низкодозовую аллерговакцину АВ-1П или пероральную низкодозовую аллерговакцину АВ-2П (в зависимости от спектра выявленной сенсibilизации к аллергенам, входящим в состав аллерговакцин). В 3-ю группу сравнения включены пациенты с АР, которым назначалась стандартная фармакотерапия [2].

Краткая характеристика программы.

Длительность исследования составила 7 месяцев (из них продолжительность приема пероральной аллерговакцины – 6 месяцев).

Критерии включения в исследование: наличие АР и сенсibilизации к аллергенам, входящим в состав аллерговакцины АВ-1П или аллерговакцины АВ-2П, корреляция между сенсibilизацией и симптоматикой заболевания, возраст пациентов – 18-55 лет; получение письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения испытуемых из исследования: наличие противопоказаний для АСИТ (период обострения на момент включения; острые инфекционные заболевания и обострение хронической инфекции; обострения сопутствующих тяжелых заболеваний; злокачественные новообразования; период беременности и лактации), нарушение испытуемым режима приема исследуемого лекарственного средства (ЛС); нежелание испытуемого продолжать участие в исследовании.

Характеристика аллерговакцин. Пероральная низкодозовая аллерговакцина АВ-1П (регистрационное удостоверение 1/12/1941, приказ МЗ РБ от 21.12.2011 № 1230, КЛС № 12 от 01.12.2011) имела следующий состав на 1 таблетку: аллерген из домашней пыли D4 - 0,02 мкг; аллерген из пера подушки D4 - 0,01 мкг; аллерген из клеща *D. pteronyssinus* D4 - 0,01 мкг; аллерген из библиотечной пыли D4 - 0,01 мкг (суммарно 0,05 мкг или 5 PNU). Вспомогательное вещество: микрокристаллическая целлюлоза – 120 мг. Пероральная низкодозовая аллерговакцина АВ-2П (регистрационное удостоверение 1/12/1942, приказ МЗ РБ от 21.12.2011 № 1230, КЛС № 12 от 01.12.2011) имела следующий состав на 1 таблетку: аллерген из домашней пыли D4 - 0,02 мкг; аллерген из шерсти овцы D4 - 0,01 мкг; аллерген из шерсти кошки D4 - 0,01 мкг; аллерген из шерсти собаки D4 - 0,01 мкг (суммарно 0,05 мкг или 5 PNU). Вспомогательное вещество: микрокристаллическая целлюлоза – 120 мг. Аллергены, включенные в состав пероральных аллерговакцин, произведены ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова (Российская Федерация).

Способ применения и дозы. Таблетки принимали вне зависимости от приема пищи. Таблетку помещали в ротовую полость для рассасывания на 1-2 минуты, затем проглатывали, осуществляя прием по схеме: 1-й месяц лечения (фаза набора дозы): 1-я неделя - по 1 таблетке в день; 2-я-4-я недели - по 2 таблетки в день; со 2-го по 6-й месяцы лечения (фаза поддерживающих доз) - по 2 таблетки 2 раза в неделю. Суммарная курсовая доза аллерговакцины составляет 6,85 мкг (685 PNU).

Оценка эффективности терапии. Первичные конечные точки: частота (в баллах) симптомов АР по данным шкалы T5SS (Total

5 Symptom Score) [9]), потребность в антигистаминных ЛС и интраназальных глюкокортикостероидах (иГКС). По шкале T5SS каждый из симптомов АР (ринорея, чихание, зуд в области носа, заложенность носа) и один из глазных симптомов (зуд глаз) оценивался от 0 до 3 баллов: 0 баллов – отсутствие симптомов; 1 балл – легкие симптомы; незначительно выраженные; 2 балла – умеренно выраженные симптомы; 3 балла – выраженные симптомы. Самый лучший показатель по шкале T5SS равен 0 баллов, а самый худший –15 баллов. Учет ЛС проводили по разработанной шкале: использование пациентами антигистаминных ЛС оценивали в 1 балл, иГКС – в 3 балла, снижение дозы иГКС на 50% от исходной – в 1,5 балла. Все показатели оценивались исходно, через 3 и 6 месяцев терапии, а также спустя 1 месяц после ее окончания.

Вторичные конечные точки: степень улучшения состояния пациентов после АСИТ по данным 4-балльной шкалы [10]: 0 – неудовлетворительный эффект – состояние пациента не изменилось или ухудшилось; 1 – удовлетворительный эффект, симптомы заболевания уменьшились незначительно; 2 – хороший эффект, симптомы заболевания уменьшились значительно; 3 – отличный эффект, симптомы заболевания полностью отсутствовали или имелись незначительные симптомы при контакте с аллергенами.

Специфическое аллергологическое обследование включало оценку внутрикожных тестов с аллергенами, входящими в состав аллерговакцин, и IgE-антител к ним (иммуноферментный анализ с использованием тест-систем DR.Fooke, GmbH, Germany) исходно и через 6 месяцев терапии. В эти же сроки определяли также уровни цитокинов в сыворотке крови, отражающих супрессию аллергической реакции – интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) (иммуноферментный анализ с использованием тест-систем «ОАО Цитокин, С-Пб, Россия; DRG Instruments, GmbH, Germany).

Оценка безопасности терапии. Учитывали частоту (в днях) побочных местных (зуд слизистых оболочек ротовой полости, отек губ или языка, боль в животе, диарея) и/или общих реакций при приеме аллерговакцины, а также выраженность общих реакций (в баллах) [11].

Результаты и обсуждение

Характеристика групп испытуемых.

Все 34 пациента имели аллергический ринит персистирующего течения, средней степени тяжести и получали стандартную фармакотерапию. Методом случайной выборки пациенты были распределены на 3 клинические группы. 1-ю группу, получавшую пероральную аллерговакцину АВ-1П, составили 12 пациентов (4 мужчин и 8 женщин, средний возраст $34,3 \pm 10,2$), имевших сенсibilизацию к бытовым аллергенам и библиотечной пыли. 2-ю группу, получавшую аллерговакцину АВ-2П, составили 10 пациентов (2 мужчин и 8 женщин, средний возраст $32,2 \pm 11,0$), имевших сенсibilизацию к бытовым и эпидермальным аллергенам. В 3-ю группу были включены 12 пациентов (3 мужчин и 9 женщин, средний возраст $37,0 \pm 10,6$), получавших только стандартную фармакотерапию АР. Завершили курс лечения 94% (32/34) пациентов. Из исследования выбыли 2 пациента (6%, 2/34): 1 пациент из 1-й группы (АВ-1П) и 1 пациент из 3-й группы (фармакотерапия), с которыми была потеряна связь. Исключений из исследования не было.

Динамика симптомов аллергического ринита. Уменьшение симптомов АР наблюдалось после приема аллерговакцины АВ-1П (1-я группа) уже через 3 месяца терапии и сохранялось на последующих этапах наблюдения (табл. 1).

Через 6 месяцев приема аллерговакцины АВ-1П симптомы АР снизились на 50% ($p_2=0,005$), после обычной фармакотерапии (3-я группа) – на 30,6% ($p_2=0,03$), выявлены межгрупповые различия ($p_{1,3}=0,04$). Через месяц после окончания АСИТ в 1-й группе достигнутые результаты лечения сохранялись ($p_3=0,003$), тогда как после прекращения фармакотерапии в 3-й группе приблизились к исходному значению ($p_3=0,05$).

Во 2-й группе пациентов, принимавших аллерговакцину АВ-2П, через 6 месяцев достигнуто уменьшение симптомов ринита на 54,3% ($p_2=0,008$), эффективность лечения существенно отличалась по сравнению с 3-й группой ($p_{2,3}=0,02$). Как и в группе АВ-1П, после прекращения приема аллерговакцины АВ-2П состояние пациентов оставалось стабильным без тенденции к ухудшению ($p_3=0,008$).

Таблица 1- Динамика симптомов АР на фоне терапии пероральными аллерговакцинами в сравнении с фармакотерапией по данным шкалы Т5SS (баллы)

Группы, метод лечения (число пациентов)	Исходно	3 месяца	6 месяцев	7 месяцев	Снижение [#] (%)	p-значение
1-я группа, АВ-1П (n=11)	7,82 (6,0-10,0)	3,73(2,0-5,0)	3,73(2,0-5,0)	3,91(1,0-6,0)	-50,0* (от -75,0 до -33,0)	p ₁ =0,003 p ₂ =0,005 p ₃ =0,003
2-я группа, АВ-2П (n=10)	8,30 (7,0-10,0)	4,8 (1,0-8,0)	4,0 (2,0-5,0)	4,4 (2,0-5,0)	-54,3** (от -77,8 до -50,0)	p ₁ =0,001 p ₂ =0,008 p ₃ =0,008
3-я группа, фармакотерапия (n=11)	6,90 (6,0-8,0)	4,82 (4,0-6,0)	4,82 (4,0-5,0)	5,82 (5,0-6,0)	-30,6 (от -37,5 до -22,0)	p ₁ =0,005 p ₂ =0,003 p ₃ =0,05

Примечания:

1. – Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25%-75%).
2. p₁ – различия данных через 3 месяца по сравнению с исходными; p₂ – различия данных через 6 месяцев по сравнению с исходными; p₃ – различия данных через 7 месяцев по сравнению с исходными.
3. * - p₁₋₃=0,04 – различия между 1-й и 3-й группами, ** - p₂₋₃=0,02 – различия между 2-й и 3-й группами.
4. # - снижение=100*(баллы через 6 мес - баллы исх/ баллы исх).

Динамика потребности в лекарственных средствах. Объем фармакотерапии, на фоне которой у пациентов уменьшились симптомы АР, в группах различался (рис. 1).

Антигистаминные ЛС исходно использовали большинство пациентов: 8 из 11 (73%) в 1-й группе; 8 из 10 (80%) во 2-й группе; 7 из 11 (65%) в 3-й группе. Через 6 месяцев лечения пероральными аллерговакцинами антигистаминные ЛС принимали только 3 пациента (27%) группы АВ-1П и 3 пациента (30%) группы АВ-2П, объем терапии снизился на 50% (0,0-100), (p=0,04) и на 63% (0,0-100,0), (p=0,04) соответственно. В 3-й группе, где проводилась обычная фармакотерапия АР снижения потребности в этих ЛС не зарегистрировано, напротив, с целью уменьшения симптомов АР дополнительно 4-м пациентам были назначены антигистаминные ЛС.

Интраназальные ГКС в группе АВ-1П до включения в исследование использовали 5 из 11 (45%) пациентов, через 6 месяцев терапии только 2 пациента (18%), объем терапии снизился на 83,3% (от -50 до -100, Ме 25%-75%), (p=0,04). В группе АВ-2П исходно иГКС получали 5 из 10 (50%) пациентов, через 6 месяцев

- 4 пациента (40%), объем терапии снизился на 75% (от -50,0 до -100,0), (p=0,07). В 3-й группе сравнения 6 из 11 (55%) пациентов использовали иГКС одновременно с антигистаминными ЛС в течение всего срока наблюдения, объем терапии иГКС через 6 месяцев был сокращен только у 2-х пациентов, у 1-го - увеличен и в целом по группе снизился на 16,7% (от -50,0 до -100,0), (p=0,5). Различий по числу пациентов, применяющих иГКС, исходно и через 6 месяцев лечения между группами не выявлено (p>0,05, критерий Фишера). Но у пациентов, принимавших аллерговакцину АВ-1П или аллерговакцину АВ-2П в сочетании с фармакотерапией АР, снижение потребности в иГКС существенно различалось с 3-й группой, получавшей только стандартную фармакотерапию АР (p₁₋₃=0,03 и p₂₋₃=0,02, соответственно).

Степень улучшения состояния пациента после АСИТ пероральными аллерговакцинами. Результаты оценки эффективности лечения пероральными аллерговакцинами врачом и самим пациентом совпадали. Итоговая эффективность лечения аллерговакциной АВ-1П составила: отличные результаты – у 3-х из 11

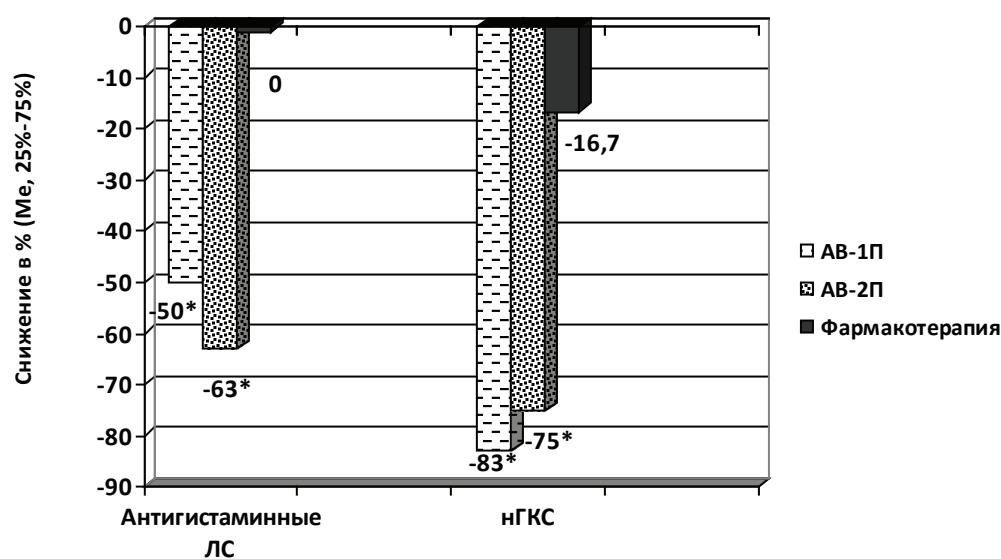


Рисунок 1 - Изменение потребности в лекарственных средствах у пациентов с АР через 6 месяцев лечения по сравнению с исходными данными (до лечения). * - $p < 0,05$ - статистически значимое отличие по сравнению с группой фармакотерапии.

пациентов; хорошие - у 5 из 11; удовлетворительные - у 3-х из 11 пациентов, неудовлетворительных результатов не выявлено.

При приеме аллерговакцины АВ-2П достигнуты следующие результаты лечения: отличные - у 2-х из 10 пациентов, хорошие - у 3-х из 10, удовлетворительные - у 5 из 10 пациентов, неудовлетворительных результатов не выявлено.

Динамика кожной сенсibilизации и иммунологических показателей. Внутримонодермальные тесты с аллергенами, входящими в состав аллерговакцин, проведены через 6 месяцев 10 пациентам из обеих опытных групп, учитывали снижение кожной сенсibilизации на 1 «+» или 2 «++» по сравнению с исходными данными. Отмечено у 7 из 10 пациентов (у 3-х из группы АВ-1П и 4-х из группы АВ-2П) снижение ($p=0,0001$) кожной сенсibilизации к 2-м и более аллергенам (табл. 2). Корреляции между динамикой кожной сенсibilизации к аллергенам и эффективностью лечения пероральными аллерговакцинами не выявлено ($r=-0,2$; $p=0,6$).

В процессе лечения уровни IgE-антител, IL-10 и TGF- β у пациентов изменялись разнонаправленно: выявлено как повышение, так и снижение этих показателей. В соответствии с полученными данными все пациенты были раз-

делены на 2 подгруппы: «А» - с повышением показателей после лечения; «В» - с понижением.

Уровень IgE-антител к аллергенам, входящим в состав аллерговакцин (к аллергену D. pteronyssinus для АВ-1П; к аллергену шерсть кошки - для АВ-2П) у 5-ти пациентов обеих групп снизился, у 3-х - повысился, у 2-х - не изменился (табл. 2). Выявлено, что повышение или понижение уровня IgE-антител после 6 месяцев пероральной АСИТ в известной мере зависит от исходного его уровня у пациентов. Так, исходно более высокий ($p_{A-B}=0,04$) уровень IgE-антител в подгруппе «В» у 4-х пациентов после лечения пероральными аллерговакцинами снизился - с 3-го (концентрация 3,50-17,49 kU/L) - существенно повышенного класса сенсibilизации до 2-го (концентрация 0,70-3,49 kU/L) - низкого, и наоборот, исходно более низкий уровень IgE-антител в подгруппе «А» у 2-х пациентов повысился - со 2-го до 3-го класса сенсibilизации. В случаях повышения уровня IgE-антител после приема пероральных аллерговакцин усиления симптомов аллергии не зарегистрировано. Обнаружено, что с динамикой уровня IgE-антител после приема аллерговакцин взаимосвязано изменение кожной сенсibilизации к аллергену ($r=-0,9$; $p=0,01$, коэффициент Спирмена). Корреляционной зависимости изменений уровня IgE-антител после перораль-

Таблица 2 – Изменение иммунологических показателей у пациентов с АР после приема пероральных аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П

Показатели	Подгруппа, число пациентов	Динамика показателей (Ме, 25%-75%)		
		До лечения	Через 6 месяцев	р-значение
Сенсибилизация к 2-м и более аллергенам (суммарно в «+»)	↓n=7	2,29 (2,0-3,0)	1,39 (1,0-2,0)	0,0001
IgE (kU/L), класс сенсибилизации	«А» ↑, n=3	2,17 (0,03-4,33) 2 класс	7,06 (0,04-14,08) 3 класс	0,5
	«В» ↓, n=5	14,73 (9,53-19,94) 3 класс p _{A-B} =0,04	2,72 (0,03-5,42) 2 класс	0,07
TGF-β (пг/мл)	«А» ↑, n=3	174,11 (92,28-255,93)	226,40 (156,27-296,54)	0,03
	«В» ↓, n=6	272,75 (145,19-369,13) p _{A-B} =0,06	126,91 (104,59-155,04)	0,03
IL-10 (пг/мл)	«А» ↑, n=5	16,52 (6,12-26,92)	51,86 (31,41-72,31)	0,04
	«В» ↓, n=4	73,44 (40,59-90,07) p _{A-B} =0,03	40,09(16,32-65,97)	0,08

Примечания:

↓ - снижение кожной сенсибилизации по сравнению с исходными данными (до лечения).

«А» ↑ - подгруппа пациентов с повышением показателей после лечения; «В» ↓ - с понижением.

р - различия по сравнению с исходными данными.

p_{A-B} - различия исходного уровня показателя между подгруппами «А» и «В».

ной АСИТ с клинической эффективностью лечения не выявлено ($r=-0,28$; $p=0,24$).

Доказано, что пероральные аллерговакцины влияют на уровни IL-10 и TGF-β (табл. 2). На фоне приема аллерговакцин через 6 месяцев уровень IL-10 повысился относительно исходного у 5-ти из 9 пациентов ($p=0,04$), снизился - у 4-х пациентов ($p=0,07$), уровень TGF-β повысился у 3-х ($p=0,03$) и снизился у 6-х пациентов ($p=0,03$). Оказалось, что, как и в случаях с динамикой уровня IgE-антител, повышению уровней IL-10 и TGF-β после пероральной АСИТ соответствовали исходно более низкие их значения и, наоборот. Описанные изменения уровня IL-10 и TGF-β не оказывали влияния на эффективность лечения пероральными аллерговакцинами ($r=0,27$; $p=0,4$ и $r=0,4$; $p=0,3$ соответственно).

В 3-й группе (стандартная фармакотерапия) уровень IgE-антител к аллергену D.

Pteronyssinus, а также уровни IL-10 и TGF-β существенно не изменялись ($p>0,05$).

Безопасность применения пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П. Побочные реакции (местные и общие) наблюдались у 4 из 12 пациентов, принимающих аллерговакцину АВ-1П, и у 1 из 10 пациентов при приеме аллерговакцины АВ-2П.

Местные реакции при приеме АВ-1П зарегистрированы у 1-го из 12 пациентов. Клинические проявления местной реакции были типичными для сублингвальной и пероральной АСИТ - зуд слизистых оболочек ротовой полости, першение в горле, которые сохранялись в течение 2-х дней. У 2-х пациентов группы АВ-1П наблюдалось обострение АР, у 1-го – проявления аллергического конъюнктивита. Продолжительность этих реакций составила 2,3 (2,0-3,0) дня, их степень тяжести соответ-

ствовала минимальной интенсивности - 1 баллу. При приеме аллерговакцины АВ-2П местных побочных реакций не зарегистрировано, у 1-го из 10 пациентов наблюдали легкие симптомы ринита в течение 2-х дней. Все побочные реакции возникали вначале приема пероральных аллерговакцин и относились к категории легких. Ни в одном из случаев не потребовалась отмена лечения, все они проходили самостоятельно или купировались кратковременным назначением антигистаминных ЛС.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало эффективность новых пероральных низкодозовых аллерговакцин при лечении АР. Имеется ограниченное число исследований по лечению малыми дозами пероральных аллерговакцин [4, 5, 6]. Как правило, основное внимание в исследованиях уделяется высокодозовой иммунотерапии аллергенами (в режиме «насыщения»), поскольку считается, что она, как и подкожная АСИТ, более эффективна. Дозы аллергенов для пероральной или сублингвальной АСИТ, превышают парентеральные в 5-100 раз. Несмотря на высокую безопасность этих методов, высокодозовая АСИТ может сопровождаться системными побочными реакциями, описаны 3 случая анафилаксии без летального исхода при сублингвальной АСИТ [11, 12]. Кроме того, использование высокодозовой АСИТ существенно повышает стоимость лечения. В то же время имеются указания на отсутствие прямой зависимости лечебного эффекта от дозы аллергена при сублингвальной АСИТ [12]. Следует подчеркнуть, что механизмы низкодозовой и высокодозовой пероральной толерантности существенно различаются, так как вовлекаются разные клетки и цитокины. Пероральное введение высоких доз аллергена приводит к анергии или делеции эффекторных Т-клеток [13]. В развитии низкодозовой пероральной толерантности к аллергенам участвует ряд регуляторных CD4+Т-клеток (Tr): CD4+CD25+Т-лимфоциты – минорная субпопуляция CD4+Т-клеток, Т-регуляторные клетки 1 типа и Th3-клетки [14, 15]. На CD4+CD25+ Tr-клетках экспрессируются функционально значимые молекулы транскрипционного фактора Foxp3+, ингибитора костимуляции – CTLA-4, TNF-подобного рецептора – GITR, наличие которых необходимо для проявления супрессорной активности. Поскольку Tr-клетки имеют более высокое по

сравнению с другими Т-лимфоцитами сродство TCR к антигену, они могут быть активированы *in vitro* дозами антигенов в 10-100 раз меньшими, чем те, которые требуются для активации эффекторных Т-клеток [14]. Tr-клетки оказывают супрессивное влияние на иммунный ответ посредством секреции IL-10 и TGF- β , мембраносвязанных цитокинов - mTGF- β , mIL-10, экспрессией поверхностных молекул - CTLA-4, PD-1, TGF- β R, IL-10R [15]. Показано, что многократное пероральное введение аллергенов способствует секреции Th3-клетками цитокинов IL-10 и TGF- β , которые переключает изотипы Ig в В-клетках на IgG4 и IgA [15]. Очевиден тот факт, что активация иммунной системы пациентов с аллергическими заболеваниями осуществляется очень низкими дозами аллергенов, присутствующими в окружающей среде. Исходя из этого, мы разработали пероральные аллерговакцины, содержащие дозу аллергенов примерно в 10-11 раз меньше ежемесячной парентеральной, то есть, согласно современной градации [16], новые пероральные аллерговакцины являются очень низкодозовыми. В нашем исследовании пероральная АСИТ проводилась очень низкими дозами аллергенов - на весь курс использовано 6,85 мкг (685 PNU) аллергенов. В ранее проведенных исследованиях показано, что оба варианта новых пероральных низкодозовых аллерговакцин оказывали положительное влияние на динамику симптомов атопической бронхиальной астмы (рандомизированное открытое исследование в параллельных группах с участием 128 пациентов) [8]. В настоящем исследовании у пациентов с АР при приеме аллерговакцины АВ-1П симптомы ринита уменьшились на 50%, при приеме АВ-2П – на 54,3%, причем достигнутые показатели сохранялись в течение последующего месяца наблюдения после окончания иммунотерапии. Полученные результаты удовлетворяют критериям эффективности АСИТ, согласно которым лечение считают успешным при уменьшении симптомов аллергического заболевания не менее чем на 20% [17]. Дополнительным показателем эффективности АСИТ, как известно, является снижение объема фармакотерапии, используемой пациентами [2, 17]. Показано, что у пациентов с АР существенно снизилась потребность в антигистаминных ЛС после приема аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П (на 50% и 63%), в иГКС – после приема

аллерговакцины АВ-1П (на 83,3%). Напротив, в группе сравнения объем стандартной фармакотерапии в течение 6 месяцев не изменялся. Из этого следует, что комбинированная терапия, включающая фармакотерапию и прием аллерговакцины, позволяет в более короткие сроки достичь ремиссии АР и сократить потребность в средствах симптоматической и патогенетической фармакотерапии.

Нами обнаружено супрессорное действие пероральной низкодозовой АСИТ на специфическую кожную чувствительность у пациентов с АР, которое обычно не выявляется в ранние сроки проведения высокодозовой подкожной и сублингвальной иммунотерапии. Аналогичное воздействие низкодозовых аллерговакцин показано нами в эксперименте [7], а также у пациентов с atopической бронхиальной астмой [8]. В некоторых исследованиях обнаружено снижение кожной сенсибилизации к аллергену после проведения высокодозовой пероральной АСИТ пациентам с atopической бронхиальной астмой [4, 18] и пищевой аллергией [19].

Низкие дозы пероральной аллерговакцины АВ-1П или АВ-2П у пациентов с atopической бронхиальной астмой могут изменять уровни IgE-антител и иммунорегуляторных цитокинов IL-10 и TGF- β через 6 месяцев от начала лечения [8], снижая исходно повышенный их уровень и повышая низкий уровень, то есть, модулируя иммунный ответ. Подобные изменения подтвердились и у пациентов с АР в настоящем исследовании. По нашим данным снижение или увеличение IgE-антител к аллергену взаимосвязано с их исходным уровнем, вероятно, зависит также от вида и дозы аллергена, продолжительности курса АСИТ, индивидуальной иммунологической реактивности пациента. Как известно, изменения уровня IgE-антител не всегда связаны с эффективностью АСИТ, более того, в ранние сроки лечения их уровень может возрастать [11]. Представляется интересной выявленная нами сильная корреляционная связь ($r=-0,9$; $p=0,01$) динамики уровня IgE-антител в сыворотке крови пациентов с изменениями кожной чувствительности к причинно-значимым аллергенам через 6 месяцев приема аллерговакцин, доказывающая иммуносупрессивное действие низкодозовой пероральной АСИТ. Показано, что уже в ранние сроки от начала лечения

(через 6 месяцев) низкодозовые пероральные аллерговакцины изменяли уровни IL-10 и TGF- β , что подтверждает, что только АСИТ, но не фармакотерапии, оказывает позитивное воздействие на иммунопатогенез аллергического заболевания, изменяя клеточный ответ на аллерген.

Следует отметить высокую безопасность низкодозовых пероральных аллерговакцин, удобство их применения, что позволяет проводить курсы лечения вне лечебных учреждений, в домашних условиях в соответствии с указаниями врача-аллерголога, достигая улучшения состояния пациентов в кратчайшие сроки. Такой режим терапии пациенты легко соблюдают, что расширяет возможность проведения АСИТ сразу после установления диагноза аллергического заболевания, как в сочетании с фармакотерапией, так и в период ремиссии, для предупреждения его прогрессирования [1, 11].

Заключение

1. Низкодозовые пероральные аллерговакцины АВ-1П и АВ-2П, применяемые в течение 6 месяцев, эффективны при лечении пациентов с аллергическим ринитом, так как они уменьшали симптомы заболевания на 50%-54,3%, причем достигнутые показатели сохранялись в течение последующего месяца наблюдения после окончания иммунотерапии. Аллерговакцины уменьшали зависимость от антигистаминных лекарственных средств и интраназальных глюкокортикостероидов.

2. Прием пероральных низкодозовых аллерговакцин индуцировал иммунологическую толерантность к аллергенам: угнетал специфическую кожную реакцию на аллерген у большинства пациентов с аллергическим ринитом, модулировал уровни IgE-антител и иммуносупрессивных цитокинов (IL-10 и TGF- β) в крови.

3. Аллерговакцины АВ-1П и АВ-2П обладали высокой безопасностью, так как зарегистрированные побочные реакции у некоторых пациентов относились к категории легких и не требовали отмены лечения.

4. Аллергенспецифическую низкодозовую иммунотерапию при аллергическом рините рекомендуется применять сразу после установления диагноза как в сочетании с фармакотерапией, так и в период ремиссии заболевания.

Литература

1. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy // Clinical and Translational Allergy. – 2012. – P. 2–20.
2. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision / J. Brozek [et al.] // Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125. – P. 466–67.
3. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // Allergy. – 1998. – Vol. 53, № 1. – P. 1–42.
4. Новиков, Д.К. Современные методы специфической иммунотерапии аллергических заболеваний / Д.К. Новиков, Л.Р. Выхристенко // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, №2. – С. 37–50.
5. Scadding, G.K. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite / G.K. Scadding, J. Brostoff // Clin Allergy. – 1986. – Vol. 16. – P. 483–491.
6. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals / E.C. TePas [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2004. – Vol. 92, № 1. – P. 1–2.
7. Выхристенко, Л.Р. Доклинические исследования безопасности и влияния на систему иммунитета пероральной низкодозовой аллерговакцины / Л.Р. Выхристенко, В.В. Янченко, Н.В. Дудко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – № 4. – С. 45–51.
8. Выхристенко, Л.Р. Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой аллерговакцины при атопической бронхиальной астме / Л.Р. Выхристенко, Д.К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 1. – С. 26–40.
9. Simons, F.R. Learning impairment and allergic rhinitis / F.R. Simons // Allergy Asthma Proc. – 1996. – Vol. 17. – P. 185–189.
10. Адо, А.Д. Бронхиальная астма // Частная аллергология / А.Д. Адо, Н.В. Адрианова. – М. : Медицина, 1976. – С. 57–210.
11. Sublingual Immunotherapy. World Allergy Organization Position Paper / J. Philippe [et al.] // WAO Journal. – 2009. – P. 233–281.
12. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review / S. Cox [et al.] // Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117, № 5. – P. 1021–1035.
13. Mayer, L. Therapeutic potential of oral tolerance / L. Mayer, L. Shao // Nature Reviews Immunology. – 2004. – № 4. – P. 407–419.
14. Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state / T. Takahashi [et al.] // Int Immunol. – 1998. – Vol. 10. – P. 1969–1980.
15. T regulatory cells in allergy and health: a question of allergen specificity and balance / A. Taylor [et al.] // Int Arch Allergy Immunol. – 2004. – Vol. 135, № 1. – P. 73–82.
16. Joint Task Force on Practice Parameters. Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2003. – Vol. 90, № 1. – P. 1–40.
17. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce / G. W. Canonica [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62, № 3. – P. 317–324.
18. Immunotherapy with an oral Alternaria extract in childhood asthma. Clinical safety and efficacy and effects on in vivo and in vitro parameters / A. Criado Molina [et al.] // Allergol Immunopathol. – 2002. – Vol. 30, № 6. – P. 319–330.
19. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results / G. Patriarca [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2003. – Vol. 17, № 3. – P. 459–465.

Поступила 25.09.2013 г.

Принята в печать 06.12.2013 г.

Сведения об авторах:

Выхристенко Л.Р. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ».

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: all-vgmu@mail.ru – Выхристенко Людмила Ростиславна.