

О.А. Митковская
 Медицинский центр Асет-Д

СУБЛИНГВАЛЬНАЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В МЕТОДИКЕ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГОЗОВ

Аллергические заболевания в последнее время увеличиваются, можно предположить, что первостепенное значение имеют ухудшение внешней и внутренней среды обитания человека, возраст и тем жизни, психологические перегрузки и другие факторы, «гигиеническая гипотеза». В связи с такой обстановкой необходимо усовершенствовать методики лечения аллергических заболеваний. Одно из основных направлений лечения является АСИТ (аллергенспецифическая иммунотерапия). Мы доказали, что наиболее эффективным и безопасным методом АСИТ является сублингвальная методика лечения антиполлином. Методы исследования проводили с 2002 до 2018 года в разных странах и городах. В процессе лечения антиполлином серьезных осложнений не было отмечено. В связи с этим мы рекомендуем антиполлин для проведения АСИТ

Ключевые слова: аллергические заболевания, поллиноз, аллергическая реакция, АСИТ (аллерген-специфическая иммунотерапия), сублингвальная терапия, антиполлин

Введение.

Анализируя рост аллергопатологий необходимо проводить необходимое обследование. Аллергологическое обследование включает в себя пять этапов:

- аллергоанамнез
- клинико-лабораторное обследование пораженного органа
- кожные пробы аллергенами проводятся в период ремиссии
- провокационные пробы в «шоковый орган» проводятся в период ремиссии
- иммунологическое обследование для уточнения изменения показателя иммунного статуса.

Правильно собранный анамнез позволяет выявить причину возникновения заболевания, определить провоцирующие факторы и предположительно определить виновные аллергены. Дальнейшее аллергологическое обследование пациента с АЗ включает постановку кожных тестов (в тех случаях, когда позволяет состояние кожных покровов, и при отсутствии антигистаминной терапии в момент обследования), при показаниях - провокационных тестов. Для назначения адекватной терапии лечащий доктор аллерголог назначает дополнительное обследование и консультации врачей других специальностей: дерматолога, терапевта, гастроэнтеролога, психоневролога, лор-врача, пульмонолога.

Лечение аллергических заболеваний включает в себя следующие методы: лекарственная терапия для снятия симптомов пораженного органа, которая проводится в период обострения; проводится специфическая иммунотерапия вакцинами установленная при специфическом обследовании аллергенами в период ремиссии; для профилактики и лечения большую роль играет элиминация аллергена - уменьшение контакта с виновным аллергеном, которое должно соблюдаться постоянно для предупреждения прогрессирования. Элиминация хорошо приведена в приложениях для больных в зависимости от гиперчувствительности к определенному аллергену. Элиминация должна выполняться в первую очередь, чтобы больные участвовали в процессе лечения своего аллергического заболевания (см. приложения)

Далее назначается симптоматическая лекарственная терапия для снятия основных симптомов:

- антигистаминные препараты
- кортикостероиды (системные, топические)
- сосудосуживающие (аллергический ринит, фарингит)
- бронхолитики (при бронхоспазме),
- при присоединении инфекции: антибиотики, противогрибковые препараты. Из антибиотиков аллергологи избегают назначение пенициллинового ряда, т. к. одна из групп как препаратов, которая вызывает лекарственную аллергию с серьезными проявлениями, вплоть до смертельных исходов.
- в период ремиссии назначаются иммуномодуляторы (рибомунил, тималин, анти CD 4 моноклональные антитела, интерферон V, анти IgE моноклональные антитела), стабилизаторы тучных клеток (недокромил натрия, тайлед).

В период ремиссии проводится основное лечение аллергического заболевания - АСИТ (аллергенспецифическая иммунотерапия). АСИТ проводится врачом аллергологом.

Методика АСИТ применяется уже много лет, с прошлого столетия. За это время претерпело изменение и название этого метода. Его называли иммунотерапия (ИТ), в настоящее время его называют аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), в последние годы применяют стандартизованную вакцинотерапию, поскольку он больше соответствует и по методике, и по патогенезу вакцинации при многих инфекциях [1,2].

Вакцинотерапия виновными в этиологии заболевания аллергенами наиболее эффективный метод лечения поллиноза в настоящее время. Назначают вакцинотерапию в период ремиссии заболевания. Длительность лечения ее несколько месяцев. Лечебный эффект сохраняется от 1 до 5 лет. Метод лечения могут проводить врачи аллергологи, в специализированных кабинетах и стационарах.

Противопоказания для назначения вакцинотерапии делятся на абсолютные и относительные. К абсолютным противопоказаниям относятся: туберкулез любого органа в активной фазе, заболевания печени и почек с нарушением их функции, психические заболевания, ревматизм в активной фазе онкозаболевания и болезни крови, беременность, заболевания эндокринных желез (диабет, зоб), легочно-сердечная недостаточность II и III степени. Связано это с тем, что вакцинотерапия может ухудшить течение основной патологии. Имеются также и относительные противопоказания, когда вопрос о вакцинотерапии решает врач в зависимости от состояния больного. К ним относятся: возраст старше 55 лет, длительное лечение кортикостероидами (гормонозависимость), полисенсibilизация и лекарственная аллергия, выраженные вегетососудистые нарушения, гипертоническая болезнь.

АСИТ - это единственный метод лечения, который воздействует на естественный курс течения болезни, прерывает аллергическое воспаление и препятствует развитию осложнений, снижает симптомы заболевания, связанные с попаданием аллергена в организм. АСИТ высоко эффективна при респираторных аллергиях (ринит, астма), конъюнктивитах, инсектной аллергии, методика лечения состоит во введении в возрастающих количествах програтуированного экстракта аллергена. Для лечения применяют стандартизованные с известной концентрацией и безопасные вакцины. Применяют только специфический антиген, связанный с гиперчувствительностью больного.

Назначают АСИТ только в тех случаях, когда выявлен виновный IgE, элиминация невозможна, а лекарства не подавляют длительно симптомы заболевания. АСИТ проводят опытные врачи, которые умеют лечить осложнения. Длительность лечения зависит от эффекта после первого курса и, в среднем равна 2-4 годам. Малые дозы аллергена эффективны, а большие вызывают анафилактические реакции. Работами ученых показано, что после вакцинотерапии увеличивается содержание в крови иммуноглобулины класса M и секреторных IgA, которые чаще обнаруживались у больных с хорошими результатами лечения.

Однако, иммуноглобулины классов М и секреторные класса А не коррелировали с эффективностью лечения, различие было недостоверным. [3].

После лечения вакцинотерапией некоторые авторы отмечали увеличение в крови количества антиген-специфических Т-супрессоров, а также циркулирующих иммунных комплексов, уменьшалась также способность лимфоцитов к бласттрансформации, в ответ на специфический антиген, увеличивалось также число Т- и В-лимфоцитов. Все эти показатели можно использовать для оценки результатов вакцинотерапии в практике врачей аллергологов, при проведении иммунологических проб.

После АСИТ сдвиги в содержании биологически активных аминов были незначительными, у 30% больных снижается содержание эозинофилов в носовой слизи и периферической крови. Однако, ведущим и наиболее информативным показателем эффективности лечения является показатель Качества Жизни (QcL). Этот индекс учитывает физическое, функциональное и психологическое состояние больного дома и на работе до и после лечения. На основании литературных данных у В.С. Мошкевича разработана шкала для оценки результатов вакцинотерапии, которая состоит из 5-ти баллов, с учетом QcL:5-баллов (отлично). Полностью или почти полностью отсутствуют жалобы и объективные симптомы в период сезона цветения растений. Больной не требует даже симптоматического лечения, он полностью трудоспособен в быту и на работе. Порог чувствительности «шокового» органа повышается на 4 и выше порядка, в крови увеличивается содержание иммуноглобулинов класса G.4-балла (хорошо). Значительно снижается степень выраженности симптомов заболевания 4 период обострения. Повышается порог чувствительности слизистой носа к аллергену, достоверно увеличивается содержание в крови IgE. Больной к врачу не обращается, но иногда применяет симптоматические методы лечения. В период цветения больной трудоспособен в быту и на работе. 3-балла (удовлетворительно). Количество жалоб, степень выраженности симптомов и продолжительность сезона обострения снижается незначительно. В период обострения больной обращается к врачу, чтобы получить лечение. Порог чувствительности слизистых и иммунологические показатели не меняются. Работоспособность и другие показатели качества жизни снижаются. 2-балла (плохой результат). Не выявлено каких-либо положительных сдвигов со стороны жалоб, объективных симптомов и результатов аллергологического и иммунологического обследования. Трудоспособность, сон и состояние нервной системы нарушены. Можно оценить как состояние «без перемен». 1-балл (ухудшение). Появляются новые жалобы, симптомы заболевания усиливаются, выявляются изменения в других органах, увеличивается чувствительность слизистых оболочек к аллергену, отмечены неблагоприятные сдвиги иммунологических показателей.

Разработанная Мошкевичем В.С. шкала имеет не только научное, но и чисто практическое значение. Оценивать результаты лечения нужно через год после окончания каждого курса, явления. Для лечения и диагностики необходимо иметь в каждом аллергокабинете не менее 40 различных пыльцевых аллергенов. Мы апробировали данную шкалу много лет. Наиболее показательными для оценки лечения является катамнез. Больному рекомендуется вести дневник состояния здоровья весь период обострения. Наиболее частой причиной плохих результатов является ошибка в определении виновного аллергена. Приведенная система оценки позволяет выявлять средний балл для каждой группы больных с помощью методов вариационной статистики. При оценке «5» повторный курс лечения можно и не проводить. При «4» баллах требуется повторный курс, при «3-х» баллах необходимо ввести коррекцию в методику лечения. При оценке 2 и 1 видимо АСИТ данному больному, видимо, не показана по разным причинам.

По срокам проведения вакцинотерапии она делится на: предсезонную, сезонную и круглогодичную. Наиболее эффективен и мало реактогенен при поллинозе предсезонный метод. Лечение начинают задолго до сезона цветения виновного растения (октябрь – декабрь), медленно увеличивают дозу и в период начала цветения переходят на поддерживающую дозу (один раз в месяц) в течение всего сезона.

Метод лечения аллергенами начал применяться еще в 1911 году (Д. Нун). В настоящее время вакцинотерапию используют очень широко и успешно во всех странах мира, том числе и в Казахстане.

Методика лечения аллергенами может быть общей - это инъекции аллергена подкожно в нижнюю треть плеча. Лечение следует начинать с того разведения, которое при алергометрическом титровании не вызывало кожной аллергической реакции, т.е. с субпороговой дозы. В каждом разведении делают 4 инъекции: 0Д - 0,2, - 0,4 - 0,8 мл. Далее переходят к следующему разведению, т.е. более высокой дозе.

В последние годы много внимания уделяют разработке местной иммунотерапии, путем нанесения аллергена непосредственно на «шоковый орган». При этом исходят из того, что аллергическое воспаление локализуется в органах дыхания. Механизм локальной вакцинотерапии хорошо изучен. В настоящее время используется следующая иммунотерапия - аллергены для лечения можно вводить накожно, подкожно в полость носа (аэрозоли), в глаза (капли), в бронхи (аэрозоли) в полость рта. Последняя методика успешно развивается в последние годы. Аллергены назначают подъязычно (капли), орально (проглатывание), сублингвально (под язык) и за щеку (суббукально) в виде таблеток [4,5].

Современная теория механизма гипосенсибилизации при местном специфическом лечении аллергенами базируется на ряде факторов. Эпителий и субэпителиальная лимфоидная ткань респираторного тракта являются первым заслоном для проникновения экзоаллергенов в организм больного. От их нормальной реактивности зависит и естественная невосприимчивость человека к аллергическому воспалению. При респираторном аллергозе (ринит и астма) резко усиливается проницаемость слизистой для проникновения аллергенов из-за нарушения местного иммунитета, который осуществляет локальную защиту дыхательных путей [6,7].

В последние годы доказано, что общий иммунитет зависит от местного иммуногенеза, который реализуется через иммуноглобулины различных классов, находящихся в секретах слизистой оболочки дыхательных путей. Иммунокомпетентные клетки паратрахеальных лимфатических узлов, мигрируя в подслизистую ткань дыхательных путей, выделяют секреторный иммуноглобулин класса IgA. Последний отличается от других классов иммуноглобулинов, обладает способностью фиксироваться прочно на клетках реснитчатого эпителия дыхательных путей. При этом образуется защитная пленка (покрытие), которая препятствует проникновению экзоаллергенов через эпителиальный барьер, способствует сенсибилизации и обострению аллергического воспаления. В отличие от подкожного метода лечения, секреторный IgA активно участвует в иммунологической фазе реакции при нанесении аллергена непосредственно на слизистую оболочку «шокового органа».

Применение орального, сублингвального метода иммунотерапии приводит к тому, что аллерген на длительное время входит в контакт с обширной поверхностью Вальдеерова кольца ротоглотки (небные и глоточные миндалины, боковые валики глотки, многочисленные гранулы слизистой оболочки рта), которые в свою очередь, связаны через лимфатические сосуды с системой лимфатических узлов шеи, подчелюстной области и трахеи, при проглатывании аллергена со слюной в иммунологический процесс вовлекаются также лимфатическая система пищеварительного тракта – Пейеровы бляшки и др. Все это значительно увеличивает эффективность лечения, по сравнению с подкожным и другими методами введения аллергена. Попадая далее в кровь аллерген вовлекает в иммунный процесс общую иммунную систему с участием Т- и В-лимфоцитов. Образуются клоны лимфоцитов иммунологической памяти, которые подготавливают организм больного к эффективному защитному иммунологическому ответу [8,9].

Все вышеизложенное приводит к снижению сенсибилизации и повышению иммунитета, т. е. к клиническому выздоровлению. В Казахстане наиболее распространенным является поллиноз. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным методом лечения, способным повлиять на естественное течение аллергических болезней.

АСИТ – это традиционный и единственный метод лечения аллергических Ig E – опосредованных заболеваний, который влияет на иммунологическую природу аллергического воспаления. То есть устраняет, а не подавляет основную причину симптомов аллергии.

Эффекты аллерген-специфической иммунотерапии:

- АСИТ предупреждает расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность. Это имеет огромное прогностическое и профилактическое значение. Приостанавливается естественное развитие атопической болезни, которая без курсов АСИТ заканчивается полисенсibilизацией (множественная чувствительность к аллергенам).
- АСИТ предупреждает утяжеление течения аллергического заболевания и переход более легких клинических проявлений (аллергический ринит) в более тяжелые (бронхиальная астма).
- После курса АСИТ уменьшается потребность в противоаллергических и противоастматических лекарственных препаратах. Сокращается частота использования симптоматических лекарств и препаратов неотложной помощи - антигистаминные препараты, бронхолитики и т.п. Снижается необходимая потребность в препаратах базисной противовоспалительной терапии, в том числе гормональных средств.
- После проведения полноценного курса АСИТ отмечается длительная ремиссия аллергического заболевания.
- При проведении предсезонной алерговакцинации при поллинозе (перед сезоном аллергии на пыльцу) высока вероятность, что Вы не будете испытывать никаких проблем в работе, отдыхе и спорте в период вашего обычного сезонного обострения.

Преимущества сублингвального метода: контакт с большим количеством лимфоидной ткани. Малое количество побочных реакции и возможность увеличения дозы аллергена, что важно для развития толерантности. Простота метода, не требующая постоянных инъекций и специальной аппаратуры. Безболезненность. Метод более дешевый по сравнению с другими методами иммунотерапии [10,11].

Цель: проводилось изучение клинико-иммунологической эффективности и безопасности сублингвального метода АСИТ препаратом «Антиполлин».

Антиполлин - пролонгированный таблетированный медицинский препарат – вакцина, предназначен для лечения аллергических заболеваний носа, глаз, легких (бронхиальная астма), кожи, которые вызваны повышенной чувствительностью к пыльце трав, произрастающих в данной местности. Предназначен для эффективного лечения поллиноза, который на длительное время снижает повышенную чувствительность к пыльце растений. Курс лечения-54 таблетки. Лечение от аллергии на большинство растений проводится до апреля, то есть до начала цветения растений, которые вызывают аллергию. Исследования результативности применения антиполлина проводилась с 2002 до 2018 года (Россия, Казахстан, Монголия, Киргизия, Осетия, Татарстан ит.д.). Мы остановимся на одном из них.

Материалы и методы: АСИТ проводили 50 пациентам в возрасте от 18 до 46 лет, страдающим поллинозом. АСИТ осуществлялась сублингвально (50) Лечение проводилось пыльцевым аллергеном – полынью (сорная трава). Сублингвальную терапию проводили «Антиполлином». Антиполлин является изобретение известного ученого Мошкевича В.С. Оценка эффективности АСИТ проводилась с учетом динамики клинической картины болезни, динамики показателей иммунного статуса (общего IgE, IL-4, IL-5, sIgA1 и sIgA2 в ротоглоточном секрете). Угнетение образования ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 аллерген-специфическими Т-клетками вследствие индукции периферической Т-клеточной толерантности является существенным звеном АСИТ.

Результаты исследований: лечебный эффект был достигнут после проведения сублингвально АСИТ полынью – у 81% отмечено благоприятное влияние АСИТ на течение сезонного аллергического ринита у пациентов, оценка проводилась через 6 месяцев. Позитивное влияние АСИТ на течение сопровождалось повышением содержания секреторного IgA в 1-ой группе – на 10%, 2-ая группа – на 16 %, понижением уровней IL-4 в 1-ой группе – на 5%, 2-ая группа – на 7 %, IL-5 в 1-ой группе и 2-ая группа – на 7,5%. При сублингвально АСИТ системных аллергических реакций не наблюдалось: через 6 месяцев IgE общий снизился в 1-ой группе – на 17%, 2-ая группа – на 18,5%. Осложнения при лечении поллиноза были небольшие: ринорея, приступы чихания.

Результаты: данные, полученные в ходе исследования, проведенная иммунотерапия способствует у большинства больных урежению обострений болезни и более легкому течению, а также достижению ремиссии заболевания.

Определение спец. IgE к полыни (Юникап) до лечения и ч/з 6 месяцев показывает снижение. В связи с этим снижение IgE спец на 2,7% можно говорить о том, что назначение проведение аллерген-специфической иммунотерапии достаточно эффективно.

Обсуждение и заключение: суббукальные методы АСИТ являются эффективным средством лечения поллиноза. Переносимость сублингвального метода АСИТ препаратом «Антиполлин» (аллергены пыльцевые, бытовые и т. д.) дает основание рекомендовать, как одну из методик АСИТ аллергических заболеваний (аллергический ринит, бронхиальная астма, поллиноз). АСИТ оказывает эффективное и значительное облегчение течения, как основного, так и сопутствующих заболеваний у больных при сочетании астмы с заболеваниями мочевых органов, эндокринными, сердечнососудистыми, гастроэнтерологическими заболеваниями и неврозами.

Выводы.

Сублингвальная методика АСИТ антиполлином наиболее безопасна и эффективна по проведенным клиническим исследованиям. Рекомендуем применение антиполлина в АСИТ аллергического ринита, поллиноза и бронхиальной астмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Calderon M. Prolonged treatment with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy // *Allergy*. – 2007. - №8. - P. 958-697.
- 2 Durham S. Grass allergen tablet immunotherapy relieves seasonal eye and nasal symptoms // *Allergy*. – 2007. - №8. - P. 954-957.
- 3 Jacobson L. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of asthma // *Allergy*. – 2007. - №8. - P. 943-953.
- 4 Мошкевич В.С. Лекарственное средство для лечения поллинозов «Антиполлин». Патент Казахстана на изобретение №11087, 22.05, 2001.
- 5 Мошкевич В.С. Способ лечения аллергических заболеваний дыхательных путей. Патент Казахстана на изобретение № 1237, 12.02, 2002.
- 6 Мошкевич В.С. Поллиноз. – Алматы: 2004. - 140 с.
- 7 Moshkevich V. High doses pollen tablets used for hyposensitization in hay fever patients // *Allergy*. – 1997. – Vol. 42, №3. - P. 451-459.
- 8 Moshkevich V. Clinical efficacy of the new subbuccal method immunotherapy. XXI Congress of EAACI. – Vienna: 2006. – 234 p.
- 9 Moshkevich V. Local immunotherapy in chronic allergic rhinitis with allergen aerosols // *Allergol. Etimmunopatologia*. – 1987. - Vol. 15, №5. - P. 315-321.
- 10 Munoz-Lopez F. Is immunotherapy justified in the treatment of respiratory allergy // *Allergologia et immunopathologia*. – 2007. - №3. - P. 79-86.
- 11 Calderon M.A., Cox L., Casale T.B., Moingeon P., Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients looking at the published evidence // *J Allergy Clin Immunol*. – 2012. - №129. – P. 929-934.

О.А. Митковская
Асет-Д медицина орталығы

АЛЛЕРГОЗДЫ ЕМДЕУ ӘДІСТЕМЕСІНДЕ СУБЛИНГВАЛЬДІ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИКАЛЫҚ ИММУНОТЕРАПИЯ

Түйін: Аллергиялық аурулар соңғы уақытта артып келеді, оған бірінші кезекте адамның сыртқы және ішкі ортасының нашарлауы, жасы мен өмір қарқыны, психологиялық жүктеме және басқада факторлар, "гигиеналық гипотеза себепті деп болжауға болады. Мұндай жағдайға байланысты аллергиялық ауруларды емдеудің әдістемесін жетілдіру қажет. Емдеудің негізгі бағыттарының бірі АСИТ (аллерген спецификалық иммунотерапия) болып табылады. АСИТ ең тиімді және қауіпсіз әдісі болып антиполлинмен емдеудің сублингвальді әдістемесі екенін біз дәлелдедік. Зерттеу әдістері 2002 жылдан бастап 2018 жылға дейін әртүрлі елдер мен қалаларда жүргізілді. Антиполлинмен емдеу барысында елеулі асқыну байқалған жоқ. Осыған байланысты біз АСИТ жүргізу үшін антиполлинді ұсынамыз.

Түйінді сөздер: аллергиялық аурулар, поллиноз, аллергиялық реакция, АСИТ (аллерген-спецификалық иммунотерапия), сублингвальді әдістеме терапиясы, антиполлин

O.A. Mitkovskaya
Medical Center Aset-D

SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN METHOD OF TREATMENT OF ALLERGIES

Resume: Allergic diseases are increasing lately, it can be assumed that the the most important cause is deterioration of internal and outer human environment, age and themes of life, psychological overload and other factors, "hygienic hypothesis". In connection with this situations, it is necessary to update methods of treatment of allergies. One of the main directions of treatment is ASIT (allergen-specific immunotherapy). We proved that the most effective and the safest is a sublingual method of treatment by antipollin. Research methods were conducted from 2002 to 2018 in different countries and cities. The serious complications were not noticed during the treatment. In this regard, we recommend antipollin for carrying out ASIT.

Keywords: allergic diseases, pollinosis, allergic reactions, ASIT (allergen-specific immunotherapy),sublingual method of treatment, antipollin