УДК 616-056.43:612.017.1]-08:615.37 На правах рукописи

**ТУРЕМУРАТОВ АЛЕН БУЛАТОВИЧ**

**Оптимизация аллерген-специфической иммунотерапии**

**у больных аллергическими заболеваниями, страдающих частыми ОРВИ**

14.00.36 – аллергология и иммунология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук



Республика Казахстан

Алматы, 2010

Работа выполнена в Казахском национальном медицинском университете

им. С.Д. Асфендиярова

|  |  |
| --- | --- |
| Научный руководитель: | доктор медицинских наук, |
| Научный консультант: | профессор Шортанбаев А.А  доктор медицинских наук,  профессор Сатыбалдиева Ж.А. |
|  |  |
| Официальные оппоненты: | доктор медицинских наук,  профессор Дерябин П.Н. |
|  | доктор медицинских наук,  профессор Калимолдаева С.Б. |
|  |  |
| Ведущая организация: | Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней Министерства здравоохранения Республики Казахстан |

Защита состоится «22» октября 2010 года в 16 час. 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 09.01.01 при Казахском национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова по адресу: 050012, г. Алматы, ул. Толе би, 88.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова по адресу: 050012, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 151.

Автореферат разослан «\_\_\_\_» «\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_» 2010 г.

Ученый секретарь



диссертационного совета

доктор медицинских наук,

профессор Дуйсенова А.К.

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы.** Аллергические заболевания (АЗ) в большинстве стран мира входят в число наиболее распространенных заболеваний. Распространенность АЗ среди населения Земли в настоящее время составляет от 20% до 45-50%, в России – 10-15%, в Казахстане – от 15 до 25% [Паттерсон Р. и др., 2000; Сепиашвили Р.И., 2003; Минкаилов Э.К. и др., 2005; Pawankar Ruby et al., 2008]. Около 300 миллионов человек населения мира страдают бронхиальной астмой [Masoli M. et al., 2004; Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006]. Пыльцевой аллергией страдает, по крайней мере, 10% глобального населения, и более чем у трети из них позднее развивается бронхиальная астма [Steven J., Mc Eldowney, Robert K. et al., 2006].

Аллергический ринит (АР) относится к числу наиболее частых хронических заболеваний, распространенность которых в популяции достигает, по разным данным, 10-40% [Passalacqua G., Ciprandi G., 2006], причем в Европе АР остается недиагностированным и не лечится в 26,2% случаев [Maurer M., Zuberbier T., 2007]. У 88% больных на фоне АР развивается бронхиальная астма. В этой связи аллергический ринит следует считать фактором риска развития бронхиальной астмы [Нурпеисов Т.Н., Шалаганова М.О., 1999; Masoli M. et al., 2004; Свистушкин В.М., 2007].

Поллиноз в некоторых южных регионах Республики Казахстан отмечен у 10-15% жителей [Белозёров Е.С., Мошкевич В.С., Шортанбаев А.А., 1992].

Лечение атопических АЗ до настоящего времени представляет серьезную проблем, продолжая развиваться и совершенствоваться по различным направлениям, включая разработку новых фармацевтических препаратов, использование рекомбинантных аллергенов, моноклональных анти-СД, анти-цитокиновых и анти-IgE-антител и т.д. [Mailing H.J., Weeke В., 2000; Vignola A.M. et al., 2004].При этом аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) продолжает оставаться основным методом патогенетического лечения атопических заболеваний. В отличие от симптоматического лечения, АСИТ оказывает непосредственное воздействие на различные звенья иммунной системы, участвующие в формировании атопической реакции; приводит к изменению ответа на аллерген и к стойкому клиническому эффекту.

Установлено, что атопические или IgE-опосредованные АЗ связаны с переключением иммунного ответа (ИО) с профиля Тх1-типа на Тх2-тип с соответствующим Тх2-типом профиля цитокинов (ЦК – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13). Для разрешения болезни важна нормализация аллерген-индуцированного синтеза ЦК профиля Тх2-клеток и восстановление естественного преобладания цитокинового профиля Тх1-типа (интерфероны-γ,-α,-β, ИЛ-2 и другие). Многочисленные исследования показали, что АСИТ является единственным патогенетическим, с долговременным эффектом, методом лечения атопии [Гущин И.С., 2001; Jutel M. et al., 2006; Караулов А.В., 2007 и другие]. В настоящее время в мире общепринятым методом АСИТ поллиноза является метод многократного подкожного введения пыльцевых аллергенов. В последнее время разработаны и применяются различные неинъекционные методы АСИТ. К таким локальным методам относится сублингвальное лечение аллергенами (СЛИТ). В последнее время этот метод приобретает все большую популярность и ему посвящены специальные обзоры и оригинальные исследования [Passalacqua G., Lombardi C., Canonica G.W., 2005; Cosmi L. et al. 2006; Akdis C.A. et al., 2006]. В Казахстане разработан таблетированный препарат Антиполлин для суббукального метода специфического лечения поллиноза и бронхиальной астмы [Нурмуханбетова А.А., 2003; Мошкевич B.C., 2007].

ВОЗ и Европейская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов (EAACI) подтвердили клиническую эффективность АСИТ инъекционным и локальным (назальным или сублингвальным) введением при лечении АР и БА [Inal A. et al., 2007].

В последнее время, оптимистично оценивая будущее АСИТ, исследователи видят одно из перспективных направлений будущего лечения АЗ в комбинации АСИТ с использованием иммуномодуляторов, обладающих иммунорегуляторным действием и способных оптимизировать иммунный ответ на АСИТ [Umetsu D.T., 2004; Курбачева О.М., 2005; Sawyer R.T. et al., 2006; Bousquet J., Demoly P., 2006].

Известно, что среди больных атопическими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей выделяется группа пациентов, часто и длительно болеющих ОРВИ, которые нуждаются в проведении АСИТ, но этому препятствуют повторные респираторные инфекции. Для специфического лечения этих больных могут быть перспективными комбинации АСИТ с интерферонами, адъювантами [Francis J.N., Durham S.R., 2004; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2005]. Интерфероны экзогенного и эндогенного происхождения как факторы, определяющие феномен интерференции (невосприимчивость клетки к повторному заражению вирусом), обладают комбинированными свойствами: противовирусным и иммуномодулирующим. Интерферон с положительным эффектом включался в комплексную терапию атопической БА. В ряде исследований при проведении АСИТ у больных респираторной аллергией с частыми сезонными ОРВИ с положительным эффектом применялись интерферон и адъюванты микробного происхождения [Намазова Л.С. и др., 2002; Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., 2003; Балаболкин И.И. и др., 2007].

Актуальной задачей в современных условиях является поиск новых, более эффективных препаратов с целью повышения эффективности АСИТ аллергических заболеваний.

В настоящем исследовании изучалась эффективность применения форсифицированной АСИТ у больных поллинозом, страдающих частыми респираторными заболеваниями. В качестве иммуномодулятора использовался отечественный зарегистрированный иммуномодулятор – «[Индуктор](http://www.viferon.su) интерферона бактериальный жидкий» (ИИБЖ). Этот препарат обладает двумя преимуществами: во-первых, доказано, что он является мощным индуктором интерферонообразования в организме; во-вторых, он имеет микробное происхождение и стимулирует специфическую и неспецифическую резистентность организма. [Аспетов Д.Р. и др., 2000].

## **Цель исследования:** изучить особенности аллерген специфической иммунотерапии под влиянием Индуктора интерферона бактериального жидкого (ИИБЖ) при поллинозе с частыми респираторными инфекциями.

## **Задачи исследования:**

## 1. Изучить клинико-иммунологические характеристики и цитокиновый статус у больных поллинозом в сочетании с частыми респираторными инфекциями.

## 2. Изучить изменения основных количественных показателей иммунитета, цитокиновый статус и клиническую эффективность стандартной инъекционной аллерген-специфической иммунотерапии, комбинированной с иммуностимулятором ИИБЖ, при поллинозе с частыми респираторными инфекциями.

## 3. Исследовать изменения в иммунной системе, цитокиновый статус и клиническую эффективность суббукальной иммунотерапии Антиполлином с применением иммуностимулятора ИИБЖ у больных поллинозом с частыми респираторными инфекциями.

## 4. Оценить динамику основных структурных и функциональных показателей иммунитета при суббукальной и инъекционной аллергенспецифической иммунотерапии, комбинированной с иммуностимулятором ИИБЖ, у больных поллинозом с частыми респираторными инфекциями.

**Научная новизна и теоретическая значимость**

1. Впервые установлено, что специфическая иммунотерапия аллергенами стандартным подкожным способом, комбинированная с введением индуктора интерфероногенеза ИИБЖ по наиболее апробированной, компактной схеме применения (по 1 мл внутримышечно, через 1 день, на курс 5-7 инъекций), у больных поллинозом с частыми респираторными инфекциями стимулировала выработку ИНФ-γ, ИНФ-α, ИЛ-2 и снижала уровень ФНО-α и ИЛ-4. Эффективность лечения повышалась до 93,3%.

2. Впервые показано, что локальная суббукальная иммунотерапия отечественными таблетированными аллергенами пыльцы растений («Антиполлин») оказывала весьма слабое воздействие на общие показатели цитокиновой системы, ограниченное повышением уровня ИНФ-α в крови, в то время как исходно измененные уровни ИНФ-γ, ИЛ-2, ФНО-α и ИЛ-4 не изменялись.

3. Впервые установлена иммуномодуляция системного иммунного ответа (повышение уровня интерферона-γ, интерферона-α и ИЛ-2, снижение ИЛ-4 и ФНО-α) при суббукальной иммунотерапии Антиполлином, форсифицированной экзогенным иммуностимулятором интерфероногенеза ИИБЖ. Клиническая эффективность лечения составила 70,0%.

4. Впервые изучены особенности и динамика клинико-иммунологических изменений при местной и общей специфической иммунотерапии аллергенами и особенности влияния на оба процесса иммуностимулятора интерфероногенеза ИИБЖ.

**Связь с планами научно-исследовательских работ.** Диссертация является фрагментом НИР Кафедры иммунологии и аллергологии КазНМУ «Комплексная оценка качества окружающей среды и здоровья населения РК». Шифр специальности: 14.00.36 – аллергология и иммунология.

**Практическая ценность работы.** Впервые с успехом апробирован в терапии респираторных аллергозов пыльцевой и/или бытовой этиологии, осложненных частыми ОРВИ, иммуномодулятор Индуктор интерферона бактериальный жидкий (ИИБЖ) с использованием более физиологичного короткого курса введения (по 1 мл внутримышечно, через 1 день, на курс 5 инъекций).

На основании результатов апробации ИИБЖ предложены две наиболее эффективные схемы иммунотерапии поллиноза и аллергического ринита у больных с частыми острыми респираторными инфекциями: 1) аллергоспецифическая иммунотерапия пыльцевыми и/или бытовыми аллергенами подкожным методом в сочетании с Индуктором интерферона бактериальным жидким; 2) аллергоспецифическая иммунотерапия таблетированным Антиполлином суббукально в сочетании с Индуктором интерферона бактериальным жидким, что улучшает клинико-иммунологические показатели и повышает эффективность лечения.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. Больные поллинозом с клиническими проявлениями ринита и риноконъюнктивита и частыми острыми респираторными инфекциями в анамнезе имели многочисленные сопутствующие заболевания неаллергического генеза. Иммунный статус больных характеризовался дисбалансом основных субпопуляций Т-лимфоцитов, нарушениями в системе интерферонов и цитокинов. В крови наблюдались эозинофилия, снижение концентрации IgG и резкое повышение уровня общего IgE.

2. Установлена клинико-иммунологическая эффективность комбинированного с бактериальным индуктором интерферона специфического лечения сложных, с частыми респираторными инфекциями, форм аллергического ринита. При комбинированном специфическом лечении с использованием индуктора интерфероногенеза регистрируется значительно меньше местных и общих реакций на введение аллергенов. Установлено благоприятное действие проведенного лечения на снижение частоты ОРЗ и ОРВИ у больных аллергическим ринитом.

3. После проведенного курса суббукальной иммунотерапии таблети-  
рованными аллергенами пыльцы растений («Антиполлин»), не наблюдается полной нормализации цитокиновой системы, за исключением повышения содержание ИНФ-α; не снижаются уровни общего IgE и цитокина ИЛ-4.

4. Впервые исследованы функциональные изменения иммунокомпетентных клеток под влиянием локальной суббукальной иммунотерапии таблетированным отечественным препаратом Антиполлином. После проведенного курса суббукальной иммунотерапии антиполлином в комбинации с ИИБЖ наблюдается более полная нормализация дисбаланса иммунологических показателей**:** повышение синтеза интерферонов и ИЛ-2, снижение цитокина ИЛ-4, ФНО-α и общего IgE. Повышается эффективность лечения.

5. Дополнительная системная стимуляция введением индуктора интерфероногенеза ИИБЖ при проведении стандартной инъекционной или локальной аллергенспецифической иммунотерапии оказывает более выраженное нормализующее действие на динамику большинства клеточных, гуморальных и цитокиновых показателей иммунитета. Восстановление нормального баланса в иммунном статусе у больных, получавших комбинированную терапию, сопровождалось повышением клинической эффективности в отношении основного и сопутствующих заболеваний, в том числе ОРВИ.

**Внедрение результатов исследования в практику**

Разработанные схемы иммунотерапии аллергических заболеваний (поллиноз, аллергический ринит, осложненные частыми ОРВИ) методом специфический иммунотерапии с включением Индуктора интерферона бактериального жидкого внедрены в работу аллергологических кабинетов и стационарных отделений следующих учреждений г. Алматы: ГККП Региональный Диагностический центр, Городская клиническая больница № 1.

**Апробация результатов исследования**

Основные положения работы доложены: – на Международной ежегодной конференции American Academy of Allergy Asthma Immunology – 08 (Филадельфия, март 14-18, 2008); – на II Съезде терапевтов Казахстана. 2009 г.; *–* на совместном заседании сотрудников кафедры иммунологии и аллергологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова и врачей аллергологов ГКБ № 1 (2009, 2010 гг.); – на заседании апробационного совета по специальности «Аллергология и иммунология».

**Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН и 2 тезисов на английском языке. Оформлена заявка на инновационный патент «Способ лечения респираторной аллергии» (№ 2010/0674.1).

**Личный вклад автора**

Все основные разделы работы выполнены автором лично: подбор, обследование, лечение больных, сбор лабораторных данных, статистическая обработка, анализ и обобщение результатов. Иммунологические исследования проводились в иммунодиагностической лаборатории ТОО «Стэмкорд» (г. Алматы) и клинико-биохимической лаборатории Городской клинической больницы № 1.

**Объем и структура диссертации** Работа изложена на 149 страницах компьютерного набора, включая список использованной литературы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников. Текст работы иллюстрирован 19 таблицами, 4 рисунками. Библиографический указатель содержит 280 источников, из них 111 на русском и 169 – на иностранных языках.

**ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

**Материал и методы исследования.**  Работа была выполнена в стационарных и амбулаторных условиях на базе отделения аллергологии Городской клинической больницы № 1 и в городском аллергологическом центре в составе ГККП «Региональный диагностический центр» г. Алматы (зав. отделением врач высшей категории С.А. Артеменко).

Всего обследовано 116 человек (таблица 1). Основной контингент наблюдения составили 91 больной поллинозом. В качестве нормальных иммуногематологических показателей использованы данные обследования 25 условно здоровых людей-доноров. Больные поллинозом были разделены на 2 основные и 2 контрольные группы в зависимости от метода проведения специфической терапии аллергенами: традиционным системным (инъекционно) или локальным (суббукально) методами.

Таблица 1- Общая характеристика обследованного контингента

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа | | n | Способ проведения АСИТ | Аллергены | Иммуномодулятор |
| № 1(основная) | 30 | инъекционный | микст-экстракты | ИИБЖ |
| № 2(основная) | 20 | суббукальный | антиполлин | ИИБЖ |
| №1К (контроль) | 25 | инъекционный | микст-экстракты | отсутствует |
| №2К (контроль) | 16 | суббукальный | антиполлин | отсутствует |
| Доноры | 25 | – | – | – |
| Всего | 116 | – | 91 | 50 |

Специфическое лечение введением аллергенов подкожно в комбинации с индуктором интерфероногенеза получали 30 больных поллинозом с клиническими проявлениями ринита, конъюнктивита, в стадии ремиссии. Возраст больных 24,16±1,55 лет (15-40 лет), среди них 17 (56,7%) женщин и 13 (43,3%) мужчин.

Специфическое лечение таблетированным Антиполлином суббукальным методом в комбинации с иммуномодулятором ИИБЖ получали 20 больных поллинозом с клиническими проявлениями ринита, конъюнктивита, в стадии ремиссии. Возраст больных 25,9±3,22 года (17-48 лет); женщин было 14 (70,0%), мужчин – 6 (30,0%). Длительность заболевания поллинозом у большинства больных составляла до 10 лет – в 77,8% и в 22,3% случаев – более 10 лет. По роду занятий преобладали служащие, студенты, учащиеся, реже рабочие и домохозяйки.

**Аллергены.** Для диагностики и лечения инъекционным методом использовались коммерческие пыльцевые аллергены производства Ставропольского НИИ вакцин и сывороток). Согласно общепринятой стандартизации, жидкие аллергены содержат 10000 PNU/мл.

Для суббукального метода лечения (СБИТ) использовался препарат Антиполлин, который выпускает фирма ТОО «Бурли» (г. Алматы) в виде набора таблеток, содержащих возрастающие от минимальных до максимальных дозировки различных пыльцевых аллергенов. Кожные пробы, аллергометрическое титрование и лечение проводили в период ремиссии заболевания (ноябрь-март месяцы).

**Индуктор интерферона бактериальный жидкий (ИИБЖ),** выпускаемый РГКП Научный центр гигиены и эпидемиологии МЗ РК (г Алматы). Согласно рекомендациям инструкции, ИИБЖ вводили больным поллинозом по 1 мл внутримышечно с интервалом в один день, на курс 5 инъекций. Эта курсовая доза индуктора может рассматриваться как классическая, так как она достаточно широко апробирована и показала свою эффективность при целом ряде вирусных, бактериальных и других заболеваний (лабиальный и половой герпес, гепатит, рожа, свинцовая интоксикация и др.) [Аспетов Д.Р., 2006; Балева Л.С. и др., 2006]. В этой дозе в сыворотке крови больных обнаруживался интерферон с высокой противовирусной активностью – 16,7±1,3 ед/мл [Аспетов Д.Р., 2006]. В целях предосторожности, больному предварительно ставилась внутрикожная проба с 0,1 мл ИИБЖ. Проводилось наблюдение за реакциями раннего и позднего типа в течение суток. Отрицательных реакций на кожную пробу и в течение всего курса введения ИИБЖ не наблюдалось.

**Аллергологические методы** для выявления аллергопатологии включали в себя тщательный опрос, сбор семейного и аллергологического анамнеза. Специфическое аллергологическое обследование проводилось путем постановки кожных скарификационных (пыльцевые аллергены) проб. При положительных кожных пробах проводилось кожное аллергометрическое титрование. На основании полученных результатов назначалась индивидуальная аллергенспецифическая иммунотерапия с диагностированными аллергенами. Лечение проводилось под постоянным контролем аллерголога.

**Иммунологические методы**

1. *Популяционный состав лимфоцитов периферической крови.* Оценку клеточного иммунитета проводили по субпопуляционному составу лимфоцитов в периферической крови пациентов. Лимфоциты выделяли на градиенте плотности фиколл-верографина (Р=1,077 г/мл) [Boyum A., 1968]. Субпопуляционный анализ лимфоцитов проводили методом непрямой мембранной иммунофлуоресценции с применением панели моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов (ООО «Сорбент», РФ). Определялось содержание популяций и субпопуляций CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, CD72+ лимфоцитов.

2. *Цитокины.* В сыворотке крови определяли количество α-интерферона (ИНФ-α), γ-интерферона (ИНФ-γ), фактора некроза опухолей (ФНО-α) и интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4) твердофазным иммуноферментным методом с использованием моноклональных антительных диагностических тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (РФ).

3*. Иммуноглобулины.* Содержание иммуноглобулинов классов М, G, А и суммарного IgE проводилось иммуноферментным методом с использованием коммерческого тест-набора реагентов серии «IgМ, IgА, IgG, IgE общий- ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест» ( РФ). В части исследований содержание общего IgE определялось иммунофлюоресцентным методом на приборе UniCAP100.

4. *Функция фагоцитарной системы* оценивалась в реакции фагоцитоза с латексом в спонтанной и стимулированном вариантах [Фриммель М., 1987]. В качестве неспецифического стимулятора использовали ЛПС E. coli.

**Анкетирование.** Клиническая эффективность терапии оценивалась после сезона цветения деревьев и трав. В работе были использованы статистические данные анализа специально разработанной индивидуальной анкеты, в которой учитывались вопросы анамнеза, текущего состояния болезни и субъективной оценки результатов лечения. Оценивали динамику частоты ОРВИ, а также обострений имевшихся у больного очаговых хронических инфекций.

**Статистический анализ**. Результаты исследования были подвергнуты математической обработке на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel и SPSS 10. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по критериям t, p Стьюдента. Проводили анализ связей с вычислением коэффициента корреляции (r) между признаками. Различия между сравниваемыми группами и цифрами считали достоверными при значениях p<0,05.

**Системная специфическая иммунотерапия подкожным методом,**

**форсифицированная индуктором интерферона, у больных поллинозом**

**с частыми ОРВИ**

Специфическое лечение введением аллергенов подкожно в комбинации с индуктором интерфероногенеза получали 30 больных поллинозом с клиническими проявлениями ринита, конъюнктивита, в стадии ремиссии. Помимо основного диагноза поллиноза, у больных был диагностирован сложный морбидный фон как в отношении нозологических форм аллергопатологии, так и сопутствующих неаллергических заболеваний. Наиболее частым (у 70,0%) был сопутствующий диагноз: «Хронический аллергический ринит, сочетанная форма (пыльцевая+бытовая сенсибилизация), в стадии ремиссии». Бронхиальная астма диагностирована у 33,3% больных (сенная БА – у 20%, сочетанная БА (пыльцевая+бытовая) – у 13,3%. Тяжесть БА определена легкой или средней степени, фаза ремиссии.

Все больные (100%) жаловались на частые ОРВИ и ОРЗ, ухудшение состояния при переохлаждении, нестойкость к простудным факторам. Хронические тонзиллиты диагностированы у 40%, гаймориты и другие синуситы – у 36,7%, хронический бронхит – у 26,7% больных.

Обострения поллиноза чаще наблюдались в весенне-летне-осенний периоды, вплоть до выпадения снега. Начало заболевания большая часть больных определяла «с детства» или «с дошкольного возраста» (36,7%). Длительность болезни 2-4 года отмечена у 6 (20%) больных. Таким образом, преобладали заболевания АР с длительным течением.

Обычно лечебный комплекс аллергенов вводился подкожно в утреннее время, ежедневно. В комплексах пыльцевых лечебных аллергенов наиболее частым компонентом были**:** амброзия полынолистная (Artemisia artemisiifolia) – 9 (37,5%), лебеда (Artiplex tatarica) – 9 (37,5%%), конопля сорная (Cannabis ruderalis) – 9 (37,5%%), полынь обыкновенная (Artemisia vulgaris) – 6 (25,0%); обычно в комплексе с другими луговыми и сорными травами и подсолнечником (Helianthus annuus).Часто (у 23,3% больных) использовался комплекс из 4-х аллергенов (тимофеевка луговая – Phleum pretense, ежа сборная – Dactylis glomerata, мятлик луговой – Роа pratensis, овсяница луговая – Festuca elatior).

Лечение пыльцевыми аллергенами, согласно результатам аллергометрического титрования, чаще всего начинали с разведения 10-10 степени исходного аллергена в количестве 0,1 мл; заканчивали обычно на разведении 10-1 в дозе 0,4 мл аллергена. В среднем больные получали 25,2 (22-30) инъекций за курс лечения.

До начала лечения в лейкоцитарной формуле крови больных поллинозом, подверженных частым респираторным инфекциям, определялись эозинофилия (р<0,05), лимфоцитопения. Иммунный статус больных характеризовался повышением абсолютного содержания СD4+-лимфоцитов (р<0,05); некоторым снижением СD16+-клеток (на 18,5% по абсолютному показателю) и повышенным (на 11,8%) уровнем СD72+-В-клеток (таблица 3).

У больных до лечения было повышено абсолютное содержание СD4+ -лимфоцитов и резко повышен относительный показатель СD25+-лимфоцитов по сравнению с нормой. Аналогичное достоверное повышение содержание СD25+ клеток, экспрессирующих маркер активации Т-лимфоцитов, зарегистрировано у часто и длительно болеющих детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями [Титов Л.П., Кирильчик Е.Ю., 2000].

Общее количество популяции СD3+-лимфоцитов было снижено на 7,3-7,4% относительно нормы (р>0,05). По мнению многих исследователей, отмечавших при поллинозе снижение суммарного числа СD3+-лимфоцитов, такое состояние соответствует иммунодефициту средней степени*.*

В системе иммуноглобулинов у больных поллинозом, подверженных частым ОРВИ, отмечалось исходно высокое содержание тотального IgE в крови. Одной из возможных причин высокого уровня IgЕ у больных поллинозом в местных условиях может быть частая сенсибилизация высокоаллергенной пыльцой сорных трав (амброзия, различные виды полыней, конопля и др.) [Беклемишев Н.Д. и др., 1985; Нурпеисов Т.Н., 1988]. Отмечалось также значительное снижение уровня IgG (р<0,05) и на 12% – IgA по сравнению с нормой.

После окончания АСИТ с иммуномодулятором ИИБЖ (таблица 3) в крови нормализовалось абсолютное количество лимфоцитов (р<0,05) и снизилось содержание эозинофилов (р<0,05), в то время как в контрольной лечебной группе без ИИБЖ количество лимфоцитов осталось на исходном уровне, а достигнутое снижение количества эозинофилов было недостоверным (р>0,05).

В иммунограмме после окончания АСИТ с иммуномодулятором ИИБЖ произошли существенные позитивные сдвиги с сторону нормализации показателей**:** увеличение абсолютного содержания СD3+-лимфоцитов(р<0,05)**;** снижение процента СD4+-клеток(р<0,02)**;** увеличение относительного (р<0,01) и абсолютного (р<0,05) содержания СD8+**-**клеток**;** увеличение относительного (р<0,01) и абсолютного (р<0,05) содержания СD16+-лимфоцитов**.** Произошло существенное увеличение обоих показателей СD25+-лимфоцитов (р<0,01-0,001) и статистически значимо снизилось относительное количество СD72+-лимфоцитов (р<0,001). В крови существенно повысилось содержание IgG и достигло нормального уровня, а также достоверно повысился уровень IgА (р<0,05**).** Дополнительное включение ИИБЖ в комплекс с АСИТ способствовало более значительному (на 45,6%) и достоверному статистически снижению уровня IgE (р<0,05). Кроме того,включение ИИБЖ в комплекс АСИТ сопровождалось достоверным усилением фагоцитоза, индуцированного ЛПС, в то время как в контрольной группе показатели фагоцитоза не изменились.

В контрольной группе без введения ИИБЖ, системные иммунологические изменения были менее выраженными. Произошло существенное повышение относительного (р<0,01) и абсолютного (р<0,01) количества СD25+-клеток**;** повысилось процентное содержание субпопуляции СD16+-лимфоцитов (р<0,01), а также снизилось относительное содержание СD72+-лимфоцитов (р<0,05)**.** В балансе иммуноглобулинов отмечено только достоверное повышение содержания IgG (р<0,05). Уровень сывороточного IgА после моно-АСИТ у больных поллинозом не изменился. Содержание тотального IgE снизилось на 17,3% (различия с уровнем до лечения недостоверны). Существенных изменений уровня IgМ в процессе лечения в обеих группах не отмечено. Следовательно, включение ИИБЖ в лечебный комплекс сопровождалось рядом отличительных особенностей, указывающих на более сильное и глубокое воздействие на системный иммунитет. Помимо достоверного нарастания относительного и абсолютного количества лимфоцитов, снижения количества эозинофилов и достоверного усиления индуцированного фагоцитоза, иммуностимуляция путем введения ИИБЖ привела к существенному увеличению абсолютного содержание тотальной

популяции СD3+-лимфоцитов (р<0,05 между опытной и контрольной группами) и отмечалась явная тенденция к восстановлению и нормализации содержания Т-клеточных субпопуляций. Так, при иммуностимуляции с помощью ИИБЖ у больных более значительно выражены по сравнению с группой моно-АСИТ: снижение абсолютного количества СD4+-лимфоцитов; повышение абсолютного содержания СD8+(р<0,05); прирост показателей процентного (р<0,01) и абсолютного (р<0,05) содержания СD25+; снижение количества СD72+-лимфоцитов (р<0,001). Изучение гуморального иммунитета при включении ИИБЖ показало значительное повышение уровня IgА, а также более значительное повышение IgG до полной нормализации (различия в лечебных группах по сравнению с исходным уровнем соответственно р<0,001 и р<0,05).

Одно из главных различий полученных результатов между группами заключается в том, что при включении ИИБЖ удалось существенно снизить гиперпродукцию аллергического IgЕ (различия между лечебными группами достоверны, р<0,001). Наши результаты совпадают с данными литературы, указывающими, что при поллинозе после системной специфической моно-иммунотерапии титры общего IgE снижаются незначительно [Durham S.R. et al., 1994; Нурмуханбетова А.А., 2003; Митковская О.А., 2007]. М.С. Седова с сотр. [2007] после лечения аллергенами больных бронхиальной астмой с частыми ОРВИ также наблюдали лишь тенденцию к снижению концентрации общего IgE.

Исследований системы интерферона при использовании ИИБЖ в комплексе с АСИТ для лечения аллергических заболеваний до сих пор не проводилось. Учитывая это, мы провели специальное изучение динамики концентрации ИНФ-γ и ИНФ-α, а также других цитокинов у больных поллинозом, осложненным частыми респираторными инфекциями, при системной специфической терапии поллиноза в комбинации с индуктором интерфероногенеза.

Таблица 2 *-* Динамика абсолютных показателей содержания цитокинов в процессе специфического лечения + ИИБЖ

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Цитокины | Норма  (n=25) | Ед. измер. | Время исследования | | |
| (1) до лечения | после лечения | |
| (2) АСИТ без ИИБЖ | (3) АСИТ с ИИБЖ |
| ИНФ-γ | до 25 | пг/мл | 11,19±2,68 | 12,15±1,49 | 34,05±1,2 |
| р | - | - | \*1-3;\*2-3 |
| ИНФ-α | до 45 | пг/мл | 47,14±13,6 | 53,56±5,96 | 81,25± 6,75 |
| р | - | - | \*1-3 |
| ФНО-α | до 2,5 | пг/мл | 5,09±0,31 | 1,34±0,12 | 1,19±0,12 |
|  |  | р | - | \*\*\*1-2 | \*\*\*1-3 |
| ИЛ-2 | до 11 | пг/мл | 8,02±3,41 | 5,92±0,65 | 10,45±1,46 |
| р | - | - | \*\*3-4 |
| ИЛ-4 | до 8,3 | пг/мл | 9,5±1,81 | 9,3±0,22 | 7,7±0,14 |
| р | - | - | - |
| Примечание: р - достоверность различий между группами (1), (2), (3): \*<0,05; \*\*<0,01;\*\*\*<0,001 | | | | | |

Аллергенспецифическая подкожная терапия пыльцевыми аллергенами без ИИБЖ оказывала слабое влияние на содержание интерферонов и цитокинов; достоверно снижалось только содержание в крови ФНО-α (таблица 3). Комбинированная инъекционная СИТ с использованием индуктора интерфероногенеза ИИБЖ у больных поллинозом с частыми респираторными инфекциями стимулировала выработку ИНФ-γ (р<0,05) и ИЛ-2 (в 2,2 раза**;** р<0,05). Содержание ИНФ-α в крови больных увеличилось на 72,3%.

Показатель ФНО-α снизился в 4,2 раза. Уровень ИЛ-4 в крови и после курса лечения с добавлением ИИБЖ снизился на 30,12%, а без ИИБЖ – на 15,61%. Однако различия статистически недостоверны. Соотношение ИНФ-γ/IgE после лечения возрастало в 4,7 раза за счет как увеличения продукции ИНФ-γ, так и снижения уровня IgE.

Полученные данные соответствуют исследованиям Сепиашвили Р.И. [2002] о том, что подкожная СИТ вызывает сдвиг иммунного ответа**:** активацию Т клеток от Тх2-типа и выделения цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5 – к профилю Тх1-типа и цитокинам ИЛ-2β, ИНФ-γ. Наши исследования показали, что дополнительная иммуностимуляция путем введения ИИБЖ приводит к более глубокой и эффективной реакции иммунной системы как по структурным, так и по функциональным показателям.

Среди больных поллинозом и хроническим аллергическим ринитом, получивших курс АСИТ в сочетании с ИИБЖ, серьезных отрицательных реакций не наблюдалось.

Таблица 3 - Динамика иммунологических показателей в процессе специфического лечения

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Ед. измерения | (1) Норма (n =25) | (2) До лечения (n=50) | После лечения | | Достоверные различия, р |
| (3) 1. АСИТ+ ИИБЖ(n=30) | (4) 2. АСИТ (n=20) |
| Лейкоциты | абс.х109/л | 5,43±0,32 | 5,44±0,26 | 5,48 ± 0,21 | 5,36 ± 0,34 | - |
| Лимфоциты | % | 37,0±7,33 | 33,49± 2,34 | 35,42±1,65 | 30,40 ±1,03 | 3-4<0,001 |
| абс.х 109/л | 2,5 ±0,9 | 1,80±0,04 | 1,97±0,07 | 1,81±0,05 | 2-3<0,05 |
| СD3+ | % | 64,8±3,9 | 60,0±4,50 | 64,61±0,68 | 64,20± 1,39 | – |
| абс.х 109/л | 1,36±0,45 | 1,26±0,15 | 1,32±0,08 | 1,04±0,11 | 3-4<0,05 |
| СD4+ | % | 38,0±0,64 | 38,06±0,49 | 35,44±0,78 | 35,20±1,46 | 2-3<0,02; 2-4≤0,05 |
| абс. х 109/л | 0,47±0,03 | 0,73 ±0,03 | 0,64±0,09 | 0,67±0,03 | 1-2 < 0,05 |
| СD8+ | % | 24,65±0,9 | 23,75±0,37 | 27,36±0,48 | 25,60±1,08 | -- |
| абс.х 109/л | 0,30±0,02 | 0,29±0,09 | 0,4±0,06 | 0,35±0,05 | 1,2-3<0,05; 1-3<0,05 |
| СD16+ | % | 10,9±2,6 | 9,60±0,40 | 12,20±0,68 | 11,72±0,47 | 2-3<0,01; 2-4<0,01 |
| абс.х 109/л | 0,27±0,03 | 0,22±0,02 | 0,27±0,01 | 0,24±0,01 | 2-3<0,05 |
| СD25+ | % | 1,3± 0.01 | 3,0 ±0,35 | 5,57±0,28 | 4,25±0,25 | 1-2<0,01; 2-3<0,001; 2-4<0,01; 3-4<0,01 |
| абс.х 109/л | 0.034±0,002 | 0,035 ± 0,01 | 0,107±0,07 | 0,077±0,014 | 2-3, 4<0,01; 3-4<0,05 |
| СD72+ | % | 10,9±0,25 | 11,53±0,32 | 9,56 ±0,35 | 10,09±0,60 | 2-3<0,001; 2-4<0,05; 3-4<0,001 |
| абс. х 109/л | 0,17±0,006 | 0,19±0,014 | 0,17±0,021 | 0,18±0,004 | – |
| Ig G | г/л | 16,20±1,30 | 12,75±0,82 | 16,32±0,42 | 15,15±0,52 | 1-2<0,05; 2-4<0,05; 2-3<0,001 |
| Ig А | г/л | 3,92±0,1 | 3,45±0,26 | 4,08± 0,09 | 3,91±0,10 | 2-3<0,05 |
| Ig M | г/л | 1,93±0,37 | 2,49±0,31 | 2,24±0,12 | 2,40±0,13 | – |
| Ig E | МЕ/мл | 60,5 ± 0,6 | 441,20±87,16 | 240,25±32,10 | 365,0±21,15 | 1– 2,3,4<0,001; 2–3<0,05; 3–4<0,001 |

Как правило, больные хорошо переносили инъекции иммуностимулятора ИИБЖ и инъекции аллергенов. Местная временная вакцинная реакция зарегистрирована только у 1 (3,33%) больного. Выраженных общих реакций, связанных с введением аллергенов, не наблюдалось. У 1 (3,33%) больногоаллергическим ринитом после 8 инъекций появилась боль в горле, заложенность носа (возможно, связанные с простудой). После перерыва в течение 1 недели лечение было продолжено и успешно закончено.

После проведения курса лечения подкожным методом с включением иммуностимулятора ИИБЖ, по нашим данным, в целом, эффективность лечения с оценкой «улучшение состояния» составила 93,3%, при этом оценка «значительное улучшение+улучшение» (5+4) составила 76,3%. По анкетным данным, почти 60% респондентов не отметили заболеваний ОРВИ, ОРЗ в следующем за лечением году, а у 43,3% частота этих заболеваний снизилась до 1-2 раза за год. Большинство больных (90%) отметило положительный эффект в отношении хронических очаговых инфекций (тонзиллит, синуситы и т.д.) и после лечения не наблюдалось прежних частых обострений.

Наши результаты показывают, что комбинированное лечение с использованием стимулятора эндогенного интерфероногенеза ИИБЖ по наиболее апробированной, компактной схеме введения повышало эффективность лечения до 93,3%. Включение ИИБЖ в комплекс с лечебными аллергенами оказывало положительное влияние на местную защитную функцию верхних дыхательных путей, укрепление общей сопротивляемости организма.

**Местная специфическая иммунотерапия Антиполлином суббукальным методом, форсифицированная индуктором интерферона, у больных поллинозом с частыми ОРВИ**

В последнее время сублингвальное лечение аллергенами (СЛИТ) приобретает все большую популярность. J. Bousquet and P. Demoly [2006], указывают, что СЛИТ с использованием высоких доз аллергенов широко распространена во многих европейских странах. Во Франции и Италии СЛИТ применяется более чем у 50% больных, страдающих пыльцевой и бытовой аллергией. К категории локальных относится также суббукальный метод АСИТ (СБИТ), использующийся при лечении новым патентованным препаратом для иммунотерапии поллиноза Антиполлином, разработанным в Казахстане [Нурмуханбетова А.А., 2003]. Вопрос об использовании дополнительных иммуномодуляторов, в том числе микробных адъювантов, которые ингибируют Тх-2-реактивность, при локальной СИТ пока изучен недостаточно. При суббукальной терапии Антиполлином дополнительные иммуномодуляторы ранее не применялись. Следует отметить, что в Антиполлине в качестве иммуномодулятора содержится экстракт из травы эхинацеи пурпурной (Echinacea purpurea), который обладает адаптогенным, стресспротекторным и иммуномодулирующим действием. Было установлено, что при оральной иммунотерапии пыльцевые аллергены расщеплялись либо в желудке, либо в 12-перстой кишке [Van Deusen M.A., Angelini B.L. et al., 1997]. Предпосылкой для выбора в качестве иммуномодулятора ИИБЖ при лечении Антиполлином осложненных форм поллиноза явились перспективные характеристики этого препарата, обладающего двойным действием**:** он усиливает образование собственного интерферона в организме и стимулирует противовирусный–противоинфекционный иммунитет.

Специфическое лечение таблетированным Антиполлином суббукальным методом в комбинации с иммуномодулятором Индуктором интерферона бактериальным жидким получали 20 больных поллинозом с клиническими проявлениями ринита, конъюнктивита, в стадии ремиссии. У больных был диагностирован сложный морбидный фон. Основному диагнозу поллиноза у 16,7% больных сопутствовала бытовая сенсибилизация (аллергический ринит, сочетанная форма). Диагноз бронхиальной астмы установлен у 19,4% больных, пищевой аллергии – у 11,1%, лекарственная аллергия – у 5,5%. Из сопутствующих заболеваний чаще диагностировался хронический тонзиллит – в 16,7%, хронические формы бронхита и трахеита – в 13,9%. В анамнезе у всех больных (100%) жалобы на частые респираторные инфекции – ОРВИ, ОРЗ.

Больные получали иммуномодулятор ИИБЖ, согласно инструкции, внутримышечно по 1 мл с интервалом 1 день, 5 инъекций. Первую инъекцию ИИБЖ делали за 1 день до начала суббукального приёма таблеток Антиполлина. Для проведения АСИТ, в соответствии с данными скарификационных кожных проб, чаще использовался Антиполлин, содержащий экстракты полыни горькой, конопли, амброзии, а также лебеды, ежи, подорожника в различных сочетаниях. По данным литературы и согласно рекомендациям инструкции по применению Антиполлина, при оральном применении аллергена первая доза должна быть на несколько порядков выше, чем при инъекционном методе. Поэтому лечение начинали с 10-7 – 10-4 разведений различных аллергенов. Так, больные с сенсибилизацией к пыльце полыней, амброзии и других сорных трав начинали лечение с 10-7 разведения аллергена. Заканчивалось лечение таблеткой с цельным аллергеном. Общая доза аллергена составляла более 18000 PNU, что соответствует 1080,0 микрограммам белка основного аллергена. Больные в большинстве случаев лечились Антиполлином по обычной пролонгированной схеме и заканчивали лечение таблетками до начала цветения данного растения (с ноября по март месяцы). Каких-либо отрицательных и/или побочных реакций на введение ИИБЖ и Антиполлина у больных не наблюдалось.

Иммунологические исследования у больных проводились 2 раза: до введения ИИБЖ и начала приема Антиполлина и после окончания курса применения Антиполлина.

До лечения Антиполлином у больных поллинозом в крови были отмечены**:** дефицит лимфоцитов, эозинофилия, снижение содержания СD3+-лимфоцитов (р<0,01), повышение абсолютного показателя СD4+-субпопуляции (р<0,01) и снижение содержания СD16+-клеток (р<0,05) по сравнению с донорами (таблица 4).

После лечения в обеих группах дефицит лимфоцитов уменьшился до 10%-21% относительно нормы. Содержание эозинофилов по сравнению с исходным уровнем резко снизилось (р<0,001). В иммунограмме после лечения Антиполлином в обеих группах нормализовалось процентное содержание СD3+- и СD8+-лимфоцитов, до нормы снизилось абсолютное содержание СD4+-субпопуляции. Увеличилось абсолютное содержание СD8+-лимфоцитов.

Дополнительное включение индуктора интерферона при лечении Антиполлином сопровождалось существенным повышением относительного и абсолютного количества зрелых СD3+ Т-лимфоцитов; нормализацией относительного и абсолютного количества СD16+-клеток*.* Следовательно, можно сделать заключение о том, что Индуктор интерферона усиливает стимулирующее воздействие Антиполлина на супрессорно/цитотоксическое звено клеточного иммунитета. При этом повышается количество естественных киллерных клеток. В настоящее время четко доказана ведущая роль этих клеток в защите от вирусных инфекций. Установлено, что естественные киллеры способны быстро лизировать зараженные вирусом клетки, не допуская репликации вируса, и могут способствовать абортивному течению заболевания.

Титры общего IgE в сыворотке крови до лечения были повышены у всех больных (510,35±67,94 МЕ/мл), при этом обнаруживались значительные индивидуальные колебания (от 120 до 1200 МЕ/мл). Сравнение индивидуальной динамики титров иммуноглобулина Е до и после лечения выявило достоверное снижение содержания IgE только в основной группе, где после лечения титры колебались в диапазоне от 100 до 895 МЕ/мл, т.е. стали ниже исходных титров (р<0,05). В группе Антиполлина снижение средних значений IgE произошло на 7,9%, а индивидуальные изменения титров были несущественными (таблица 4).

С целью оценки функциональной активности иммунокомпетентных лимфоцитов в процессе локальной СИТ, нами проведено исследование содержания в крови интерферонов, ФНО-α, ИЛ-2 и ИЛ-4. Концентрация ИНФ-γ после курса лечения Антиполлином с применением индуктора интерферона повышалась до 28 pg/ml, что в 2 раза выше чем до лечения (р<0,001) и достоверно выше, чем при монотерапии Антиполлином (р< 0,001). У больных, получавших Антиполлин без индуктора интерферона концентрация ИНФ-γ не отличалась от уровня до лечения (рисунок 1).Уровень ИНФ-α достоверно повысился в обеих лечебных группах по сравнению с исходным состоянием (р<0,05). При этом в группе с ИИБЖ повышение достоверно более значительное (на 27,6%**;** различия между лечебными группами достоверны**;** р<0,05). Снизилось содержание провоспалительного цитокина ФНО-α, достоверно более значительное при комбинированной терапии (различия между лечебными группами достоверны, р<0,05). Угнеталась продукция ИЛ-4 (различия между лечебными группами достоверны**;** р<0,01), стимулировалось образование ИЛ-2 (в два раза выше исходного уровня) (рисунок 2).



Рисунок 1 Концентрация интерферонов в сыворотке крови при суббукальной АСИТ с применением ИИБЖ

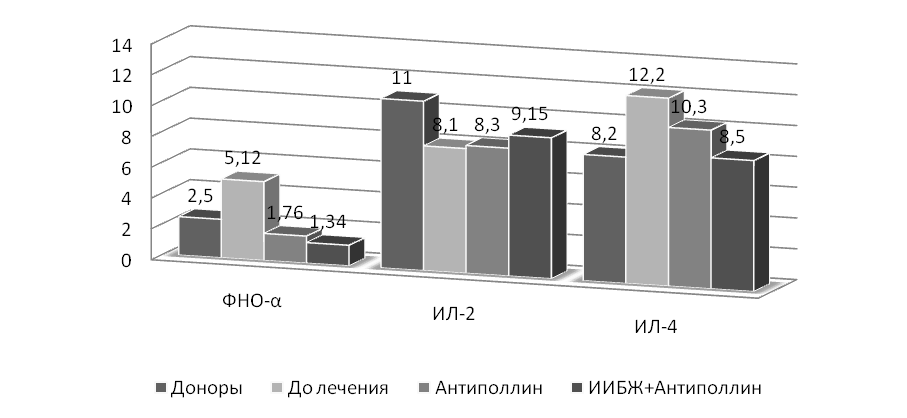


Рисунок 2. Изменения содержания цитокинов в сыворотке крови до и после лечения суббукальной АСИТ с применением ИИБЖ

Таким образом, нами впервые изучен и установлен общий характер изменений в цитокиновой системе у больных атопическими респираторными заболеваниями под влиянием суббукальной АСИТ патентованным отечественным препаратом Антиполлин.

Доказано, что после проведения одного курса иммунотерапии Антиполлином у больных достоверно повышается синтез интерферона 1-го класса (ИНФ-α). В то же время достоверного влияния на уровень иммунного интерферона ИНФ-γ, ИЛ-2 и ИЛ-4 не наблюдается. Это согласуется с данными литературы. Согласно исследованиям S.J. Till et al. [2002], после локальной АСИТ при аллергическом рините местно в слизистой оболочке носа повышался процент ИНФ-γ-несущих клеток и в носовом секрете повышалось соотношение ИНФ-γ/ИЛ-5. Однако в крови значительных изменений этих показателей не отмечено.

Все больные отмечали положительный клинический эффект проведенной терапии с включением ИИБЖ. В целом, 20,0% больных поллинозом оценили в анкетах эффект лечения Антиполлином в комплексе с интерфероногеном ИИБЖ, как «значительное улучшение», 30,0% – как «улучшение» и 20,0% – как «незначительное улучшение». 30% больных особого эффекта не отметили.

Таким образом, по результатам анкетирования, при суббукальном лечении

аллергического ринита Антиполлином в комплексе с ИИБЖ оценка эффективности достигала 70,0%. Половина (50%) больных отметили, что они реже стали болеть простудными заболеваниями. У 10% человек не было обострения ОРВИ.

**Сравнение клинической и иммунологической эффективности инъекционного и локального метода специфической иммунотерапии в комбинации с Индуктором интерферона бактериальным жидким**

Одним из основных дискуссионных вопросов в настоящее время является вопрос о характере и взаимоотношениях местных (топических) и системных иммунологических изменений после СЛИТ и других неинъекционных методов специфического лечения АЗ. Эти вопросы относятся к числу недостаточно изученных. По мнению В.С. Мошкевича [2007], механизмы действия СИТ при подкожном и местном (сублингвальном, суббукальном) применении аллергенов отличаются. При местном, максимальные изменения были выявлены в виде достоверного снижения специфических IgE в носовом секрете, в то время как динамика IgE и IgG в крови после лечения мало выражена. Наши исследования подтверждают эти данные.

По нашим данным, при сравнении эффективности двух методов специфической иммунотерапии (инъекционного и суббукального) с применением Индуктора интерферона, в целом, изменения в суб/популяциях лимфоцитов в обеих лечебных группах были качественно сходными и заключались в**:** – снижении и нормализации абсолютного количества СD4+-лимфоцитов**;** – повышении абсолютного количества СD8+-лимфоцитов, причем больше при инъекционном методе**;** – повышении абсолютного количества СD16+ клеток**,** а также в снижении относительного показателя СD72+-лимфоцитов (рисунок 3).

Уровень общего IgE в крови более значительно снижался под влиянием подкожной АСИТ в комбинации с ИИБЖ (исходный уровень 441,2±87,16 МЕ/мл, после лечения – 240,25±32,1, р<0,001), чем под влиянием терапии Антиполлином + ИИБЖ (соответственно с 510,36±67,94 до 434,66±57,24 МЕ/мл, р<0,05). Различия между способами введения специфических аллергенов достоверны (р<0,01).

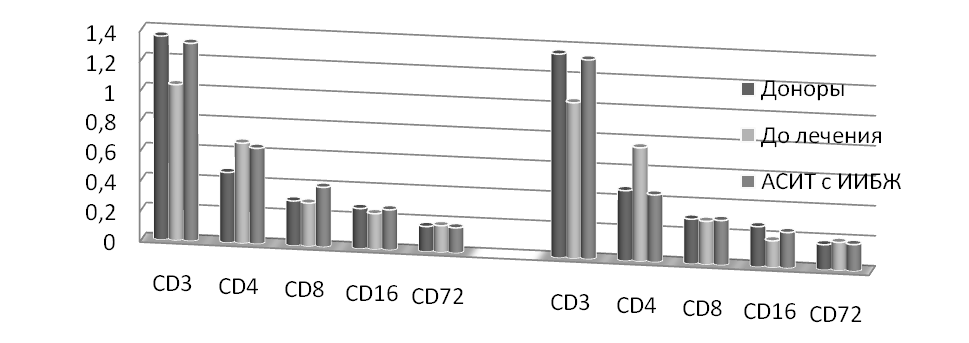


Рисунок 3 Сравнение АСИТ инъекционным методом+ИИБЖ и АСИТ Антиполлином+ИИБЖ: CD -лимфоциты

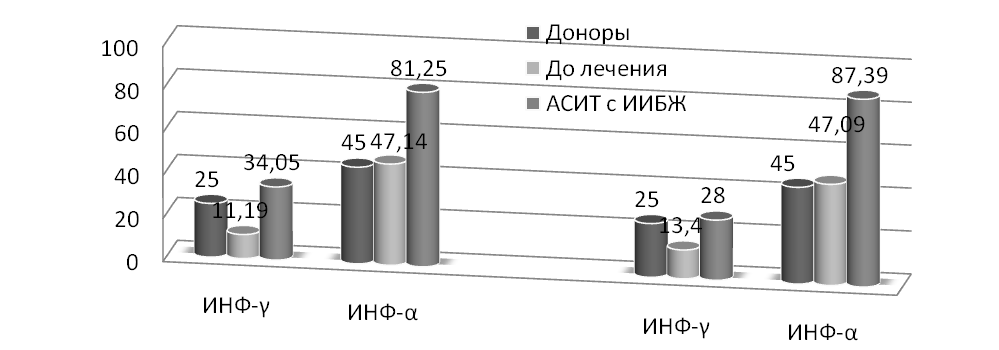


Рисунок 4 Сравнение АСИТ инъекционным методом+ИИБЖ и АСИТ Антиполлином+ИИБЖ: интерфероны

При обоих методах введения специфических аллергенов в комбинации с Индуктором интерферона отмечалось повышение INF-γ и INF-α, причем INF-γ повышался больше при комбинации инъекционного метода с Индуктором интерферона (рисунок 4).

Изменения уровня цитокинов в опытной группе подкожной АСИТ в сочетании с индуктором интерферона были более выражены и характеризовались существенным снижением содержания ФНО-α, повышением до нормы уровня ИНФ-γ и ИЛ-2. Тенденция изменений цитокинов после лечения Антиполлином в сочетании с ИИБЖ была однонаправленной, но менее выраженной (рисунок 5).

Улучшение в целом отметили 93,3% получавших сочетанную с индуктором интерферона АСИТ инъекционным способом и 70,0% – получавшие АСИТ суббукальным способом. Ухудшений не отмечали обе группы (рисунок 6).

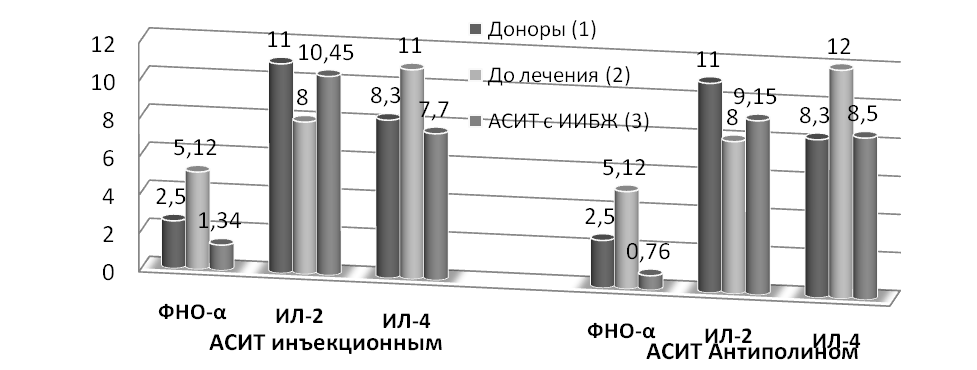


Рисунок 5 Сравнение АСИТ инъекционным методом+ИИБЖ и АСИТ Антиполлином+ИИБЖ: цитокины



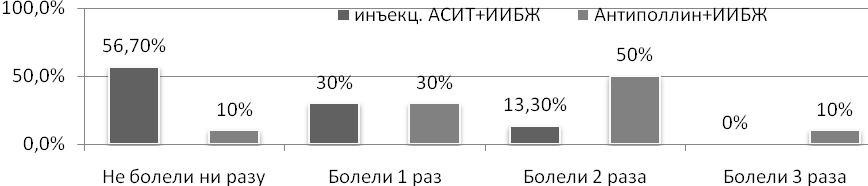
Рисунок 6 Оценка клинической эффективности инъекционной АСИТ+ИИБЖ и Антиполлин+ИИБЖ по данным анкетирования

Проведен анализ влияния способа специфического лечения на частоту и характер заболеваемости ОРВИ и ОРЗ, по данным самооценки больных в анкетах, данных сбора анамнеза и беседы с пациентом (рисунок 7).

Таблица 4 - Параметры показателей иммунного статуса больных поллинозом до и после лечения антиполлином

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | | Условно  здоровые лица  (доноры)  (1) | (2) До  лечения (n=36) | После лечения | | Достоверные различия  между группами 1-4 |
| (3)ИИБЖ+антиполлин  (n=20) | (4) антиполлин  (n=16) |
| Лейкоциты | абс. х 109/л | 5,43±0,32 | 5,73 ±0,26 | 5,93 ± 0,12 | 5,93 ± 0,08 | -- |
| Лимфоциты | % | 37,0±7,33 | 29,58±1,33 | 33,27±0,89 | 30,47 ± 0,59 | -- |
| абс. х 109/л | 2,5 ±0,9 | 1,80±0,04 | 1,97±0,07 | 1,81±0,05 | -- |
| Эозинофилы | % | 3,5±0,66 | 5,45± 0,52 | 1,94±0,20 | 2,14±0,31 | 1 –3, 4<0,001; 2 –3, 4<0,001 |
| абс. х 109/л | 0,24±0,08 | 0,27±0,02 | 0,11±0,01 | 0,13±0,02 | 2– 3, 4<0,001 |
| СD3+ | % | 64,8±3,9 | 63,46±1,20 | 66,53±0,75 | 64,12± 0,71 | 2 –3<0,05 |
| абс. х 109/л | 1,36±0,45 | 1,04±0,10 - | 1,33±0,06 | 1,16±0,04 | 2–3<0,01; 3–4<0,01 |
| СD4+ | % | 38,0±0,64 | 36,73±0,65 | 35,0±1,04 | 34,70±0,53 | -- |
| абс. х 109/л | 0,47±0,03 | 0,76 ±0,03 | 0,45±0,02 | 0,43±0,02 | 1–2 <0,001; 2–3, 4<0,01 |
| СD8+ | % | 24,65±0,9 | 23,75±0,37 | 29,67±0,46 | 28,54±0,59 | 1,2–3<0,001; 1, 2–4<0;001 |
| абс. х 109/л | 0,30±0,02 | 0,29±0,07 | 0,56±0,04 | 0,55±0,02 | 2 –3, 4≥0,05; 1–3, 4<0;001 |
| СD16+ | % | 10,9±2,6 | 10,77±0,51 | 12,0±0,61 | 11,65±0,47 | 2-–3≥0,05 |
| абс. х 109/л | 0,27±0,03 | 0,18±0,02 | 0,24±0,01 | 0,21±0,01 | 2 –3≥0,05 |
| СD72+ | % | 10,9±0,25 | 10,53±0,29 | 9,67±0,45 | 9,61±0,46 | – |
| абс. х 109/л | 0,17±0,006 | 0,19±0,05 | 0,18±0,01 | 0,18±0,02 | – |
| Ig E | МЕ/мл | 60,5 ± 0,6 | 510,36±67,94 | 470,04±63,04 | 484,61±84,46 | – |

Оказалось, что среди больных, получавших АСИТ инъекционным путем + ИИБЖ, 57% больных не отметили заболеваний ОРВИ, ОРЗ в последующем за лечением году. В группе больных, получавших Антиполлин + ИИБЖ, таких больных было всего 10,0%.



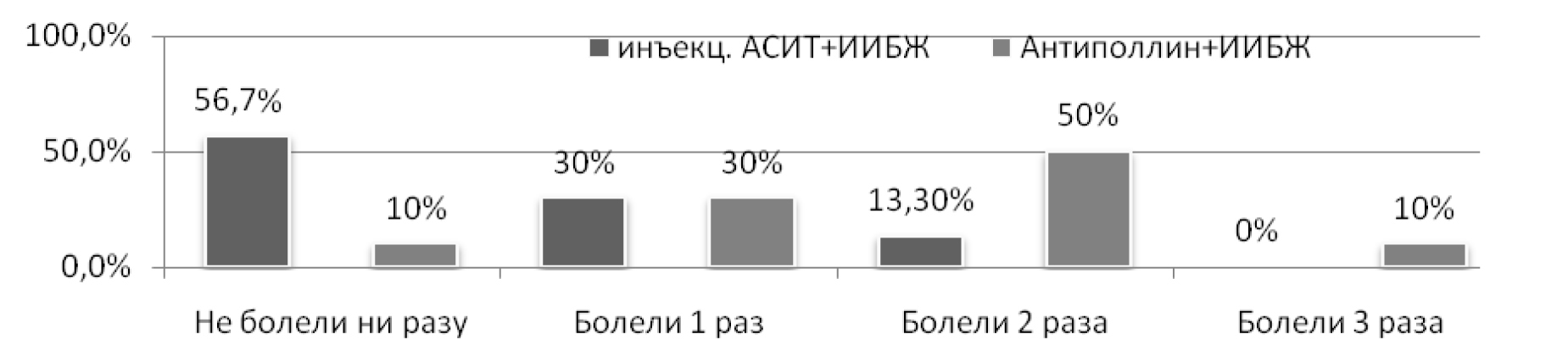


Рисунок 7 Оценка клинической эффективности инъекционной АСИТ+ИИБЖ и Антиполлин+ИИБЖ данным анкетирования

Таким образом, в целом, по ряду критериев показатели после лечения лучше у больных, получавших АСИТ инъекционным путем + ИИБЖ. Применение сублингвальной СИТ может быть предпочтительным в связи с лучшим профилем безопасности. В каждом случае вопрос решается индивидуально. По современным данным, сублингвальная СИТ рекомендуется следующим категориям больных аллергическими заболеваниями: – при невозможности длительного многократного посещения больным поликлиники, – больным, которые не переносят подкожных инъекций, но требуется проведение СИТ; – в детской практике СЛИТ является альтернативой; – при легком течении аллергических заболеваний лечение проводится сублингвально, а при тяжелом – подкожно [Bousquet J., 2005; Olaguibel J.M., Alvarez Puebla M.J., 2005; Malling H.-J., 2006; [Tahamiler R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Tahamiler%20R%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVAbstractPlus)., 2007 и др.].

.

По результатам исследования сформулированы следующие **выводы:**

1. Больные поллинозом с клиническими проявлениями ринита и риноконъюнктивита и частыми острыми респираторными инфекциями в анамнезе имели многочисленные сопутствующие заболевания неаллергического генеза. Иммунный статус больных характеризовался снижением количества СD3+ и СD8+-лимфоцитов, повышением абсолютного содержанияСD4+ и относительного количества СD25+-клеток. Уровень СD72+-лимфоцитов несколько повышался. В крови наблюдались эозинофилия, снижение концентрации IgG и повышение уровня общего IgE.

2.Проведение аллерген-специфической иммунотерапии традиционным инъекционным методом вызывало иммунологические изменения, которые заключались в снижении абсолютного количества СD4+-лимфоцитов**,** повышении абсолютного количества СD8+-лимфоцитов, повышении процентного и абсолютного количества СD16+ и СD25+-клеток**,** а также в снижении относительного показателя СD72+-лимфоцитов. Содержание общего IgE снизилось на 17,3% (различия с уровнем до лечения недостоверны).

3. Включение ИИБЖ в комплекс аллерген-специфической иммунотерапии инъекционным методом приводило к более выраженному снижению абсолютного количества СD4+-лимфоцитов, увеличению абсолютного содержания СD3+-клеток,СD8+ и СD16+-лимфоцитов, а также к более значительному увеличению процентного и абсолютного содержания СD25+-лимфоцитов. Достоверно усиливался индуцированный фагоцитоз.В периферической крови отмечалось увеличение относительного и абсолютного количества лимфоцитов, а также снижение содержания эозинофилов. Уровень IgА повысился и снизилось содержание общего IgE (различия между лечебными группами достоверны, р<0,001).

4. Комбинированное лечение инъекционным методом с использованием стимулятора интерфероногенеза ИИБЖ у больных поллинозом с частыми респираторными инфекциями стимулировало выработку ИНФ-γ, ИНФ-α, ИЛ-2 и нормализовало уровни ФНО-α и ИЛ-4. Регистрировалось значительно меньше местных и общих реакций на введение аллергенов, снижалась частота ОРЗ и ОРВИ. Эффективность лечения составила 93,3%.

5. Суббукальная терапия поллиноза Антиполлином сопровождалась достоверным снижением эозинофилии, повышением относительного показателя содержания СD3+-лимфоцитов, нормализацией абсолютного количества СD4+-клеток, повышением СD8+-клеток; достоверно повышался синтез ИНФ-α.

6. Применение ИИБЖ при суббукальной терапии Антиполлином усиливало системный иммунный ответ и у больных дополнительно нормализовалось абсолютное содержание СD3+-лимфоцитов, повышались относительные и абсолютные показатели содержания СD16+-клеток, угнеталась продукция ИЛ-4. Наблюдалась тенденция к заметному повышению уровня ИЛ-2 и ИНФ-γ. Эффективность лечения составила 70%.

**Практические рекомендации**

1. При диагностике атопических аллергических заболеваний необходимо выяснять и учитывать при назначении лечения склонность к частым ОРВИ, ОРЗ.

2. При атопических заболеваниях верхних дыхательных путей в сочетании с частыми респираторными инфекциями возможно развитие более глубокого дисбаланса в структурных (субпопуляции лимфоцитов) и функциональных (система цитокинов, интерферонов) показателях иммунитета с развитием вторичного иммунодефицита.

3. Для специфической иммунотерапии сезонного и круглогодичного ринита, осложненного частыми респираторными инфекциями, рекомендуется традиционное лечение пыльцевыми и/или бытовыми аллергенами в комплексе с иммуностимулятором интерфероногенеза – Индуктором интерферона бактериальным жидким.

4. При проведении суббукальной терапии поллиноза таблетированным Антиполлином рекомендуется дополнительное использование иммуностимулятора интерфероногенеза (Индуктора интерферона бактериального жидкого) с целью усиления системного иммунного ответа и повышения эффективности лечения.

5. Для оптимизации специфической иммунотерапии аллергических респираторных болезней использование Индуктора интерферона бактериального жидкого рекомендуется по более короткой, физиологичной схеме: внутримышечно по 1 мл с интервалом в один день, на курс 5-7 инъекций.

**СПИСОК опубликованных работ по теме диссертации**

1. Туремуратова Ш.К., Туремуратов А.Б., Курбанбаева Н.К. Стационарная помощь аллергологическим больным города Алматы // Актуальные вопросы аллергологии и иммунологии: материалы республиканской научно-профилактической конференции г. Актобе, 29 июня-1 июля 2006 г. – Алматы-Актобе, 2006. – С. 114-117.
2. Turemuratov A, Turemuratova S, Shortanbaev A, Satybaldieva Z, DuBuske LM. Impact of a Bacteria-derived Immune Modulator on Clinical Responses and Cytokine Synthesis during Allergen Specific Immunotherapy of Allergic Rhinitis. // Ежегодный съезд Американского Колледжа Аллергии, Астмы и Иммунологии (ACAAI). – Филадельфия, США, 2008. С. 126.
3. Turemuratov A, Turemuratova S, Shortanbaev A, Satybaldieva Z, DuBuske LM. // EAACI 2009 – Варшава, Польша, 2009. С. 75.
4. Туремуратов А.Б. Респираторная аллергия и острая вирусная инфекция (обзор литературы) // Здоровье и болезнь. – Алматы, 2007. – № 10 (66). С.12-19.
5. Туремуратова Ш.К., Касымова Г.К., Туремуратов А.Б., Жанаев А.Ж., Ваншанло А.Р., Кулушева А.М., Бекова А.Б., Салпыкова А.А. Аллергологическая служба города Алматы // Здоровье и болезнь. – Алматы, 2008. – № 8 (74). С.12-17.
6. Туремуратов А.Б. Специфическая терапия респираторных аллергозов и возможности ее совершенствования с помощью иммуномодуляторов системы интерферона (Обзор литературы) // Здоровье и болезнь. – Алматы, 2008. – № 8 (74). С.55-61.
7. Туремуратов А.Б. Изменения цитокинов при специфической терапии аллергического ринита с использованием индуктора интерфероногенеза // Здоровье и болезнь. – Алматы, 2008. – № 8 (74). С.61-66.
8. Туремуратова Ш.К., Туремуратов А.Б., Курбанбаева Н.К., Жанаев А.Ж., Ваншанло А.Р. Опыт применения крема Аргосульфан в комплексном лечении острых токсико-аллергических реакций (ОТАР) // Медицина. – Алматы, 2010. – № 3 (93). С.55-59.
9. Туремуратов А.Б.Форсификация местной специфической иммуно-терапии с помощью индуктора интерфероногенеза у больных поллинозом с частыми обострениями орви // Медицина. – Алматы, 2010. – № 9 (99). С.
10. Заявка на инновационный патент. № 2010/0674.1. Способ лечения респираторной аллергии / Туремуратов А.Б.

**Төремұратов Ален Болатұлы**

**ЖРВЖ жиі зардап шегетін аллергиялық аурулары бар науқастардағы аллерген-спецификалық иммунтерапияны оңтайландыру**

медицина ғылымдарының кандидаты

ғылыми дәрежесін алу үшін диссертация

14.00.36-Аллергология және иммунология

**ТҰЖЫРЫМ**

## **Зерттеудің мақсаты:** жиі респираторлы жұқпалары бар поллинозда Бактериялды сұйық интерферонның индукторының (БСИИ) әсерімен аллерген спецификалық иммунотерапия ерекшеліктерін зерттеу.

Жиі жедел респираторлы жұқпалардан асқынған поллинозы бар емделушілердің екі тобы иммуномодулятормен бірге БСИИ қабылдаған. Арнайы ем түрлі әдістермен: стандартты коммерциялық аллергендердің дозасын біртіндеп арттыру арқылы тері астына инъекциялау және отандық таблетка түріндегі Антиполлинмен суббукальді әдіс арқылы жүргізілген. БСИИ бір мезгілде емдеудің басында 1 мл бұлшықет ішіне, күнара, бір курста 5-7 инъекциялау арқылы енгізген. Емдеуді негізгі және қатар жүретін аурулардың ремиссия сатысында күз-қыс-көктем мерзімінде жүргізген. Емдеуден бұрын және одан соң науқастардағы иммунологиялық көрсеткіштерді зерттеген, емдеудің клиникалық тиімділігін бағалау мақсатында сауалнама жүргізілген.

БСИИ инъекциялық әдіспен аллерген-спецификалық иммунотерапия кешеніне енгізу СД4-лимфоциттердің абсолютті санының айқын төмендеуіне, СД3-жасушалардың, СД8 және СД16-лимфоциттердің абсолютті құрамының артуына, сондай-ақ СД25-лимфоциттердің пайыздық және абсолютті құрамының едәуір артуына әкеп соқтырған. Индукцияланған фагоцитоз сенімді күшейген. Шеткергі қанда лимфоциттердің салыстырмалы және абсолютті саны артқан және эозинофилдердің құрамы төмендеген. IgА деңгейі артып, жаппай IgE құрамы төмендеген. ИНФ-γ, ИНФ-α, ИЛ-2 өндірілуі артқан, ФНО-α және ИЛ-4 деңгейі қалыпқа келген. Аллергендерді енгізуге жергілікті және жалпы реакциялар едәуір аз тіркелген, ЖРА және ЖРВЖ жиілігі төмендеген. Емдеудің тиімділігі 93,3%-ға дейін артқан.

Бүтіндей алғанда, жүргізілген зерттеулерден Антиполлинді жергілікті қолдану поллинозбен айқын ауырғанда, жиі, ұзақ респираторлы жұқпаларға бейім қандағы Е класының жалпы иммуноглобулиндері жоғары науқастарда науқастарда жалпы жүйелі иммунитеттің құрылымды-функционалды көрсеткіштеріне көп әсер етпейтіндігін көрсетті. Антиполлинмен суббукальді емдегенде БСИИ қолдану жүйелі иммунды жауапты күшейтеді әрі қосымша СД3-лимфоциттердің абсолютті құрамын қалыпты етеді, СД16-жасушалардың салыстырмалы және абсолютті көрсеткіштері артады, ИЛ-4 өндірілуі бәсеңдейді.

**Turemuratov Alen Bulatovich**

**Optimization of allergen specific immunotherapy in allergic patients suffering from frequent acute respiratory viral infections**

Abstract of thesis for defending medical sciences candidate’s degree.

14.00.36 – allergology and immunology

**SUMMARY**

*Aim of study*: to research peculiarities of allergen specific immunotherapy under the influence of Inductor of interferon bacterial liquid (IIBL) in pollinosis patients with frequent viral respiratory infections.

*Material and methods.* The prerequisites of immune immunomodulator for treatment of complicated forms were promising characteristics of IIBL, possessing double action: it increases formation of own interferon and stimulates virus-induced immunity. The two groups of patients with pollinosis, complicated with frequent acute respiratory infections received specific immunotherapy in combination with IIBL. ASIT was conducted by two different methods: subcutaneuous injections of growing doses of standartizied commercial allergens or subbuccaly with domestically allergen tablets Antipollin. IIBL was introducted intramuscularly 1,0 ml at one time with the beginning of treatment, every other day, 5-7 injections on course. ASIT was conducted at autumn-winter-spring period, during remission of main and concomitant disease. Before and after treatment patients were studied for immunological assays, questionnaires were used to estimate clinical efficacy of treatment.

*Results of the study****.*** The inclusion of IIBL in complex of allergen specific immunotherapy using injection method led to apparent decrease of absolute amount of CD4-lymphocyts, increase of absolute amount of CD3 cells, CD8 and CD16 lymphocytes, as well as considerable increase of relative and absolute amount of CD25 lymphocytes. The induced phagocytosis increased considerably. The relative and absolute number of lymphocytes increased and lowered concentration of eosinophils. The level of IgA increased while the level of total IgE lowered. The production of INF-γ, INF-α, IL-2 rose, the levels of TNF-α and ИЛ-4 normalized. It was observed smaller number of local and system reactions to the injection of allergens, frequency of ARVI decreased. The efficacy of treatment improved till 93,3%.

Our studies demonstrated that local application of Antipollin does not influence significantly on structural and functional rates of system immunity at marked pollinosis in patients with high immunoglobulin E levels, subjected frequent, prolonged respiratory infections. The application of IIBL at subbuccal immunotherapy with Antipollin amplifies system immune response and additionally absolute amount of CD3 lymphocytes getting back to normal level , relative and absolute amount of CD16 increasing, IL-4 level decreasing respectively.

Подписано в печать 30.06.2010 г.

Формат 60х84 1/16. Буиага офсет №1 Печать RISO.

Усл.п.л. 1 Тираж 100 экз. Заказ № 893

Отпечатано в компании Копитек

г. Алматы, ул. Толе би, 65

тел.: 272-47-02, 272-48-61, 272-48-52, 261-46-30

e-mail: print3@copytech.kz