

Безопасность аллерген-специфической иммунотерапии больных поллинозом

ГНЦ РФ Институт иммунологии ФМБА, г. Москва

О.М.Kurbacheva, K.S.Pavlova, A.E.Shulzhenko

Safety of allergen-specific immunotherapy in seasonal allergic rhinoconjunctivitis

Summary

This is a study of safety of allergen-specific immunotherapy (ASIT) with aqueous pollen allergens using accelerated methods.

Retrospective analysis of 438 medical reports of patients with hay fever received ASIT with aqueous pollen allergens by accelerated methods was performed.

Local reactions occurred in 81.12 % of the patients, systemic reactions occurred in 7.83 % of the patients. In total, 3 060 (16.35 %) of local reactions and 48 (0.26 %) of systemic reactions were observed in 18,714 injections; of them, 28 (0.15 %) were moderate and 20 were mild. There were no cases of the acute anaphylaxis.

Conclusion. The risk of undesirable systemic reactions due to the ASIT is extremely low when keeping all the rules. The risk increases if the immunotherapy schedule is accelerated and high-dose regimes are used in highly sensitive subjects.

Резюме

Цель. Исследование безопасности проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов ускоренным методом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 498 историй болезни больных поллинозом, которые получали курсы АСИТ водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов ускоренным методом.

Результаты. Местные реакции отмечали 81,12 % больных, получавших АСИТ, а системные реакции — 7,83 % пациентов. Всего на 18 714 инъекций отмечено 3 060 (16,35 %) местных реакций и 48 (0,26 %) системных реакций, из них 28 (0,15 %) — средней тяжести и 20 (0,11 %) легких реакций. Случаи анафилактического шока не зарегистрированы.

Заключение. Вероятность развития нежелательных системных реакций во время проведения АСИТ при соблюдении всех правил крайне низкая. Риск повышается с быстрым наращиванием дозы аллергена, достигая максимума при введении дозы равной 300–400 PNU, и уменьшается при проведении повторных курсов АСИТ.

Введение

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) имеет принципиальные преимущества перед всеми другими методами терапии аллергии, так как действует не на симптомы заболевания, а видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, вмешивается собственно в патогенез заболевания, и поэтому влияет на все патогенетические звенья аллергической реакции [1–4].

Клиническая эффективность АСИТ, по данным разных авторов, достигает 70–90 % и выражается в торможении внешних проявлений заболевания в период естественного воздействия аллергена и при уменьшении потребности в лекарствах. Проведение АСИТ приводит к улучшению качества жизни пациента, снижению затрат на медикаменты и медицинские услуги, предупреждает переход легких форм заболевания в более тяжелые, а также препятствует расширению спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента [2, 5]. Положительный эффект от АСИТ сохраняется в течение длительного периода (нескольких лет) [4].

В ходе проведения АСИТ в ответ на введение аллергена могут возникнуть нежелательные побочные

эффекты в виде местных или системных реакций. К местным реакциям относят те, которые возникают в месте введения аллергена и характеризуются местной гиперемией, иногда чувством зуда в области инъекции, признаками отека ткани [2].

Системные реакции — это реакции, возникающие вне области введения аллергена. Если эти реакции возникают, то они появляются в течение нескольких минут после инъекции аллергена и в редких случаях — спустя 30 мин. Обоснованным является подразделение системных реакций на те, которые не угрожают жизни пациента, и угрожающие (анафилактический шок, отек жизненно-важных органов — отек гортани, выраженный бронхоспазм). К системным могут быть отнесены такие реакции, как головная боль, боли в суставах, ощущение дискомфорта, появление которых связано с инъекциями аллергенов. К умеренным признакам системных реакций относят легкие проявления ринита или бронхиальной астмы (пиковая скорость выдоха не ниже 60 % от должной величины или от индивидуального показателя в период стойкой ремиссии), хорошо контролируемые соответствующими лекарственными пре-

паратами (антагонистами H_1 -рецепторов или ингибаторными агонистами β_2 -адренорецепторов). Реакциям с более выраженной степенью проявления соответствуют крапивница, отек Квинке, нарушение бронхиальной проходимости (показатели пиковой скорости выдоха ниже 60 % от должной величины или от индивидуального показателя в период стойкой ремиссии), контролируемые соответствующим лечением. Угрожающие жизни реакции требуют проведения интенсивной терапии и стационарного наблюдения в течение 1 сут. При возникновении системных реакций обязательным является пересмотр программы АСИТ для данного пациента [2].

По сравнению с многомиллионным числом инъекций аллергенов, осуществляемых ежегодно во всем мире, частота возникновения системных реакций является низкой. Так, по данным *L. Businco et al.* [6], на 12 286 инъекций (1 056 больных, получавших АСИТ) отмечено всего 10 (0,07 %) системных реакций, из них 1 (0,01 %) анафилактическая реакция.

В Саратовском аллергологическом центре частота анафилактического шока за 30-летний период работы составила 0,0007 % (общее число проведенных инъекций 438 030, из них на 146 010 инъекций — зарегистрирована одна анафилактическая реакция) [7].

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ 498 историй болезни больных поллинозом, наблюдавшихся в отделении аллергологии и иммунотерапии клиники ГНЦ Института иммунологии за 2000–2004 гг., которым проводилась АСИТ водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов производства Ставропольского НПО "Аллерген" ускоренным методом. Ускоренный метод АСИТ разработан *Ю.А. Порошиной и соавт.* в 1988 г. для проведения в аллергологическом стационаре [8]. Смесь аллергенов для инъекций готовят с учетом индивидуальной чувствительности. Начальная доза аллергена — 10^{-6} 0,2 мл, что соответствует 0,002 PNU (единиц белкового азота), конечная доза аллергена — 10^{-1} 1,0 мл, что соответствует 1 000 PNU. Больные получают инъекции аллергенов 2–3 раза в день с интервалом в 2 часа (см. табл. 1). С учетом индивидуальной переносимости лечения кратность инъекций может быть сокращена до 1 в день или 1 через день (по усмотрению лечащего врача). Суммарная курсовая доза аллергена составляет 5 955,55 PNU.

Под нашим наблюдением находилось 498 больных. Из них 157 человек имели пыльцевую бронхиальную астму, 288 — изолированный риноконъюнктивит, 22 пациента отмечали в сезон симптомы аллергической крапивницы, а 31 — атопического дерматита. Сенсибилизацию к аллергенам из пыльцы деревьев имели 261 человек, 233 — к аллергенам из пыльцы злаковых трав, 144 — к аллергенам из пыльцы сорных трав. АСИТ проводилась 142 паци-

ентам одновременно двумя, а 3 пациентам — тремя группами пыльцевых аллергенов.

Результаты и обсуждение

Местные реакции отмечали 81,12 % больных, получавших АСИТ, а системные реакции — 7,83 % пациентов. Всего на 18 714 инъекций отмечено 3 060 (16,35 %) местных реакций (зуд, гиперемия, локальный отек в месте инъекции аллергена) и 48 (0,26 %) системных реакций, из них 28 (0,15 %) — средней тяжести (крапивница, затруднение дыхания или кашель, снижение артериального давления (АД) до 90 / 60 мм рт. ст. или повышение до 140 / 100 мм рт. ст., схваткообразные боли внизу живота) и 20 (0,11 %) легких реакций (заложенность носа, чихание, ринорея, слезотечение, зуд и / или отек век). Случаи анафилактического шока не зарегистрированы.

Частота развития побочных реакций зависела от степени сенсибилизации пациента и от клинических

Таблица 1
Примерная схема ускоренной АСИТ
водно-солевыми экстрактами аллергенов
(по Ю.А. Порошиной и соавт., 1988 г.)

День лечения	№ инъекции	Разведение	Доза (мл) аллергена	PNU в дозе
1	1		0,2	0,002
	2	1 : 1 000 000	0,4	0,004
	3		0,8	0,008
2	4		0,2	0,02
	5	1 : 100 000	0,4	0,04
	6		0,8	0,08
3	7		0,2	0,2
	8	1 : 10 000	0,4	0,4
	9		0,8	0,8
4	10		0,2	2
	11	1 : 1 000	0,4	4
	12		0,8	8
5	13		0,2	20
	14	1 : 100	0,3	30
	15		0,4	40
6	16		0,5	50
	17	1 : 100	0,6	60
	18		0,7	70
7	19	1 : 100	0,8	80
	20		0,9	90
	21	1 : 10	0,1	100
8	22		0,2	200
	23	1 : 10	0,3	300
	24		0,4	400
9	25		0,5	500
	26	1 : 10	0,6	600
	27		0,7	700
10	28		0,8	800
	29	1 : 10	0,9	900
	30		1,0	1 000

Таблица 2

Частота развития побочных реакций во время проведения АСИТ у больных поллинозом с различными клиническими проявлениями

Пациенты	Всего	Местные реакции	Системные реакции
С бронхиальной астмой	157 человек	131 человек (83,44 %)	12 человек (7,64 %)
	6 267 инъекций	1 187 инъекций (18,94 %)	15 инъекций (0,24 %)
С риноконъюнктивитом	288 человек	230 человек (79,86 %)	24 человека (8,33 %)
	10 551 инъекция	1 523 инъекции (14,43 %)	29 инъекций (0,27 %)
С аллергической крапивницей	22 человека	21 человек (95,45 %)	0 человек (0 %)
	808 инъекций	186 инъекций (23,02 %)	0 инъекций (0 %)
С атопическим дерматитом	31 человек	22 человека (70,97 %)	3 человека (9,68 %)
	1 088 инъекций	164 инъекции (15,07 %)	4 инъекции (0,37 %)
Вся группа	498 человек	404 человека (81,12 %)	39 человек (7,83 %)
	18 714 инъекций	3 060 инъекций (16,35 %)	48 инъекций (0,26 %)

форм поллиноза. Так, развитие местных реакций было более характерно для пациентов с аллергической крапивницей и пылевой бронхиальной астмой (см. табл. 2).

Частота развития местных реакций не зависела от вида вводимого аллергена и была одинакова для пациентов, получавших АСИТ аллергенами пыльцы деревьев, злаков или сорных трав.

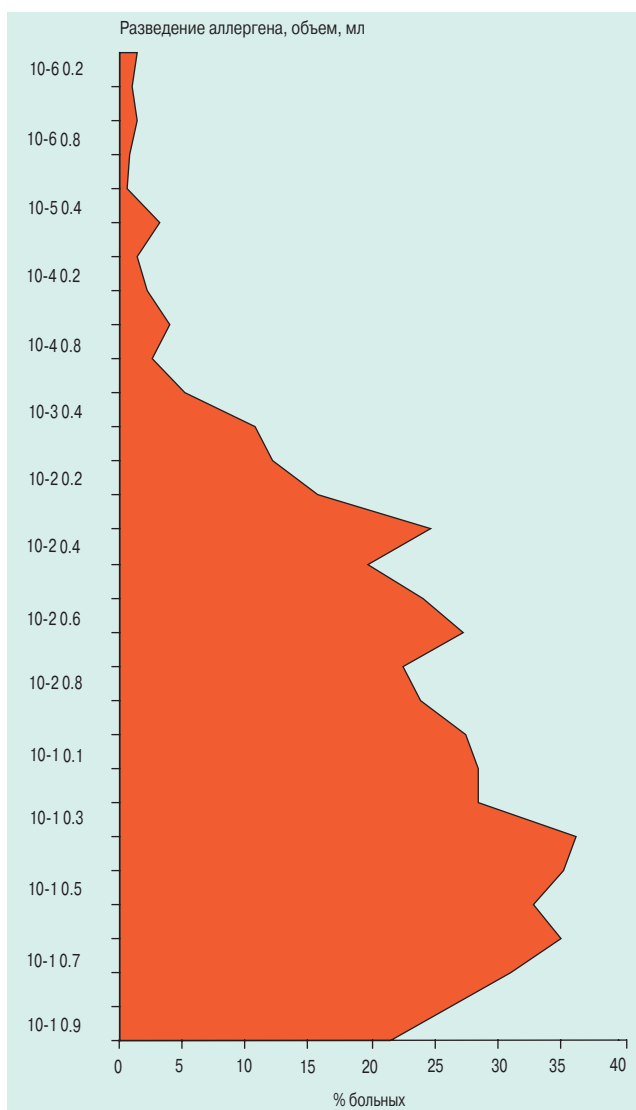


Рис. 1. Частота развития местных реакций во время проведения АСИТ пыльцевыми аллергенами ускоренным методом в зависимости от дозы вводимого аллергена

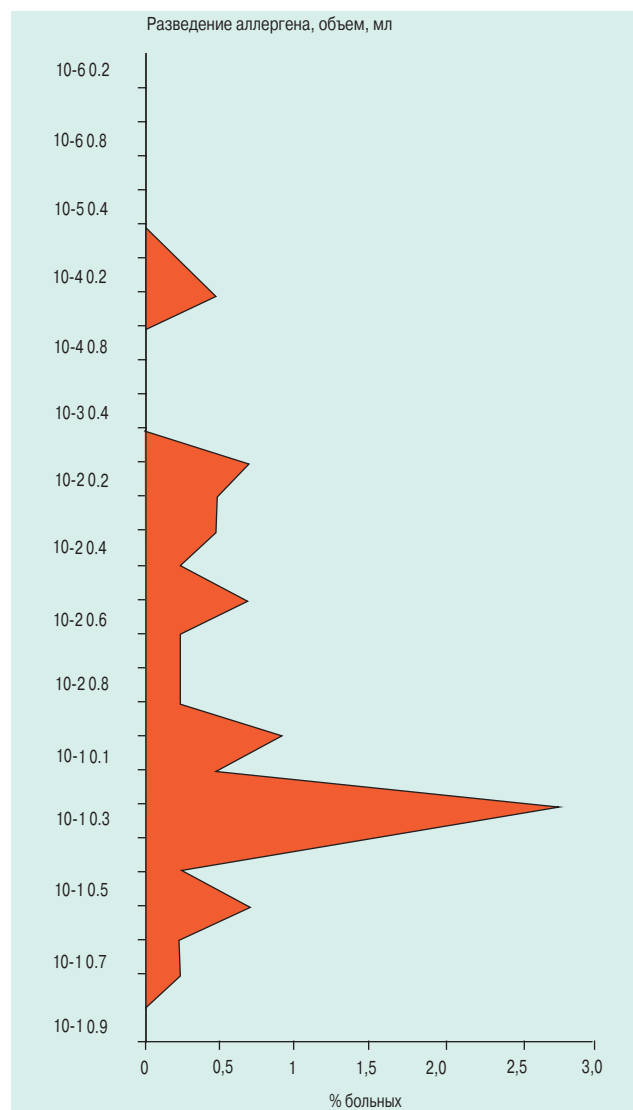


Рис. 2. Частота развития системных реакций во время проведения АСИТ пыльцевыми аллергенами ускоренным методом

Из 39 человек, у которых наблюдались системные реакции, 15 человек получали АСИТ аллергенами пыльцы злаковых, 6 человек — аллергенами пыльцы сорных, 10 человек одновременно аллергенами пыльцы злаковых и сорных трав, 4 — аллергенами пыльцы деревьев, 3 одновременно аллергенами пыльцы деревьев и злаков, и 1 человек одновременно получал АСИТ тремя группами аллергенов (пыльцы деревьев, злаков и сорных трав). Наиболее часто системные реакции отмечались при проведении АСИТ аллергенами пыльцы злаков (11,16 % пациентов от всех, получавших лечение аллергенами из пыльцы злаков) и сорных трав (11,81 % пациентов от всех, получавших лечение аллергенами из пыльцы сорных), по сравнению с проведением АСИТ аллергенами из пыльцы деревьев, при котором системные реакции отмечались лишь в 3,06 % случаев.

Вероятность развития побочных реакций повышается с увеличением дозы вводимого аллергена. Так, на начальных дозах аллергена, равных 0,002–4 PNU (разведение аллергена 10^{-6} 0,2– 10^{-3} 0,4 мл), вероятность развития местных реакций крайне мала, но повышается с быстрым наращиванием дозы, достигая максимума в интервале от 200 (10^{-1} 0,2 мл) до 1 000 PNU (10^{-1} 1,0 мл) (см. рис. 1).

Вероятность развития системных реакций на начальных дозах аллергена также крайне низка и при ускоренной схеме введения аллергена достигает максимума при введении дозы, равной 300–400 PNU, что соответствует разведению аллергена 10^{-1} 0,3–0,4 мл (см. рис. 2).

При проведении повторных курсов АСИТ вероятность развития системных реакций уменьшается. Так, при проведении 1-го курса АСИТ системные реакции возникали в 9,76 % случаев, а при проведении 3-го курса — в 2,91 % случаев (см. табл. 3).

Существенной разницы между частотой развития местных реакций при повторном проведении АСИТ не выявлено (см. табл. 3), но можно отметить, что выраженность и продолжительность этих реакций была меньше, чем при проведении 1-го курса АСИТ. Возможно, это связано с тем, что местные реакции в большинстве своем неспецифичны и обусловлены качеством аллергена или балластными веществами.

У 3 пациентов, у которых наблюдались системные реакции, аналогичные реакции отмечались через год при проведении повторного курса АСИТ на тех же или более высоких дозах аллергена.

К провоцирующим факторам для развития системных реакций можно отнести несоблюдение пациентами гипоаллергенной диеты во время проведения АСИТ и употребление в пищу продуктов, дающих перекрестные аллергические реакции. Возможно, что высокий процент системных реакций во время проведения АСИТ аллергенами пыльцы злаковых и сорных трав связан с трудностью исключения из рациона пищевых злаков или растительного масла. Пациентам с выраженной пищевой непереносимостью на время проведения АСИТ можно назначать препараты кромоглициевой кислоты перорально, как это рекомендуется при пищевой аллергии [9]. Рекомендуется предварительно проводить обследование органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и коррекцию выявленных нарушений до начала курса АСИТ.

Наличие и выраженность местных реакций не служит предвестником развития системных реакций. Местных реакций не отмечали 10 пациентов из 39, у которых во время проведения АСИТ возникали системные реакции. Однако появление выраженных и длительно сохраняющихся местных реакций является поводом для пересмотра индивидуального графика проведения АСИТ.

Прием антигистаминных препаратов во время проведения АСИТ существенно снижает вероятность развития и меняет степень выраженности местных реакций [5, 10], но не может полностью предотвратить развитие системных реакций. Так, в 91,67 % наших пациентов, отметивших системные реакции, АСИТ проводилась на фоне приема антигистаминных препаратов, из них в 25 % случаев начало развития системных реакций было отсроченным (через 1,5–3 часа после введения аллергена).

Надо отметить, что в 7,69 % случаев не было выявлено никаких провоцирующих факторов для развития системных реакций. Поскольку АСИТ проводилась в специализированном стационаре специально обученным персоналом, то такие основные причины развития системных реакций, как нарушение протокола проведения АСИТ, введение очередной лечебной дозы аллергена на фоне обострения заболевания (в том числе, не только аллергического) и одновременное использование пациентами β -блокаторов, были полностью исключены.

Из 39 больных, у которых наблюдались системные реакции, 29 пациентам АСИТ была продолжена

Таблица 3
Частота развития побочных реакций при проведении повторных курсов АСИТ больным поллинозом

Пациенты	Всего	Местные реакции	Системные реакции
1-й курс АСИТ	297 человек 8 862 инъекции	237 человек (79,80 %) 1 449 инъекций (16,35 %)	29 человек (9,76 %) 34 инъекции (0,38 %)
2-й курс АСИТ	156 человек 4 774 инъекции	118 человек (75,64 %) 796 инъекций (16,67 %)	7 человек (4,49 %) 9 инъекций (0,19 %)
3-й курс АСИТ	103 человека 3 099 инъекций	77 человек (74,76 %) 468 инъекций (15,10 %)	3 человека (2,91 %) 5 инъекций (0,16 %)

по индивидуальному графику, и только у 4 пациентов отмечались повторные системные реакции.

Все побочные реакции были быстро купированы назначением антигистаминных препаратов, а при необходимости, введением глюкокортикостероидов, бронхолитиков и адреналина. Никаких отсроченных эффектов, отразившихся на состоянии здоровья пациента и работе внутренних органов, зарегистрировано не было.

Подводя итоги, можно отметить, что вероятность развития нежелательных системных реакций во время проведения АСИТ при соблюдении всех правил крайне низкая. Риск повышается с быстрым наращиванием дозы аллергена, достигая максимума при введении дозы равной 300–400 PNU, и уменьшается при проведении повторных курсов АСИТ. Однако, учитывая даже столь низкий процент системных реакций, необходимо тщательно взвешивать показания и противопоказания для проведения АСИТ в каждом конкретном случае. Обязательным правилом для проведения АСИТ является то, что она должна выполняться только обученными специалистами (врачами аллергологами), имеющими опыт проведения этого лечения в условиях аллергологического кабинета или стационара. Немаловажным фактором для успешного проведения АСИТ является согласие пациента и полное его понимание важности этого лечения, возможного риска развития побочных реакций и необходимости проведения мероприятий по профилактике осложнений.

Литература

1. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт; 1998.
2. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний: (Пособие для врачей). М.; 2002.
3. Akdis M., Schmidt-Weber C., Jutel M. *et al.* Mechanisms of allergen immunotherapy. *Allergy Clin. Immunol. Int.* 2004; 16 (2): 65–69.
4. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (suppl. 44): 1–42.
5. Divanovic A., Melac N., Herman D. Cetirizine (20 mg/lj) versus placebo dans la prevention des reaction secondaires de la desensibilisation accelere aux vensius d'hymenopteres. *Rev. Franc. Allergol. Immunol. Clin.* 1997; 37 (6): 741–745.
6. Businco L., Zannino L., Cantani A. *et al.* Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1995; 6: 44–47.
7. Астафьева Н.Г. Роль мотивации пациента в проведении специфической вакцинации аллергии. *Пульмонология* 2004; 1: 99–104.
8. Порошина Ю.А., Полсачева О.В., Передкова Е.В. Ускоренный метод специфической иммунотерапии поллинозов: (Метод. рекомендации). М.; 1988.
9. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. М.: Медицина; 1991.
10. Reimers A., Hari Y., Muller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000; 55: 484–488.

Поступила 08.07.05
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616-056.3-085.37