

была выявлена клещевая сенсибилизация. После проведения СИТ отмечалось заметное улучшение клинического состояния, что коррелировало с динамикой иммунологических показателей (см. рис.2).

Анализируя эти результаты, можно полагать, что клещи бытовой пыли являются одними из основных среди аэроаллергенов, с которыми встречается ребенок после рождения. Особенно это важно учитывать во всех случаях бытовой сенсибилизации, выявляемой, как правило, с помощью кожного тестирования аллергеном домашней пыли. Следует помнить, что аллерген домашней пыли является миксталлергеном и нередко аллергия к домашней пыли обусловлена преимущественно клещевой сенсибилизацией. Больных с выявленной аллергией к домашней пыли с целью уточнения диагностики и назначения адекватной СИТ необходимо обследовать на наличие клещевой сенсибилизации как при кожном тестировании, так и при определении IgE-антител.

Существенным дополнением к комплексному обследованию таких больных является также акарологический анализ домашней пыли из квартир обследуемых.

Таким образом, полученные нами клинические и иммунологические данные свидетельствуют, что СИТ аллергенами из клещей рода *Dermatophagoides* является эффективным патогенетическим методом лечения аллергических заболеваний респираторного тракта, обусловленных клещевой сенсибилизацией, у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Частная аллергология.— М.: Медицина, 1976.
2. Канчури А.Х. и др. Аллергия к клещам.— Вильнюс: Моксклас, 1988.
3. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей.— М.: Медицина, 1985.
4. Балаболкин И.И. и др. // Актуальные проблемы пульмонологии детского возраста.— Томск, 1990.— С.127—128.
5. Федосеев Г.Б. // Пульмонология.— 1993.— № 2.— С.73—80.
6. Djurup R. // Allergy.— 1985.— Vol.40, № 7.— P.469—486.
7. Garsia B.E., Sanz M.L., Wong E. et al. // Allerg. Immunopathol.—1988.— Vol.16, № 6.— P.379—384.
8. Geha R.S. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1984.— Vol.74, № 2.— P.109—120.
9. Gwynn C.M. // Monogr. Allergy.— 1986.— Vol.19.— P.210—212.
10. Wantke F., Demmer C.C. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1993.— Vol.92, № 3.— P.393.

Поступила 07.06.94.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616-022.854-056.43-085.37

*Р.М.Хаитов, О.В.Полсачева, Ю.А.Порошина, К.Р.Бокелавадзе,
А.В.Некрасов, И.С.Гущин, Н.Г.Пучкова, В.И.Шустова*

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПОЛЛИНОЗОВ НОВЫМ ОТЕЧЕСТВЕННЫМ КОНЬЮГИРОВАННЫМ АЛЛЕРГЕНОМ

Институт иммунологии МЗ РФ, Москва

THE SPECIFIC IMMUNOTHERAPY OF POLLINOSIS WITH A NEW RUSSIAN CONJUGATED ALLERGEN

R.M.Khaitov, O.V.Polsacheva, Yu.A.Poroshina, K.R.Bokelavadze, A.V.Nekrasov, I.S.Gushchin, N.G.Puchkova, V.I.Shustova

Summary

A comparative clinical and immunological study of specific immunotherapy with three allergens in comparison with placebo was performed in 60 patients with pollinosis sensitized to timothy grass (*Phleum pratense*) pollen. These allergens were: the commercial timothy pollen allergen, the purified timothy pollen allergen (PTPA), and purified timothy pollen allergen conjugated with polyoxidonium (PTPA-PO). The specific immunotherapy with PTPA-PO demonstrated the higher clinical efficacy, the lack of systemic reactions, the significant decrease of skin and nasal sensitivity to specific allergen and histamine, and increased specific IgG antibodies production.

Резюме

На 60 больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце тимopheевки было проведено сравнительное клинико-иммунологическое и аллергологическое исследование специфической иммунотерапии (СИТ) тремя аллергенами в сравнении с плацебо: КА из пыльцы тимopheевки, ОАЛ из пыльцы тимopheевки, ОАЛ-ПО из пыльцы тимopheевки. При СИТ ОАЛ-ПО из пыльцы тимopheевки показана более высокая клиническая эффективность, отсутствие системных реакций, значительное снижение кожной и назальной чувствительности к специфическому аллергену и гистамину, более высокая выработка аллерген-специфических IgG-антител.

Специфическая иммунотерапия (СИТ) является наиболее испытанным и эффективным методом лечения поллинозов. За рубежом он применяется с 1911 года, в нашей стране — с 1961 года [6]. До настоящего времени для СИТ в нашей стране используют водно-солевые и химически модифицированные аллергены (аллергоиды). Недостаточная эффективность этих препаратов и частота побочных реакций обосновывают поиски новых методов СИТ путем создания их пролонгированных форм, снижения аллергенных и усиления иммуногенных свойств.

В последние годы был предложен и обоснован новый принцип создания искусственных антигенов путем присоединения белкового антигена к синтетическому полиэлектролиту, обладающему способностью к многоточечному кооперативному взаимодействию с белками клеточной поверхности лимфоцитов [2]. Это позволило получить сильный иммунный ответ на антигенную часть комплекса вне зависимости от генотипа иммунизированной особи [3]. Было также показано, что связывание овальбумина с полиэлектролитом не приводило к изменению его антигенности и аллергенности, но усиливало его иммуногенные свойства [4]. Дальнейшее исследование комплекса овальбумина с полиэлектролитом на модели экспериментальной гипосенсибилизации животных показало способность комплекса тормозить как первичный, так и вторичный IgE ответ к аллергену, то есть вызывать состояние толерантности [1]. Эти данные послужили предпосылкой для развития совершенно нового направления в современной аллергологии: модификация аллергенов с помощью синтетического полимера с контролируемой структурой и свойствами и использование их для СИТ поллинозов.

В Институте иммунологии МЗ РФ получен новый очищенный аллерген (ОАЛ) из пыльцы тимopheевки — самой частой причины поллинозов в средней полосе России. Этот аллерген был конъюгирован с синтетическим высокомолекулярным носителем — иммуностимулятором полиоксидонием (ПО).

Были определены оптимальные соотношения (ОАЛ) и (ПО) — 1:100 и показано, что все белковые фракции пыльцы тимopheевки связываются с ПО равнозначно. Было также показано, что аллергенная активность конъюгированного ОАЛ (ОАЛ-ПО) в 2—3 раза меньше коммерческой формы (по титрам кожных и назальных провокационных тестов).

ПО получали методом химического синтеза в контролируемых условиях. Идентификацию соединения проводили методом инфракрасной спектроскопии, ЯМР (ядерный магнитный резонанс)-спектроскопии, высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией малоуглового лазерного светорассеяния, рефрактометрии.

ОАЛ из пыльцы тимopheевки получали выделением белковой фракции из экстракта пыльцы тимopheевки луговой с помощью сульфата аммония, диализом ее и лиофильной сушкой [7]. 1 мг сухого препарата содержал 0,96 мг белка.

Конъюгат ОАЛ с ПО получали карбодиимидным методом с использованием водорастворимого мето-

толуолсульфоната 1-циклогексил-(2-морфолиноэтил)-карбодиимида. Конъюгат выделяли и анализировали методом хроматографии, УФ-спектроскопии и флюоресценции [8].

Исследование проводили у 60 (32 женщины и 28 мужчин в возрасте 16—45 лет) больных поллинозом с сенсibilизацией к пыльце злаковых трав, ранее СИТ не получавших. У 30 больных поллинозом диагностировали atopическую пыльцевую бронхиальную астму легкой и средней степени тяжести. Специфическую диагностику проводили прик-тестами с коммерческими пыльцевыми аллергенами.

Больные были разделены на четыре сопоставимые группы по 15 человек в каждой.

1-й группе провели один курс СИТ коммерческим аллергеном (КА) из пыльцы тимopheевки ускоренным методом [5]. Общая доза аллергена — 5696 PNU.

2-й группе провели один курс СИТ ОАЛ из пыльцы тимopheевки ускоренным методом [5]. Общая доза аллергена — 5696 PNU.

3-й группе провели один курс СИТ ОАЛ из пыльцы тимopheевки, конъюгированным с ПО (ОАЛ-ПО). Лечение проводили по специально разработанной схеме (табл.1). Общая доза аллергена — 5865 PNU, ПО — 5,865 мг.

4-й (контрольной) группе провели курс *placebo* — инъекции ПО делали подкожно в нижнюю латеральную часть плеча ежедневно в дозах 5; 10; 50; 100; 500; 1000; 1500; 1500 мкг. Общая доза ПО — 5,165 мг.

Всем больным до и через 2 недели после СИТ проводили алергометрическое прик- и назальное титрование десятикратными и двукратными разведениями ОАЛ из пыльцы тимopheевки и гистамина, определяли уровень блокирующих алергенспецифических IgG-антител методом ИФА.

Клинический эффект СИТ оценивали по четырехбалльной системе в период пыления злаковых трав [6].

Т а б л и ц а 1

Примерная схема специфической иммунотерапии очищенным аллергеном из пыльцы тимopheевки, конъюгированным с полиоксидонием

День инъекции	№ инъекции	Разведение аллергена	Доза аллергена, мл	Доза аллергена, PNU
1	1	10-3	0,6	6
4	2	10-3	0,9	9
7	3	10-2	0,6	60
10	4	10-2	0,9	90
13	5	10-1	0,2	200
16	6	10-1	0,5	500
19	7	10-1	1,0	1000
22	8	10-1	1,0	1000
25	9	10-1	1,0	1000
28	10	10-1	1,5	1500
31	11	10-1	1,5	1500

П р и м е ч а н и е. Общая доза введенного аллергена составила 5865 PNU, полиоксидония — 5,865 мг.

Таблица 2

Изменение прик- и назальных титров ОАЛ из пыльцы тимopheевки при различных методах СИТ

Метод СИТ	Прик-титр (-lg)		Назальный титр (-lg)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СИТ КА	5,5±1,4	3,2±0,8	4,9±1,2	3,4±0,7*
СИТ ОАЛ	5,8±1,3	3,3±0,9	4,8±1,1	3,6±0,8*
СИТ ОАЛ-ПО	5,7±1,2	1,0±0*	5,0±1,2	1,0±0*
placebo (ПО)	5,4±1,4	5,5±1,2	5,2±1,0	5,0±1,4

Примечание. Звездочка — разница показателей до и после СИТ статистически достоверна ($p < 0,05$).

Переносимость больными ОАЛ-ПО из пыльцы тимopheевки была лучше, чем коммерческой формы. Так, у больных 1-й группы, получавших СИТ КА, местные реакции и эозинофилия периферической крови (в среднем 9,5%) отмечены на дозу аллергена 20 PNU (10^{-2} 0,2 мл), у 1 больного отмечена системная реакция на эту же дозу аллергена. У больных 2-й группы, получавших СИТ ОАЛ, местные реакции и эозинофилия периферической крови (в среднем 8,7%) отмечены уже на дозу аллергена 2 PNU (10^{-4} 0,2 мл), у 2 больных отмечена системная реакция на эту же дозу аллергена. У 11 из 15 больных 3-й группы, получавших СИТ ОАЛ-ПО, местные реакции отмечены только на дозу аллергена 500 PNU (10^{-1} 0,5 мл). Ни у одного больного 3-й группы не отмечено системной реакции и эозинофилии периферической крови.

При анализе клинической эффективности СИТ разными аллергенами было отмечено, что отличный и хороший эффект от СИТ ОАЛ-ПО из пыльцы тимopheевки был значительно выше, чем при СИТ КА и ОАЛ из пыльцы тимopheевки, соответственно, 87%, 53% и 50%.

Таблица 3

Изменение прик- и назальных титров гистамина при различных методах СИТ

Метод СИТ	Прик-титр (-lg)		Назальный титр (-lg)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СИТ КА	5,4±1,8	3,8±1,2	3,9±1,1	2,3±0,9*
СИТ ОАЛ	5,3±1,3	3,2±1,1	4,0±1,1	2,4±0,6*
СИТ ОАЛ-ПО	6,0±1,3	2,0±0,3*	3,4±0,8	1,5±0,3*
placebo (ПО)	6,2±1,2	6,0±1,4	4,0±1,3	3,7±1,3

Примечание. Звездочка — разница показателей до и после СИТ статистически достоверна ($p < 0,05$).

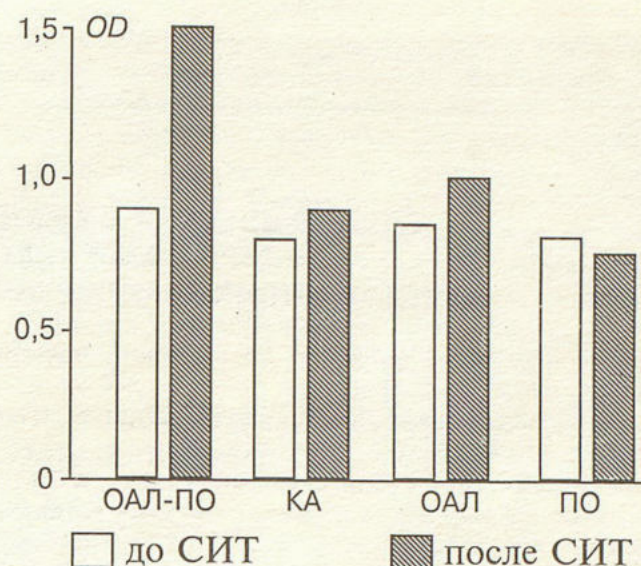


Рис.1. Изменение аллергенспецифических IgG-антител при СИТ ОАЛ-ПО, КА, ОАЛ и полиоксидонием.

Представленные данные по переносимости и эффективности СИТ разными аллергенами подтверждались объективными исследованиями кожной и назальной чувствительности к специфическому аллергену из пыльцы тимopheевки (табл.2) и гистамину (табл.3). Как видно из таблиц 2 и 3 прик- и назальный титр ОАЛ и гистамина при СИТ ОАЛ-ПО снижались значительно, чем при СИТ другими методами.

Уровень аллергенспецифических IgG-антител к пыльце тимopheевки был выше при ОАЛ-ПО (рисунок).

Таким образом, нами показано преимущество ОАЛ-ПО из пыльцы тимopheевки в сравнении с КА и ОАЛ из пыльцы тимopheевки при поллинозах: более высокая клиническая эффективность, отсутствие системных реакций, значительное снижение кожной и назальной чувствительности к специфическому аллергену и гистамину, более высокая выработка специфических IgG-антител.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабахин А.А., Хаитов Р.М., Петров Р.В. // Биотехнология.— 1992.— № 6.— С.24—29.
2. Петров Р.В. и др. // Иммунология.— 1986.— № 1.— С.5—24.
3. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Искусственные антигены и вакцины.— М., 1988.
4. Попов А.А., Мустафаев М.И. и др. // Иммунология.— 1990.— № 1.— С.18—24.
5. Порошина Ю.А., Полсачева О.В. Ускоренный метод специфической иммунотерапии поллинозов: Метод. рекомендации.— М., 1988.
6. Порошина Ю.А., Рыбчинская Л.М., Червинская Т.А. // Тер. арх.— 1981.— № 1.— С.94—97.
7. Шустова В.И. // Аллергены пыльцы тимopheевки.— М., 1983.— С.15.
8. Petrov R.V., Khaitov R.M., Nekrasov A.V. // Vaccine.— 1985.— Vol.3.— P.392—400.

Поступила 07.06.94.