

Д.С.Нугманова

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ России, Москва

Специфическая иммунотерапия (СИТ) бронхиальной астмы обсуждается многие годы. Мнения о ее целесообразности довольно противоречивы, хотя убедительно показана важная роль ингаляционных аллергенов в патогенезе заболевания. Казалось бы, с определением астмы как хронического эозинофильного воспалительного процесса в бронхах [6] вопросы СИТ теряют свою актуальность, а на первое место в лечении выходят противовоспалительные средства: местные и системные кортикостероиды, недокромил и хромогликат натрия и, в определенной степени, новые генерации антигистаминных. Однако достигнутый в последние годы прогресс в производстве новых модифицированных, сорбированных и более безопасных лечебных аллергенов, в разработке схем и длительности их введения, а также в конструировании принципиально новых форм позволяет СИТ сохранить свои позиции. Следует отметить одно преимущество гипосенсибилизации, отсутствующее у всех фармацевтических средств, — длительный, от года до нескольких лет, эффект [12]. Механизмы действия данного метода лечения, применяющегося более 80 лет, до сих пор не ясны.

Доминирующей теорией долгие годы была теория блокирующих антител (АТ), которая получила широкое распространение и подтверждение. Было обнаружено, что во время СИТ количество специфических IgG АТ, относящихся к 1-му и 4-му подклассам, увеличивалось в 100—1000 раз [20]. Находили, что преимущественный подъем IgG4 АТ опосредует эффект длительной иммунизации аллергенами [7]. Показано, что более высокие дозы вводимых аллергенов вызвали более высокую выработку IgG одновременно с более значительным облегчением симптомов болезни [35].

Вместе с тем, довольно многочисленные группы ученых не могли выявить четкую корреляцию между уровнем специфических IgG, снижением IgE и клинической эффективностью СИТ [24,29]. В результате специфического лечения уровень IgG1 и IgG4 подклассов значительно повышался как у больных с положительным эффектом лечения, так и у больных, у которых положительный эффект не получен [37]. При изучении IgG-ответа во время СИТ "грибковой" БА было выявлено, что клиническая эффективность находилась в обратной зависимости от уровня АТ: у больных с наиболее высокими титрами IgG наблюдался отрицательный клинический ответ в виде обострения астмы [50].

По-видимому IgG образующиеся в процессе иммунотерапии, не просто относятся к каким-либо подклассам или специфичны к аллергенам, а имеют антиидиотипическую направленность. Известно, что в сохранении иммунологического гомеостаза важную роль играет система идиотип-антиидиотип. При аллергических заболеваниях активно изучаются антиидиотипические аутоантитела против IgE (a-IgE). Показано, что эти АТ относятся к классу G и могут оказывать как анафилактическое, подобно аллергену связывая две молекулы IgE и запуская выделение гистамина и других медиаторов, так и блокирующее аллергические реакции действие [68]. Исследования a-IgE при иммунотерапии только начинают [40,46] и предстоит выяснить анафилактический или, наоборот, неанафилактический характер IgG a-IgE.

Нельзя не отметить тот факт, что наличие аутоантител к IgE делает их недоступными для определения в сыворотке, поскольку существуют a-IgE в комплексах с IgE [68]. Подобное сокрытие, по-видимому, может объяснить низкий или нормальный уровень IgE у части явно атопических больных, а также ведет к неоправданному во многих случаях тяжелой БА определению ее как *intrinsic*, а в нашей стране — как инфекционно-аллергическая.

Иммунотерапия аллергенами вызывает довольно стойкое угнетение синтеза реактинов. После курса обычно наблюдается снижение ожидаемого пика сезонного подъема специфического и общего IgE, а в последующие сезоны этот пик постепенно еще более снижается [17]. Наблюдение может объяснить длительный клинический эффект лечения через 2 и более года после завершения. С другой стороны, первое облегчение симптомов наблюдается уже в первые 4—6

месяцев от начала курса лечения, когда уровень сывороточного IgE повышается [30]. Также нет четкой корреляции между снижением сезонных пиков и уменьшением клинической симптоматики [71]. Следовательно, можно предположить, что только повреждение синтеза реактинов антител недостаточно. Вместе с тем, после СИТ IgE АТ, возможно, частично теряют свой аффинитет к Fc-рецепторам на клетках-эффекторах и не могут выполнять патологические функции. Так, при грибковой БА в первые 6 месяцев инъекций экстрактов Кладоспориум уровень циркулирующих аллергенспецифических IgE значительно повышался, количество их на базофилах не увеличивалось, тогда как сезонный подъем специфических IgE у больных до лечения и леченных плацебо сопровождался трехкратным повышением числа связанных с клетками молекул реактинов и числа самих клеток, несущих IgE [49,50]. Эти же исследователи у больных с высоким уровнем специфических IgE, определяемых RAST, наблюдали плохой эффект СИТ.

Иммунотерапия приводит к десенсибилизации тучных клеток слизистой носа и бронхов, что ведет к снижению их чувствительности к аллергену [17,30]. Выделение медиаторов и, в частности, гистамина может отражать функцию эффекторных клеток. После длительной (3—5 лет) СИТ у больных поллинозом выделение гистамина, эстеразы и простагландина D2 снижалось в 5—10 раз по сравнению с контрольной нелеченной группой [18]. Malling et al. (1988) считают, что уменьшение выделения гистамина в сезон роста грибов у больных астмой после специфического лечения является единственным IgE-опосредованным параметром, связанным с эффективностью иммунотерапии.

Предполагается, что СИТ оказывает противовоспалительное действие при аллергии. Два теста *in vivo* отражают состояние воспаления в дыхательных путях. Это — поздняя астматическая (бронхоспастическая) реакция (ПАР) и неспецифическая гиперреактивность бронхов (НГРБ). В ряде работ убедительно показано, что иммунотерапия значительно снижает тяжесть и частоту поздней астматической реакции [73,75]. При сезонной астме к пыльце березы во время цветения у больных, не прошедших СИТ, наблюдалось повышение уровня эозинофильного катионного белка (ЭКБ) и сывороточной эозинофильной хемотаксической активности (ЭХА), тогда как у прошедших курс такого подъема не наблюдалось. У аналогичных больных без специфического лечения в сезон значительно повышалась НГРБ, после лечения — достоверно снижалась. В контрольной группе в сезон значительно повышалось содержание эозинофилов, ЭКБ и ЭХА в бронхоальвеолярной жидкости, в опытной группе это повышение было достоверно ниже. Более того, у успешно пролеченных больных появлялась антиэозинофильная активность в сыворотке и лаважной жидкости [61]. Авторы считают, что способность СИТ подавлять генерирование ЭХА в периферической крови и бронхах является ключевым моментом механизма данного метода лечения [62]. Обнаружено также, что СИТ способна нормализовать повышенную хемотаксическую активность нейтрофилов — важный фактор развития реакции поздней фазы аллергического ответа [51,62]. Наряду с работами, указывающими на снижение НГРБ в результате СИТ [1,11,45], встречаются исследования противоположного толка [58,75]. Показано, что при выраженном воспалительном процессе в бронхах при клещевой астме результаты гипосенсибилизации хуже, поэтому перед назначением СИТ рекомендуют оценить степень обратимости патофизиологических изменений в стенке бронхов [21].

После иммунотерапии аллергенами снижалась не только ПАР, но и поздняя реакция кожи и слизистой носа. Следует отметить, что слизистая носа хорошо отражает состояние слизистых нижних дыхательных путей, легко доступна для осмотра и при исследовании базисных механизмов аллергии и иммунитета может заменить легкие [60]. При этом провокационные эндоназальные тесты со специфическими аллергенами, также как и неспецифические пробы с гистамином и другими медиаторами, более четко коррелировали

с клиническим улучшением, чем кожные и инвитровые [18,55]. У больных амброзийным поллинозом эндоназальная провокационная проба вне сезона обострения вызвала значительное увеличение процента эозинофилов в лаважной жидкости носа (через 24 часа после введения аллергена). После 3-летнего курса СИТ с суммарной дозой лечебного аллергена Amb a I (антиген E) 24 мкг подобная миграция эозинофилов значительно уменьшалась, более того, в сезон цветения амброзии в данной группе также значительно уменьшалось содержание эозинофилов в назальном секрете. В группах нелеченных больных и получивших меньшую дозу аллергена (независимо от длительности курса) угнетения миграции эозинофилов не наблюдалось [25]. У аналогичных больных после 8-месячного курса инъекций при эндоназальной провокационной пробе амброзийным антигеном E наблюдалось значительное уменьшение выделения гистамина, кининов и эстеразной активности во время ранней реакции слизистой носа [35].

Подобные исследования проводятся не только с целью выяснения механизмов СИТ, но и для определения таких показателей, которые бы позволили аллергологам предсказать эффект данного способа лечения. Так, при астме, вызванной гиперчувствительностью к эпидермису домашних животных [13], к клещам *Dermatophagoides pteronissinus* [22] и плесневым грибам [49], показано, что у больных с высокой степенью аллергенспецифической чувствительности кожи, слизистой носа и/или бронхов наблюдался лучший эффект СИТ, проявляющийся как клинически, так и при провокационных тестах. При клещевой БА обнаружено, что больные, отличавшиеся более высокой бронхиальной чувствительностью на аллерген клещей домашней пыли и более низким ОФВ₁ до начала курса, отвечали достоверным улучшением этих показателей после него, чем пациенты с невысокой чувствительностью и большими значениями ОФВ₁. Наличие перед лечением ПАР на ингаляцию аллергена трехкратно повышало шанс клинического улучшения. Другие показатели: специфические к клещам IgE, IgG и его подклассы, чувствительность к аллергену клещей кожи, носа, глаз, а также возраст больных, длительность заболевания, не предопределяли эффективность СИТ [52]. По другим данным, низкие базисные показатели функции легких, такие как ОФВ₁, уменьшали успех лечения, поэтому авторами был предложен критерий отбора для СИТ в виде показателя ОФВ₁ не менее 70% от нормального для данного больного уровня [11].

В индукции воспалительного процесса при астме организующую роль играют активированные Т-лимфоциты, в основном, helperного типа (Т_H). При этом убедительно доказано, что активированные Т-клетки, эозинофилы и вырабатываемые ими продукты вовлечены в процессы развития астмы, а их содержание коррелирует с тяжестью болезни [16,64]. Активированные Т_H (CD4⁺), в большом количестве находящиеся в стенке бронхов и циркулирующие в периферической крови, экспрессируют рецепторы к ИЛ-2 (CD25) и выделяют набор лимфокинов, характерный для Т_H 2-го типа: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 [63]. В свою очередь ИЛ-4 является основным фактором, индуцирующим синтез IgE В-лимфоцитами [36, 65], другие интерлейкины из семейства ИЛ-4 потенцируют эти эффекты. ИЛ-5 селективно воздействует на эозинофилы путем усиления их продукции костным мозгом, повышения выживаемости, усиливает прилипание к эндотелиальным клеткам и эозинофильную инфильтрацию в тканях, повышает чувствительность к фактору, активирующему тромбоциты [9,42]. Одновременно при аллергии наблюдается количественный и качественный дефект Т-супрессоров [27,41,71]. Наиболее перспективными, по-видимому, являются те разработки по СИТ, которые направлены на подавление начальных этапов развития аллергического воспаления, в частности на активированные Т_H, выделяемые ими цитокины, IgE синтез, на усиление механизмов подавления. То, что Т-лимфоциты активно участвуют в процессе иммунотерапии, продемонстрировано многими авторами. После СИТ угнетался пролиферативный ответ этих клеток и их клонов на специфический антиген [27], уменьшался аффинитет Т-лимфоцитов к ИЛ-2 [34], нормализовалось количество Т-супрессоров [14], благодаря чему угнетался синтез IgE в культурах *in vitro* [70] и появлялись специфические супрессорные факторы [68]. Возможно, СИТ следует отнести не просто к иммунологическому феномену, а к Т-зависимому процессу. Известный английский ученый А.В.Кау (1991) предположил, что при успешной СИТ происходит переключение Т_H 2-го типа, продуцирующих ИЛ-4, -5, -6, -10, на Т_H 1-го типа, вырабатывающие ИФН-γ, ИЛ-1 [23].

Среди работ, посвященных СИТ, имеется целый ряд исследований как бы прикладного значения. К ним относятся работы по очистке и характеристике самих лечебных аллергенов и их модифицированных форм, которые позволили в последние годы значительно повысить эффективность специфической гипосенсибилизации [12,71]. При этом следует отметить, что число используемых для СИТ

аллергенов также возросло. Если ранее за рубежом принято было проводить лечение только аллергенами из пылецы растений, клещей домашней пыли и яда перепончатокрылых, то сейчас уже успешно применяются аллергены из грибов *Альтернатрия* и *Кладоспориум*, из эпидермиса животных (когда психическая травма от расставания с любимцами слишком тяжела для больного), из пшеничной муки и даже тараканов [31,33,39,50,75].

Обработка аллергенов различными веществами, в частности формальдегидом, глутаровым альдегидом, полиэтиленгликолем (ПЭГ), позволила увеличить их иммунизующие свойства в направлении выработки специфических IgG, уменьшив аллергенность. Препараты получили название аллергоиды и позволили повысить общую дозу аллергена на курс и сократить срок лечения [5,21,53]. По-видимому, наиболее перспективным является обработка аллергенов ПЭГ и его дериватом — монометокси-ПЭГ (м-ПЭГ). В эксперименте на мышах показано, что включение в состав аллергенов оптимального количества молекул м-ПЭГ давало возможность получить неаллергенные и толерогенные дериваты, вызывающие специфическую иммуносупрессию, опосредованную антигенспецифическими Т-супрессорами и супрессорными факторами [67].

Поиск новых форм лечебных аллергенов для снижения аллергенности, с одной стороны, и уменьшения числа инъекций, с другой, привел к созданию сорбированных аллергенов. В качестве сорбентов в основном используется гидрат окиси алюминия и L-тирозин. Различные фирмы выпускают в настоящее время самые разнообразные формы аллергенов, которые позволяют снизить количество посещений врача пациентами до 1 раза в неделю, а затем до 1 раза в месяц. В России использовался опытный препарат цинтанал из пылецы трех трав (тимоевская, ежа сборная, овсяница), сорбированный гелем гидрата окиси алюминия, который позволил сократить число инъекций предсезонного курса до 2—8 при увеличении антигенной нагрузки до 50 000 PNU/мл [3,4]. Лечение обычными водно-солевыми экстрактами по общепринятой схеме включает в себя 42—54 инъекции (посещения аллерголога) в течение 4—6 месяцев, а в детской клинике их число еще выше — 60 и более [2]. Хотя терапевтический эффект сорбированных аллергенов не превышает эффекта обычных водно-солевых экстрактов, они, несомненно, более удобны [5,53].

Помимо характера самого аллергена, по-видимому, имеет значение его доза. Среди аллергологов существует мнение, что наибольшая толерогенная доза аллергена, которую получает больной как поддерживающую, обеспечивает лучший эффект [72,74,75,79]. По данным Van Metre et al. (1979), низкие поддерживающие дозы аллергена из пылецы амброзии по эффективности сравнимы с плацебо. Следует отметить, что за рубежом принято проводить СИТ в течение 3 лет, не прерывая лечения даже в период цветения растений, а только вдвое уменьшая поддерживающую дозу [12,79]. Для взрослых рекомендуют даже увеличить длительность до 5 лет [26]. Показано, что круглогодичное лечение более эффективно, чем предсезонное [79]. Вместе с тем, с возрастанием вводимой дозы возрастает частота побочных реакций [72]. Последние годы множество исследований посвящено поиску оптимальной дозы, которая могла бы уменьшить симптомы болезни у большинства пациентов при минимальном числе побочных реакций [12,18]. Считается, что толерантность (переносимость) связана с аллергенностью препарата, а эффективность — с иммуногенностью [79]. Как уже указывалось выше, модифицированные аллергены, особенно содержащие высокомолекулярные экстракты, позволяют увеличить дозу при минимальном числе побочных реакций, однако они не внедрены в коммерческое производство. т.к. нуждаются в тщательной проверке [5,12,53]. В обзорной статье рабочей группы ВОЗ и Международного союза иммунологических обществ [71] указывалось, что модифицированные аллергены, индуцирующие IgE толерантность и не вызывающие анафилактические реакции, при клинических испытаниях не оправдали возлагаемых надежд.

Представляется интересным новое направление в производстве лечебных аллергенов: включение в их состав иммуностимуляторов [5] или аутологических специфических моноклональных АТ [44,47,48]. В первом случае получена возможность быстро нарастить дозу и сократить число инъекций, во втором — добиться безопасности и высокой эффективности. Обнадеживающие результаты получены J.-M.Saint-Remy (1989), который использовал аллергены клещей домашней пыли или пылецы трав в составе иммунных комплексов с избытком аутологических специфических антител, выделенных из сыворотки больного методом иммуноадсорбции, для лечения астмы. При этом общая курсовая доза АТ была 10 мкг, аллергена — в 100 раз меньшая, чем обычно. У больных полностью исчезла потребность в кортикостероидной терапии, тогда как у 60% леченых плацебо она сохранялась. У более 2/3 больных после СИТ была отрицатель-

ная реакция бронхов на специфический антиген, 30% из них могли прекратить медикаментозную терапию. После введения таких комплексов наблюдался быстрый подъем антиидиотипических антител, а концентрация специфических IgG повышалась незначительно. Неясно, к какому классу относились антиидиотипические антитела. Данное исследование показывает также, что высокая курсовая доза аллергена не всегда определяет эффект СИТ. Способ имеет еще одно преимущество — быстроту. Лечение начинали за 5 недель до сезона и продолжали инъекции каждые 2 недели в сезон цветения, что обеспечивало отсутствие приступов астмы и значительное облегчение ринита в период ожидаемого обострения. Эффект не сопровождался сезонным подъемом специфических IgE и IgG [48]. Добавление другого рода АТ, специфичных к участкам IgE, прикрепляющимся к тучным клеткам, позволит избежать побочного действия иммунотерапии аллергенами, предотвращая IgE-обусловленную либерацию гистамина. Таким образом будет достигнуто сочетание достоинств СИТ и обычных противоаллергических средств [32].

Новые знания о механизмах развития аллергических заболеваний, полученные в последние годы, побудили исследователей к поиску способов воздействия на начальные ключевые моменты аллергии, в частности на Т-лимфоциты [28]. Показано, что НА пептид вируса гриппа может подавлять ответ Т-клеток на клещевые аллергены *in vitro* [57]. Изменение ответа достигалось с помощью угнетения взаимодействия Т-клеточных рецепторов с молекулами HLA II класса. Известно, что Тх распознают чужеродные антигены после обработки их макрофагами (или другими антигенпредставляющими клетками) до пептидных фрагментов. Эти фрагменты представляются Т-рецепторам как комплексы, связанные через специальные выемки в молекулах HLA II класса. Стимуляция Т-клеточного рецептора подобным комплексом пептид-молекула HLA II класса, расположенным на поверхности представляющей клетки, вызывает активацию Т-клеток, и, в конечном счете, их взаимодействие с В-клетками для синтеза специфических АТ [10]. Очищено, клонировано и фрагментировано множество аллергенов, выделены аллергенспецифические клоны Т-лимфоцитов, установлены связи между соответствующими иммунными ответами на аллерген и частями молекул HLA-DR [15]. Так, O'Hehir et al. (1990) обнаружили, что продукт HLA-DR AB3 гена (DRw52b) был основной молекулой II класса, используемой для представления клещевого аллергена Т-клеткам. Гриппозный НА пептид, состоящий из 12 аминокислот, прочно связывался с молекулой DRw52b. Это связывание не вызывало активации клеток. В дальнейшем авторы показали, что НА пептид подавлял пролиферацию периферических мононуклеаров на клещевой экстракт *in vitro*, а также пролиферацию Т-клеточных клонов, специфичных к аллергену клещей. Эти исследования открывают новые перспективы иммунотерапии, основанные на подавлении аллергического ответа на этапе представления аллергена. Вместе с тем, неясно, как поведут себя подобные пептиды *in vivo*.

Другими, не менее перспективными направлениями иммунотерапии являются попытки по идентификации иммунодоминирующих Т-клеточных эпитопов на ингаляционные аллергены. Такая идентификация позволит получить средства, угнетающие антигенспецифические клетки, секретирующие ИЛ-4 или вызывающие аллергенспецифическую толерантность [28]. Следует отличать вышеописанные подходы по угнетению именно специфического ответа на аллерген (можно назвать их СИТ) от разработок, также основанных на пептидах, но неспецифическому подавлению связывания молекул IgE с Fc-эпсилон-рецепторами [69].

Побочные модификации, особенно с МАТ, хотя и перспективны, но пока значительно повышают стоимость аллергенов, которые и без того являются достаточно дорогими средствами. За рубежом при выборе метода лечения конкретного больного в ряду первых стоит вопрос его стоимости [19,77]. Что дешевле для пациента, получать неспецифические противоастматические и антигистаминные препараты или СИТ? По-видимому, в ближайшем будущем это будет волновать и нас.

Помимо качества и количества лечебного аллергена, способа его введения, на результаты СИТ, возможно, оказывают влияние возраст больного, а также длительность и тяжесть заболевания.

Принято считать, что при отборе больных для иммунотерапии важно учитывать их возраст. Показано, что эффективность СИТ выше у детей и подростков, чем у взрослых [38,78]. Однако можно согласиться с авторами, которые считают, что при исследовании групп детей следует помнить об естественном течении аллергических заболеваний. Замечено, что у многих детей бронхиальная астма, сезонный и хронический ринит, атопический дерматит имеют волнообразный характер, исчезая или значительно легче протекая в возрасте 10—15 лет [8,19,38]. Кроме того, маленькие дети хуже

переносят лечебные инъекции аллергенов, поэтому до 5 лет СИТ обычно не назначается [71].

Более важно учитывать длительность заболевания. Эффективность СИТ снижается с увеличением времени от начала болезни и становится значительно ниже при длительности в 8 лет [19]. По-видимому, не так важно, в каком возрасте возникло аллергическое заболевание, важнее, сколько оно длится. Больной и в 62 года может оказаться прекрасным кандидатом на СИТ, если имеет историю болезни около двух лет [18].

Существует мнение, что курс гипосенсибилизации, начатый на ранней стадии аллергического заболевания, может предотвратить его распространение и утяжеление [52]. Однако нет прямых доказательств тому, что специфическое лечение ринита позволит уменьшить вероятность развития астмы в будущем. Возникает дилемма, нужно ли лечить специфически как можно раньше или наблюдать естественное течение болезни? При поллинозе, например, СИТ рекомендуется тем больным, у которых сезон обострения протекает тяжело, с приступами сенной астмы и не поддается контролю при помощи местных кортикостероидов и новых генераций антигистаминных средств [76]. Естественно, что пациентам, которые страдают сезонным риноконъюнктивитом в течение 1—2 месяцев, нет никакой необходимости проходить длительное лечение, особенно сейчас, когда появились высокоэффективные неспецифические средства. В последнее время больные с тяжелым течением астмы не исключаются из групп для предполагаемой гипосенсибилизации, если заболевание обусловлено IgE-зависимыми реакциями на четко установленный аэроаллерген [43]. Для пациентов с тяжелой астмой очень важно, что иммунотерапия позволяет уменьшить количество ежедневно используемых препаратов, зависимость от них и таким образом повысить качество жизни — один из основных показателей эффективности любого метода или средства лечения [59]. По-видимому, имеет значение длительность процесса в бронхах, их обратимость, в какой-то степени возраст больного. Рекомендуется избегать назначения курса иммунотерапии больным с длительной хронически текущей астмой, чей ОФВ₁ постоянно ниже 70% от теоретически должного значения или не достигает этого уровня после ингаляции бронхолитиков [8,12,50,71]. Имеются наблюдения, что частые вакцинационные реакции на инъекции во время курса специфического лечения могут ухудшить его результаты [54].

На эффективность СИТ оказывает также влияние характер сенсibilизации больного. Больные с множественной сенсibilизацией к неродственным аллергенам, таким, например, как пыльца, клещи домашней пыли, эпидермис животных, плесневые грибы, имеют более тяжелое и комплексное аллергическое заболевание и хуже поддаются иммунотерапии [71]. Таким пациентам затруднительно даже подобрать аллергены для лечения.

Как видно из представленных в обзоре данных, в вопросах СИТ бронхиальной астмы и других респираторных аллергозов достигнут значительный прогресс, метод имеет перспективы и не утратил своей актуальности. Для астмы важен тщательный подбор и подготовка больных, хороший уровень специфической диагностики и проведение СИТ в условиях специализированного стационара или кабинета. Вместе с тем, перед аллергологами России и стран СНГ встает вопрос о наличии и доступности современных аллергенов для диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д., Червинская Т.А., Вылегжанина Т.Г., Касперович Л.Л. Гиперреактивность бронхов и специфическая иммунотерапия при пылевой и клещевой бронхиальной астме // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 2-й: Тезисы докладов. — Челябинск, 1991. — С.52; № 19.
2. Аллергические болезни у детей / Студеникин М.Я., Соколова Т.С., Ботвиньева Б.В. и др. — М.: Медицина, 1986.
3. Горячкина Л.А., Поспелова Р.А., Храмцова Н.Н., Фролова М.К. Особенности специфической гипосенсибилизирующей терапии больных поллинозом // Препараты и методы для лечения и диагностики аллергии. — М., 1985. — С.35—36.
4. Порошина Ю.А., Полсачева О.В., Титова С.М., Шустова В.И. Клинико-иммунологическое изучение различных методов специфической иммунотерапии при поллинозах // Иммунология. — 1985. — № 5. — С.50—54.
5. Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные аллергены. — М.: Медицина, 1990.
6. Чучалин А.Г. Актуальные вопросы пульмонологии // Пульмонология. — 1992. — № 3. — С.6—9.

7. Aalberse R.C., Van der Gaag R., Leeuwen J. Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4 restricted response // *J. Immunol.*— 1983.— Vol.130.— P.722—725.
8. Adkinson N.F. What we know and what we need to know about immunotherapy for allergic asthma // *Immunotherapy* / Ed. U.G.Svendsen, H.J.Malling.— København, 1989.— P.93—105.
9. Bentley A.M., Meng Q., Robinson D.S. et al. Increases in activated T Lymphocytes, eosinophils, and cytokine mRNA expression for interleukin-5 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in bronchial biopsies after allergen inhalation challenge in atopic asthmatics // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1993.— Vol.8.— P.35—42.
10. Berzovsky J.A., Berkower I.J. Immunogenicity and antigen structure // *Fundamentals of Immunology* / Ed. W.E.Paul. 2-nd Ed.— New York: Raven Press, 1989.— P.169—208.
11. Bousquet J., Hejjaoui A., Clauzel A.-M., Guerin B., Dhivert H., Skassa-Brociek W., Michel F.-B. Specific immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronissinus extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1988.— Vol.82.— P.971—977.
12. Bousquet J., Michel F.-B. Specific immunotherapy in asthma // *ACI News.*— 1992.— Vol.4, № 4.— P.106—109.
13. Bucur J., Dreborg S., Einarsson R., Ljungstedt-Pahlman I., Nilsson J.-E., Persson G. Immunotherapy with dog-sensitive and cat-sensitive asthmatics // *Ann. Allergy.*— 1989.— Vol.62.— P.355—361.
14. Canonica G.W., Mingary M.C., Melioli G., Colombatti M., Moretta L. Imbalances of T cell subpopulations in patients with atopic diseases and effect of specific immunotherapy // *J. Immunol.*— 1979.— Vol.125, № 6.— P.2669—2673.
15. Chapman M.D. Use of nonstimulatory peptides: A new strategy for immunotherapy? // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1991.— Vol.88, № 3, Pt 1.— P.300—302.
16. Corrigan C.J., Kay A.B. T-cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma // *Immunol. Today.*— 1992.— Vol.13, № 12.— P.501—507.
17. Creticos P.S., Van Metre T.E.Jr., Mardiney M.R., Rosenberg G.L., Norman P.C., Adkinson N.F.Jr. Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1984.— Vol.73.— P.94—104.
18. Creticos P.S. Immunotherapy - modulation of inflammation and mediators // *Immunotherapy* / Eds U.G.Svendsen, H.J.Malling.— København, 1989.— P.69—76.
19. Debelic M. Factors involved in the selection of patients for immunotherapy // *Selection of Allergic Patients for Immunotherapy. Proceeding 2-nd BRL Kurhaus Workshop on Allergy.*— Scheveningen, 1988.— P.25—36.
20. Dreborg S., Agrell B., Foucard T., Kjellman N.I., Koivikko A., Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized Cladosporium herbarum preparation. I. Clinical results // *Allergy.*— 1988.— Vol.41, № 2.— P.131—140.
21. Dreborg S., Akerblom E.B. Immunotherapy with monomethoxy-polyethylene glycol modified allergens // *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier. Syst.*— 1990.— Vol.6, № 4.— P.315—365.
22. D'Souza M.F., Pepys J., Wells I.D., Tai E., Palmer F., Overell B.G., McGrath I.T., Megson M. Hyposensitization with Dermatophagoides pteronissinus in house dust allergy: a controlled study of clinical and immunological effects // *Clin. Allergy.*— 1973.— Vol.3.— P.177—193.
23. Durham S.R., Varney V., Gaga M., Frew A.J., Jacobson M., Kay A.B. Immunotherapy and allergic inflammation // *Clin. Exp. Allergy.*— 1991.— Vol.21, № 1.— P.206—210.
24. Ebner H., Neuchrest C., Havellec L., Kraft D. Comparative studies of the effectiveness of specific immunotherapy in house dust mite allergy // *Wien. Klin. Wochenschr.*— 1989.— Bd 101, № 15.— S.504—511.
25. Furin M.J., Norman P., Creticos P., Proud D., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M., Nuclerio R. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1991.— Vol.88, № 1.— P.27—32.
26. Galant S.P. Allergy shots for hay fever // *Postgrad. Med.*— 1989.— Vol.85, № 6.— P.203—209.
27. Gurka G.P., Rocklin R. Immunologic responses during allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy // *Ann. Allergy.*— 1988.— Vol.61, № 10.— P.239—243.
28. Gurka G.P., Ohman J.L., Rosenwasser L.J. Allergen-specific human T cell clones: derivation, specificity, and activation requirements // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.83.— P.945—954.
29. Haugaard L., Norregaard O.F., Dahl R. In-hospital sting challenge in insect venom-allergic patients after stopping venom immunotherapy [see comments] // *Ibid.*— 1991.— Vol.87, № 3.— P.699—702.
30. Hedlin G., Graff-Lonnevig V., Heilborn H., Lilja G., Norrind K., Pegelow K.O., Sundin B., Lowenstein H. Immunotherapy with cat and dog-dander extracts in Children and adults with asthma // *Immunotherapy* / Eds. U. G. Svendsen, H.J.Malling.— København, 1989.— P.49—60.
31. Hedlin G. Treatment with cat allergy vaccines // *Clin. Exp. Allergy.*— 1991.— Vol.21, Suppl.1.— P.211—215.
32. Heusser C.H. Modifying activity of memory B cells. Avoiding the risks of SIT // *FISONS Conference Reporter at EAACI.*— Paris, 1992.— P.2—3.
33. Horst M., Hejjaoui A., Horst V., Michel F.B., Bousquet J. Doubleblind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized Alternaria extract // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.460—472.
34. Hsieh K.H. Decreased expression of high affinity interleukin 2 receptor after hyposensitization to house dust // *Ann. Allergy.*— 1987.— Vol.59, № 1.— P.57—62.
35. Iliopoulos O., Proud D.P., Adkinson N.F., Creticos P.S., Norman P.S., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M., Nuclerio R.M. Effects of immunotherapy in early, late, and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1991.— Vol.87, № 4.— P.855—866.
36. Ishizaka K., Joh K., Shibata R., Wagatsuma Y., Nakanishi M., Tomizawa K., Kojima K., Kandil E., Sakiyama Y., Matsumoto S. Regulation of IgE and IgG4 synthesis in patients with hyper IgE syndrome // *Immunology.*— 1990.— Vol.70, № 3.— P.414—416.
37. Jarolim E., Poulsen L.K., Stadler B.M., Ritter C., Kraemer R., de Weck A. A long-term follow-up study of hyposensitization with immunoblotting // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85.— P.996—1004.
38. Johnstone D.E. Study of the role of antigen dosage in the treatment of pollinosis and pollen asthma // *J. Dis. Child.*— 1957.— Vol.94.— P.1—5.
39. Kang Bann C., Jonson J., Morgan C., Chang J.L. The role of immunotherapy in cockroach asthma // *J. Asthma.*— 1988.— Vol.25, № 4.— P.205—218.
40. Kemeny D.M., Tomioka H., Tsutsumi A., Koike T., Lessof M.H., Lee T.H. The relationship between anti-IgE auto-antibodies and the IgE response to wasp venom during immunotherapy // *Clin. Exp. Allergy.*— 1990.— Vol.20.— P.67—69.
41. Kemeny D.M., Diaz-Sanchez D., Holmes B.J. CD8+ T cells in allergy // *Allergy.*— 1992.— Vol.47, № 1.— P.12—21.
42. Kips J.S., Joos G.F., Peleman R.A., Pauwels K.A. Cytokines in asthma — the latest results // *ACI News.*— 1992.— Vol.4, № 4.— P.110—112.
43. Le Roux P., Le Luyer B. Accelerated desensitization to Dermatophagoides pteronissinus mites in children with asthma. Results of two years of immunotherapy // *Allerg. Immunol. (Paris).*— 1991.— Vol.23, № 4.— P.135—142.
44. Leroy B.P., Lachapelle J.M., Somville M.M., Saint-Remy J.M. Injection of allergen-antibody complexes is an effective of atopic dermatitis [see comments] // *Dermatologica.*— 1991.— Vol.182, № 2.— P.98—106.
45. Lilja G., Sundin B., Graff-Lonnevig V., Hedlin G., Heilborn H., Norrind K., Pegelow K.-O., Lowenstein H. Immunotherapy with cat and dog-dander extracts. IV. Effect of 2 years of treatment // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1989.— Vol.83, № 1.— P.37—44.
46. Loidolt D., Vassella C.C., de Weck A.L., Stadler B.M. The clinical significance of anti-IgE antibodies in the treatment of allergic rhinopathy // *Laryngorhinootologie.*— 1990.— Vol.69, № 5.— P.255—259.

47. Machiels J.J., Somville M.A., Lebrun P.M., Lebecque S.J., Jacquemin M.G., Saint-Remy J.M.R. Allergic bronchial asthma due to *Dermatophagoides pteronissinus* can be efficiently treated by inoculation of allergen-antibody complexes // *J. Clin. Invest.*—1990.— Vol.85.— P.1024—1035.
48. Machiels J.J., Somville M.A., Jacquemin M.G., Saint-Remy J.M.R. Allergen-antibody complexes can efficiently prevent seasonal rhinitis and asthma in grass pollen hypersensitive patients. Allergen-antibody complex immunotherapy // *Allergy*.—1990.— Vol.45, № 5.— P.335—348.
49. Malling H.J., Skov P., Stahl K. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy // *Ibid.*—1988.— Vol.43, № 3.— P.228—238.
50. Malling H.J. Immunotherapy with *Cladosporium herbarum* // *Immunotherapy* / Eds. U.G. Svendsen, H.J. Malling.-Kobenhavn, 1989.— P.39—47.
51. McHugh S.M., Ewan P.W. Reduction of increased serum neutrophil chemotactic activity following effective hyposensitization in house dust mite allergy // *Clin. Exp. Allergy*.—1989.— Vol.19.— P.327—334.
52. Mosbech H. Who will benefit from immunotherapy // *Immunotherapy* / Eds. U.G. Svendsen, H.J. Malling.-Kobenhavn, 1989.— P.89—91.
53. Mosbech H., Djurup R., Dreborg S., Poulsen L.K., Skov P.S., Steringer I. Hyposensitization in asthmatics with mPEG-modified and unmodified house dust mite extract. III. Effect on mite-specific immunological parameters and correlation to change in mite-sensitivity and symptoms // *Allergy*.—1990.— Vol.45, № 2.— P.130—141.
54. Muller U., Berchtold E., Helbing A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients // *J. Allergy Clin. Immunol.*—1991.— Vol.87, № 3.— P.702—709.
55. Naclerio R.M., Proud D., Togias A., Adkinson N.F., Jr., Meyers D.A., Norman P.S., Lichtenstein L.M. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis // *N. Engl. J. Med.*—1985.— Vol.313.— P.65—70.
56. O'Hehir R.E., Mach B., Berte C., Bal V., Quint D. Direct evidence for a functional role of HLA-DRB3 gene products in the recognition of *Dermatophagoides* spp by helper T cell clones // *Int. Immunol.*—1990.— Vol.2.— P.885—892.
57. O'Hehir R.E., Busch R., Rothbard J.B., Lamb J.R. An *in vitro* model of peptide-mediated immunomodulation of the human T cell response to *Dermatophagoides* spp (house dust mite) // *J. Allergy Clin. Immunol.*—1991.— Vol.87.— P.1120—1127.
58. Ohman J.L., Findlay S.R., Leitermann K.M. Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of *in vivo* and *in vitro* responses // *Ibid.*—1984.— Vol.74, № 5.— P.230—239.
59. Paty E., de Blic J., Brunet D., Le Bourgeois M., Garcelon M., Paupe J., Scheinmann P. Accelerated desensitization with *Dermatophagoides pteronissinus* in severe asthmatic children. Evaluation after one year of immunotherapy // *Arch. Fr. Pediatr.*—1990.— Vol.47, № 3.— P.173—179.
60. Persson C.G.A., Svensson C., Greiff L. et al. The use of the nose to study the inflammatory response of the respiratory tract // *Thorax*.—1992.— Vol.47.— P.993—1000.
61. Rak S. The effect of immunotherapy on primary and secondary bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal asthma // *Immunotherapy* / Eds. U. G. Svendsen, H.J. Malling.-Kobenhavn, 1989.— P.77—87.
62. Rak S., Bjornson A., Hakanson L., Sorenson S., Venge P. The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure // *J. Allergy Clin. Immunol.*—1991.— Vol.88, № 6.— P.878—888.
63. Robinson D.S., Hamid Q., Ying S., Tsicopoulos A., Barkans J., Bentley A.M., Corrigan C., Durham S.R., Kay A.B. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma // *N. Engl. J. Med.*—1992.— Vol.326.— P.298—304.
64. Robinson D.S., Bentley A.M., Hartnell A., Barkans J., Corrigan C., Durham S.R., Kay A.B. Activated memory T helper cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with atopic asthma: relation to asthma symptoms, lung function, and bronchial responsiveness // *Thorax*.—1993.— Vol.48.— P.26—32.
65. Romagnani S. Induction of T1 and T2 responses: a key role for the "natural" immune response? // *Immunol. Today*.—1992.— Vol.13, № 10.— P.379—381.
66. Saint-Remy J.-M.R. Immunotherapy of allergic diseases: A forthcoming therapy // *Acta Clin. Belg.*—1989.— Vol.44, № 6.— P.369—376.
67. Sehon A.H. Carl Prausnitz Memorial lecture. Suppression of antibody responses by chemically modified antigens // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*—1991.— Vol.94, № 1—4.— P.11—20.
68. Stadler B.M. A new concept for human IgE regulation // *ACI News*.—1991.— Vol.3, № 2.— P.53—57.
69. Stanworth D.R., Jones V.M., Lewin I.V., Nayyar S. Allergy treatment with a peptide vaccine // *Lancet*.—1990.— Vol.336.— P.1279—1281.
70. Tamir R., Castracane J.M., Rocklin R.E. Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE synthesis // *J. Allergy Clin. Immunol.*—1987.— Vol.79.— P.591—598.
71. Thompson R.A. (Ed.), Bousquet J., Cohen S., Frei P.C., Jager L., Lambert P.H., Lessof M.H., Loblay R.H., Malling H.-J., Norman P.S., de Weck A.L., Weeke B. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitization). Report of a WHO/IUIS working group // *Allergy*.—1989.— Vol.44, № 10.— P.369—379.
72. Turkeltaub P.C. The importance of allergen dose on the safety and efficacy of immunotherapy of ragweed hay fever with standardised short ragweed extracts (Abstract) // *J. Allergy Clin. Immunol.*—1986.— Vol.77.— P.211.
73. Van Bever H.P., Stevens W.J. Suppression of the late asthmatic reaction by hyposensitisation in asthmatic children allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronissinus*) // *Clin. Exp. Allergy*.—1989.— Vol.19(4), № 7.— P.399—404.
74. Van Metre T.E., Adkinson N.F., Amodio F.J., Kagey-Sobotka A., Norman P.S. A comparative study of the effectiveness of the Rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever // *J. Allergy Clin. Immunol.*—1979.— Vol.66.— P.500—513.
75. Van Metre T.E., Marsh D.G., Adkinson N.F., Kagey-Sobotka A., Khattignavong A., Norman P.S., Rosenberg G.L. Immunotherapy for cat asthma // *Ibid.*—1988.— Vol.82.— P.1055—1068.
76. Varney V.A., Gaga M., Frew A.J., Aber V.R., Kay A.B., Durham S.R. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs // *Br. Med. J.*—1991.— Vol.302, № 6771.— P.265—269.
77. Veroliet D., van der Brempt X., Charpin D., Sirnbaum J. Immunotherapy in allergic respiratory diseases // *Lung*.—1990.— Vol.168, Suppl.— P.1013—1024.
78. Warner J.O. Scientific theories of immunotherapy // *Selection of Allergic Patients for Immunotherapy. Proceeding 2-nd BRL Kurhaus Workshop on Allergy.-Scheveningen, 1988.*— P.51—62.
79. Youtten L.J.F. Immunotherapy — treatment schedules and allergenic formulations // *Ibid.*— P.37—40.

Поступила 20.01.94.