

В.Ф. Лапшин, д.м.н., профессор, Т.Р. Уманец, к.м.н., Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, г. Київ

# Аллергенспецифическая иммуноterapia атопических заболеваний: прошлое, настоящее, будущее

По данным эпидемиологических исследований, atopические (IgE-зависимые) заболевания, такие как atopическая форма бронхиальной астмы, аллергический риноконъюнктивит, крапивница, поллиноз, инсектная аллергия, встречаются у 10-40% населения, причем количество больных в мире каждые десять лет удваивается.

Современная стратегия ведения больных с аллергическими заболеваниями включает мероприятия, направленные на элиминацию причинного фактора, фармакотерапию, аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ) и просветительскую работу среди пациентов.

Элиминация причинно-значимых аллергенов из окружающей среды рассматривается как первая линия контроля заболевания. Доказано, что элиминационные мероприятия уменьшают необходимость в дополнительном лечении, даже если нет ожидаемого эффекта от их проведения. Фармакотерапия позволяет контролировать клиническое состояние больного, но не обеспечивает его излечение.

Эффективным методом, способным изменить патологические механизмы atopических заболеваний, приостановить формирование более тяжелых их форм на фоне снижения потребления противоаллергических лекарственных препаратов, продлить стойкую ремиссию, а также предотвратить развитие полисенситизации, изменить естественное течение заболевания, улучшить качество жизни, является АСИТ. В настоящее время АСИТ позиционируется как болезньюмодифицирующее лечение.

АСИТ – это введение в организм пациента с IgE-зависимым заболеванием возрастающих доз аллергенов или их компонентов (аллергенной вакцины, экстракта аллергенов), к которым обнаружена повышенная чувствительность, что приводит к уменьшению или полному исчезновению клинических симптомов заболевания.

Всемирная организация здравоохранения совместно с ведущими ассоциациями аллергологов рекомендует вместо терминов «специфическая гипосенсибилизация», «специфическая десенсибилизация», «аллерговакцинация» использовать термин «аллергенспецифическая иммунотерапия».

Чтобы накопить знания, необходимые для проведения АСИТ, человечеству потребовалось почти 100 лет. В 1819 г. Босток, страдавший сезонным аллергическим ринитом, описал его как сенную лихорадку, предполагая, что заболевание как-то связано с сеном. В 1869 г. Блекли, пытаясь выяснить причину обострений сенной лихорадки, сделал себе первые кожные пробы, нанося пылью на участки кожи с поврежденным эпидермисом. Быстрое развитие воспаления доказало связь сенной лихорадки с пылью растений. Однако впоследствии эту связь многим исследователям пришлось открывать заново. В 1902-1905 гг. Праустниц и Дунбар, страдавшие сенной лихорадкой, в сериях экспериментов на себе также пытались выяснить природу этого заболевания и разработать методы лечения. Они получили лошадиную антисыворотку против пылицы, но потерпели неудачу из-за развития сывороточной болезни. Тем не менее эксперименты выявили

основные проблемы, связанные с АСИТ, – возможность тяжелых побочных реакций и сложность дозирования аллергена, которые и стали причиной неудач большинства попыток лечебного применения аллергенов. Разрешить эти проблемы удалось английским исследователям Леонарду Нуну и Джону Фримену, которые в 1911 г. в журнале Lancet опубликовали статью о лечебном применении специфической иммунотерапии у 20 больных сенной лихорадкой. В 1921 г. Кауфилд впервые применил иммунотерапию аллергенами при астме.

Начиная с 1986 г. интенсивно развивается метод сублингвальной АСИТ. В 1998 г. ВОЗ официально рекомендовала сублингвальную АСИТ как альтернативный вариант подкожной АСИТ и затем включила этот метод во многие рекомендательные документы (ARIA, GINA, PRACTALL и др.). В 2005-2008 гг. отечественные и зарубежные ученые изучили механизмы неинъекционных методов АСИТ, в том числе у детей. С 2005 г. изучается безопасность проведения АСИТ у детей до 5 лет.

Для достижения высокого уровня терапевтической эффективности АСИТ необходимы следующие условия:

- правильный подбор пациентов с четко установленной IgE-зависимой природой заболевания и длительностью заболевания не менее 2 лет;
- ограниченное число аллергенов, влияющих на клиническую симптоматику заболевания у данного пациента (моносенсибилизированные пациенты – идеальные кандидаты для АСИТ);
- применение стандартизованных лечебных форм аллергенов;
- высокая приверженность пациента к проведению АСИТ и согласие на выполнение повторных курсов лечения.

Эффективность лечения достигается за счет использования стандартизованных очищенных аллергенов при условии оптимальной поддерживающей дозы (около 5-20 мкг основного аллергена на инъекцию для таких аллергенов, как пыльца сорняков, трав, кошачья шерсть, яды перепончатокрылых) и достаточной продолжительности (завершенности) курсов лечения.

Эффективность метода снижается при низкой индивидуальной мотивации пациента, большой длительности аллергического заболевания, у пожилых больных, при значительных нарушениях функции дыхания (показатели ниже 70% от должных величин); при полисенситизации.

Несмотря на то что АСИТ применяется почти 100 лет, ее механизмы до конца не выяснены и продолжают уточняться.

В соответствии с современными представлениями АСИТ обуславливает два различных, возможно, последовательных механизма – генерацию Т-регуляторных клеток (T-regs) и переключение иммунного ответа с Th2 на Th1. Введение аллергенов активирует секрецию интерлейкина-10 (ИЛ-10) дендритными

клетками, которые способствуют индукции Т-регуляторных клеток, секретирующих ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), вызывающих супрессию как Th2-, так и Th1-клеток. Кроме того, ИЛ-10 индуцирует секрецию В-клетками аллергенспецифических IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA. Ряд исследователей подтвердили важную роль в механизмах АСИТ специфических IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA, которым отводится роль блокирующих антител. При проведении АСИТ возможно образование антиизотипических антител, то есть анти-IgE-антител.

Перевод Th2-ответа на Th1-ответ приводит к переключению с IgE-иммунного ответа на IgG-ответ или формированию Т-клеточной толерантности. Степень соответствия АСИТ классическим моделям толерантности остается предметом изучения и дискуссий.

АСИТ действует практически на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса, оказывает тормозящее действие на клеточный и медиаторный компоненты аллергического воспаления, тормозит раннюю и позднюю фазу IgE-опосредованной реакции. При АСИТ угнетаются эффекторное звено аллергического процесса. Ранние эффекты связаны с десенсибилизацией тучных клеток и базофилов и снижением их способности к выбросу медиаторов, затем уменьшается их количество в тканях. Промежуточный по времени эффект АСИТ связан с иммунологическими механизмами Т-клеточной пролиферации, индукцией Т-регуляторных клеток, секрецией ИЛ-10 и TGF- $\beta$ , супрессией Th2-клеток и их цитокинов, уменьшением количества Т-клеток в позднюю фазу аллергической реакции. Последними включаются механизмы, связанные с В-клетками (начальное увеличение и позднее уменьшение продукции аллергенспецифических IgE) и эффекторными клетками воспаления. Уменьшение количества клеток воспаления (эозинофилов, нейтрофилов, базофилов и моноцитов) в свою очередь приводит к снижению накопления в тканях организма большого количества медиаторов воспаления, высвобождаемых из этих клеток, и секреции хемотаксических посредников, инициирующих позднюю фазу аллергического воспаления и неспецифическую тканевую реактивность.

Возникающие при АСИТ изменения качественного и количественного профиля цитокиновых маркеров, снижение тканевой (органной) чувствительности к экспозиции аллергена, снижение неспецифической тканевой гиперреактивности, угнетение признаков аллергического воспаления сохраняются на протяжении длительного времени. Совершенство перечисленных механизмов определяет специфический компонент алерговакцинации.

Однако наряду с иммунологическими механизмами АСИТ возможны и неиммунологические. Прежде всего это активация ферментных систем клеток и



В.Ф. Лапшин



Т.Р. Уманец

тканей, возрастание их роли в деградации и утилизации аллергенов. В пользу неиммунологических механизмов АСИТ свидетельствует возможность десенсибилизации при применении аспирина в случае аспириновой астмы. По-видимому, успех десенсибилизации обусловлен биохимическими механизмами, уменьшающими биологические эффекты лейкотриенов.

Таким образом, преимущества АСИТ обусловлены терапевтическим действием, которое влияет на все звенья аллергического ответа.

Последние десятилетия ознаменовались не только существенными достижениями в понимании механизмов АСИТ, разработкой новых аллергенных вакцин, а также накоплением доказательной базы по эффективности и безопасности данного метода. В многочисленных рандомизированных многоцентровых исследованиях показана эффективность АСИТ при аллергическом рините, конъюнктивите, atopической астме, инсектной аллергии. При этом положительный терапевтический эффект достигается в 80-90% случаев.

На основе результатов многочисленных рандомизированных исследований, касающихся АСИТ, как у взрослых, так и у детей ведущие международные аллергологические сообщества – Всемирная организация аллергии (WAO), рабочая группа Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI), Американская коллегия аллергии, астмы и иммунологии (ACAAI), Объединенный совет аллергии, астмы и иммунологии – пересматривают и разрабатывают положения клинических рекомендаций с учетом доказательной медицины.

Так, были пересмотрены и обобщены следующие основные положения:

1. Новые показания к проведению АСИТ:

– АСИТ может быть эффективна у больных с atopическим дерматитом, имеющим сенситизацию к аэроаллергенам (уровень доказательности В);

– применение АСИТ может рассматриваться у больных с инсектной аллергией на яд перепончатокрылых насекомых, у которых наблюдаются выраженные местные реакции на укусы, ухудшающие качество их жизни. АСИТ значительно уменьшает размеры и длительность локальных проявлений и особенно показана пациентам с аллергией, связанной с профессиональной деятельностью (пчеловоды) (В).

2. Измерение сывороточной триптазы: – измерение сывороточной триптазы рекомендовано пациентам со средней и тяжелой анафилактической реакцией в анамнезе на укусы насекомых. Уровень сывороточной триптазы ассоциирован с частотой и тяжестью

системных реакций при проведении АСИТ у больных с инсектной аллергией (В).

Сывороточная триптаза — сериновая протеаза, которая высвобождается из тучных клеток, — является лабораторным маркером для диагностики острых аллергических реакций. Высвобождение триптазы происходит при дегрануляции тучных клеток независимо от ее типа: IgE-опосредованной или прямой. Поэтому уровень сывороточной триптазы повышается при активации мастоцитов, и это характерно как для анафилактических, так и для анафилактоидных реакций. Повышение уровня сывороточной триптазы имеет диагностическое значение и указывает на развитие анафилаксии.

3. Возрастные ограничения. Если имеются показания для АСИТ, то данный метод может быть проведен как у детей раннего возраста (до 5 лет), так и у пациентов пожилого возраста. Необходимо учитывать соотношение польза/риск в каждом конкретном случае (D).

Эффективность и безопасность сублингвальной АСИТ у детей доказана при аллергическом рините, в том числе у детей  $\geq 3$  лет; при сочетании бронхиальной астмы с аллергическим ринитом.

В работах зарубежных авторов показана эффективность и безопасность применения АСИТ у детей с 2-летнего возраста. В связи с отсутствием повышенного риска развития системных реакций при проведении АСИТ у детей с 2 лет по сравнению с детьми старше 5 лет, высокой эффективностью лечения и наличием выраженного профилактического эффекта АСИТ как способа вторичной профилактики респираторной аллергии этот метод авторы рекомендуют использовать у детей с более раннего возраста (с 2 лет).

Международный консенсус по детской астме (PRACTALL, 2008) рекомендует проведение АСИТ у детей с 3 лет.

#### 4. Беременность:

— АСИТ может быть продолжена, если беременность наступила в поддерживающей фазе терапии (C);

— рекомендовано прекращение АСИТ у беременной женщины в фазе повышенной дозы (D).

5. Возможность проведения АСИТ у пациентов с иммунодефицитными и аутоиммунными заболеваниями.

АСИТ может быть рекомендована ВИЧ-позитивным пациентам (при пыльцевой и бытовой сенсибилизации), у которых отсутствует вирусемия, оппортунистические инфекции и уровень CD4  $\geq 400$  клеток ( $\mu/L$ ) (C). Необходимо оценить соотношение польза/риск индивидуально для каждого пациента.

#### 6. Локальные реакции:

— взаимосвязь с системными реакциями.

Местные реакции при проведении АСИТ не ассоциированы с развитием системных реакций и часто индивидуальны. Встречаются у 26-82% пациентов, получающих АСИТ. Больные с частыми местными реакциями (диаметром более 25 мм) в период проведения АСИТ имеют высокий риск развития системных реакций (C);

— влияние концентрации глицерина на местные реакции.

Высокое содержание глицерина в экстрактах аллергенов (более 50%) не ассоциировано с развитием местных реакций, но может быть связано с болезненностью в месте инъекции в связи с его раздражающим эффектом (C).

#### 7. Системные реакции:

— учитывая что в большинстве случаев тяжелые системные реакции

Таблица. Классификация системных реакций при проведении подкожной АСИТ				
Степень тяжести				
1	2	3	4	5
<p><b>Наличие симптомов поражения одного из органов:</b></p> <p><b>Кожа — генерализованный зуд, крапивница, покраснение или ощущение жара или отек (но не гортани, языка или языка мягкого неба)</b></p> <p><b>Верхние дыхательные пути — ринит или зуд задней стенки глотки, или кашель (фарингеальный)</b></p> <p><b>Конъюнктивит — гиперемия, зуд или слезотечение</b></p> <p><b>Другие симптомы — тошнота, металлический привкус во рту или головная боль</b></p>	<p><b>Наличие симптомов поражения более одного органа:</b></p> <p><b>Нижние дыхательные пути — кашель, свистящее дыхание, затрудненное дыхание (снижение показателей ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> &lt; 40% с положительным ответом на ингаляционные бронхолитики)</b></p> <p><b>ЖКТ — спастическая абдоминальная боль, рвота или диарея</b></p> <p><b>Другие симптомы — спастическая боль внизу живота (органов малого таза)</b></p>	<p><b>Нижние дыхательные пути — симптомы астмы (падение показателей ПСВ или ОФВ<sub>1</sub> &lt; 40%, резистентные к ингаляционным бронхолитикам)</b></p> <p><b>Верхние дыхательные пути — отек гортани, языка, мягкого неба с или без стридора</b></p>	<p><b>Нижние дыхательные пути — резкое затруднение дыхания с или без потери сознания</b></p> <p><b>Кардиоваскулярные нарушения</b></p> <p><b>Гипотензия с или без потери сознания</b></p>	<p><b>Смерть</b></p>

развиваются в течение первых 30 мин после инъекции аллергенной вакцины, рекомендация о наблюдении пациента на протяжении 30 мин остается без изменений. Однако необходимо учитывать, что в 27-50% случаев развиваются отсроченные системные реакции (через 30 мин после введения аллергенной вакцины), как правило, не тяжелые (в виде крапивницы, свистящего дыхания, стридора и снижения показателей функции дыхания) (B);

— у 10-23% пациентов может развиваться бифазная анафилактическая реакция, которая характеризуется полным купированием признаков начальной реакции и повторным развитием менее тяжелых симптомов анафилаксии в течение 2-24 ч (C). Поэтому необходимо информировать пациента о возможной реакции на протяжении суток и необходимости обращения к специалисту.

WAO была разработана новая классификация системных реакций по степени тяжести при проведении подкожной АСИТ (табл.). В основе определения степени тяжести лежит наличие симптомов поражения различных систем организма и их тяжесть. Учитывая что дети раннего возраста с анафилактической предрасположенностью, неадекватные их тяжести, необходимо наблюдать за их поведением. Как правило, они становятся вялыми или раздражительными, не управляемыми.

#### 8. Применение $\beta$ -блокаторов:

— рекомендовано не использовать  $\beta$ -блокаторы, в том числе кардиоселективные, в период проведения подкожной АСИТ в связи с высоким риском развития тяжелой резистентной к лечению анафилаксии (C).  $\beta$ -Блокаторы могут усиливать выброс медиаторов в случае IgE-зависимых и IgE-независимых анафилактических реакций;

— в случае резистентной к лечению анафилаксии, ассоциированной с  $\beta$ -блокаторами, эффективно внутривенное введение глюкагона (C).

9. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Рекомендуется прекратить прием препаратов этой группы пациентам с инсектной аллергией на яд перепончатокрылых насекомых во время проведения

АСИТ в связи с риском тяжелых системных реакций (C).

#### 10. Премедикация и АСИТ:

— премедикация уменьшает риск развития системных и местных реакций при проведении АСИТ (A);

— премедикация с использованием антигистаминных препаратов второго поколения уменьшает частоту местных и системных реакций при проведении АСИТ при ускоренном (cluster) и молниеносном (rush) методах;

— применение монтелукаста для премедикации эффективно при rush-методе АСИТ (A);

— комбинация кетотифена, метилпреднизолона и теофиллина или антагонистов  $H_1$ -,  $H_2$ -гистаминных рецепторов со стероидами уменьшает риск развития системных реакций при проведении АСИТ в rush-схемах;

— использование омализумаба перед проведением АСИТ повышает безопасность и переносимость АСИТ при ускоренной и rush-схемах у больных со средней степенью тяжести бронхиальной астмы и аллергическим ринитом. Комбинация омализумаба и АСИТ эффективнее снимает симптомы бронхиальной астмы по сравнению с АСИТ (A).

11. В настоящее время мало данных об эффективности проведения АСИТ при аллергии на тараканы, а также о применении мультиаллергенной АСИТ (уровень B).

12. Приготовление экстрактов аллергенов.

Медицинскому персоналу рекомендовано при приготовлении экстрактов аллергенов использовать индивидуальные средства защиты — шапочку, маски, перчатки.

13. Неинъекционные пути проведения АСИТ:

— доказана эффективность (уменьшение симптомов, объема медикаментозного лечения) при проведении сублингвальной (A) и интраназальной (C) АСИТ с аллергенами домашней пыли и пыльцы у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой;

— в настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности эпикутанной (с пыльцевыми аллергенами), оральной и сублингвальной АСИТ при пищевой аллергии, внутрилимфатической (трехкратное введение

в паховые лимфатические узлы) при поллинозе.

14. Экстракты аллергенов с высокой протеолитической активностью, такие как аллергены тараканов и грибов, не следует комбинировать с другими аллергенами при приготовлении вакцины в связи с потерей активности ее компонентов (B).

#### 15. Новые формулы.

С целью повышения клинической эффективности АСИТ и уменьшения риска развития побочных реакций современные исследования направлены, с одной стороны, на снижение способности лечебных препаратов вызывать аллергические реакции, с другой — на сохранение или усиление их иммуногенных свойств. Это необходимо также для улучшения профиля безопасности лечебных форм аллергенов.

Достичь этой цели можно путем изменения способа введения и доставки лечебных аллергенов (неинъекционные методы АСИТ), а также применяя разнообразные методы модификации аллергенов. Модификация аллергенов дает возможность сократить длительность курса терапии.

Для усиления иммуногенных свойств лечебных вакцин при терапии аллергических заболеваний применяют аллергены пролонгированного действия с использованием природных и синтетических носителей, депонированные на L-тирозине, гидроокиси алюминия; алергоиды (аллергены, модифицированные полимеризацией формальдегидом, глутаровым альдегидом и др.). При этом основная задача модификации молекулы вакцины заключается в снижении ее способности связываться со специфическими IgE (снижение аллергенности) при сохранении или повышении эффективного связывания с эпитопами Т-клеток, которое определяет иммуногенность молекулы.

В последние годы для проведения АСИТ используют конъюгаты очищенных аллергенов с синтетическими высокомолекулярными носителями (например, полиоксидонием — Р.В. Петров и соавт.), сукцинированные (обработанные янтарной кислотой) и потенцированные ферментами (В-глобуриноидазой) препараты; изучаются возможности применения аллерген-IgG-содержащих комплексов, IgE-связывающих аллергенных гаптенных, Fab-фрагментов моноклональных анти-IgE-антител, фрагментов молекул аллергенов, сохраняющих Т-клеточные эпитопы (использование десенсибилизации, потенцированной ферментом); вакцинация ДНК, кодирующей аллерген. Активно изучаются следующие формулы аллергенных вакцин: комбинация аллергенов с анти-IL-4, аллерген/агонист TLR4 (Toll-like receptor), аллерген/СрG (TLR9) олигонуклеотиды, аллерген/вирусная частица, аллерген/IgG, рекомбинантные пептиды, рекомбинантные аллергены/пептиды.

Несмотря на то что большинство описанных выше биотехнологических подходов к созданию аллергенов для АСИТ носит экспериментальный характер, часть разработок уже завершилась созданием препаратов, успешно применяемых в клинической практике.

Таким образом, приведенный перечень научных направлений, разрабатываемых в настоящее время, свидетельствует об огромном интересе, который проявляют исследователи всего мира к проблеме АСИТ. Разработка новых и высокотехнологических научных направлений обеспечит повышение эффективности АСИТ и еще больше расширит возможности ее применения в клинической практике.