

Л.И. Романюк, к.м.н., главный аллерголог ГУЗ г. Киева, руководитель Киевского городского аллергоцентра, заведующая аллергологическим отделением № 1 Киевской городской клинической больницы № 8

Аллергенспецифическая иммунотерапия: показания, методы, эффективность

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) впервые предложена в 1911 году Л. Нуном и Дж. Фрименом, когда она была использована для лечения сезонного аллергического ринита (АР). Суть метода состоит в том, что в организм пациента вводят в постепенно возрастающих дозах клинически значимый аллерген, к которому у больного выявлена гиперчувствительность. Своевременно проведенная АСИТ, во-первых, позволяет предупредить переход легких форм заболевания в более тяжелые, во-вторых, снижает (или даже полностью устраняет) потребность в фармакотерапии. Терапевтически эффективные завершённые курсы АСИТ сопровождаются длительной ремиссией заболевания и предотвращают появление сенсibilизации к новым аллергенам.

В 1937 году Харли высказал предположение о двух составляющих механизма специфической гипосенсибилизации:

- истинная частичная десенсибилизация (уменьшение количества кожно-сенсibilизирующих антител);
- образование защитных блокирующих антител.

АСИТ приводит к такому изменению соотношений субпопуляций Т-лимфоцитов, которое влечет за собой переключение иммунного ответа с IgE- на IgG-ответ и Т-лимфоцитарную толерантность.

Показания к применению АСИТ:

- АР (при риноконъюнктивите);
- легкая и среднетяжелая формы atopической бронхиальной астмы (в фазе клинической ремиссии) при показателях ОФВ₁ более 70% от должных величин после адекватной фармакотерапии;
- аллергозаболевания (АЗ), при которых симптомы болезни не контролируются в должной степени после элиминации аллергенов;
- АЗ с проявлениями как бронхиальных, так и риноконъюнктивальных симптомов;
- АЗ, при которых длительный (постоянный) прием фармакологических препаратов нежелателен или невозможен;
- при анафилактических реакциях на являющих насекомых.

Противопоказания:

- тяжелые иммунопатологические и иммунодефицитные состояния;
- онкологические заболевания;
- тяжелые психические расстройства;
- лечение блокаторами бета-адренорецепторов, включая топические формы;
- прием ингибиторов MAO в комбинации с симпатомиметиками;
- невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения;
- сердечно-сосудистые заболевания, при которых использование адреналина может вызвать осложнение;
- возраст младше 5 лет.

Беременность не является противопоказанием для продолжения поддерживающей АСИТ, однако лечение (фазу наращивания доз) не следует начинать во время беременности.

Клиническая эффективность АСИТ достигает 70-90% и выражается в торможении внешних проявлений заболевания и снижении потребности в препаратах. Это обусловлено по меньшей мере тремя особенностями действия АСИТ:

- снижением тканевой (органной) чувствительности к аллергенной экспозиции, что многократно подтверждено как результатами клинических наблюдений, так и проведением провокационных проб с аллергеном;
- снижением неспецифической тканевой гиперреактивности, что устанавливают, в частности, по снижению чувствительности к разным медиаторам аллергии;
- угнетением признаков аллергического воспаления.

Основной метод проведения АСИТ – классический парентеральный метод, заключающийся в подкожном введении возрастающих доз аллергена по схемам, специально разработанным в зависимости от вида вводимого аллергена и индивидуальной чувствительности пациента. Проведение АСИТ пыльцевыми аллергенами должно

быть начато не позднее чем за 1,5 месяца до начала цветения растений, к пыльце которых выявлена гиперчувствительность. Кроме стандартной схемы АСИТ, применяют следующие схемы краткосрочной АСИТ:

- ускоренная – с подкожным введением аллергена 2-3 раза в день;
- молниеносная – всю терапевтическую дозу вводят в течение 3 суток подкожно, через 3 ч, в равных дозах с адреналином;
- шок-метод – курсовую дозу аллергена вводят в течение суток подкожно, через 2 ч, в равных дозах с адреналином.

Все краткосрочные варианты АСИТ выполняют только в условиях специализированного стационара. К ускоренным методам проведения АСИТ прибегают в тех случаях, когда необходимо сократить период достижения поддерживающих доз аллергенов. Необходимость сокращения этого периода возникает, если до начала очередного сезона цветения аллергенных растений остается мало времени, или из-за желания пациента провести лечение за более короткий срок.

Обычная инъекционная АСИТ в высоких дозах эффективна при АР, но ее применение иногда ограничено в целях безопасности. Кроме того, проведение АСИТ инъекционными методами предполагает частые повторные визиты к врачу-аллергологу, что в современном обществе возможно не для всех пациентов. Сама по себе процедура инъекций некомфортна и небезопасна. Именно поэтому в последнее десятилетие возрос интерес к альтернативным, неинъекционным методам введения аллергенов.

В настоящее время описаны следующие неинъекционные методы АСИТ:

- пероральный, предусматривающий одномоментный прием внутрь специально приготовленного аллергена в каплях, капсулах или таблетках;
- сублингвальный, при котором аллерген удерживают под языком в течение 1-2 мин, а затем проглатывают или выплевывают;
- интраназальный, при котором аллерген в форме раствора или порошка вводят в нос с помощью специального устройства или пипетки;
- эндобронхиальный, заключающийся в доставке жидкого или порошкообразного аллергена в бронхи с помощью специального ингалятора.

Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) служит альтернативой подкожной АСИТ, являясь более безопасным и удобным методом. Доступный метаанализ клинических исследований показал преимущества СЛИТ для лечения ринита у взрослых и астмы и ринита у детей.

Клиническая эффективность АСИТ достигает 70-90% и выражается в торможении внешних проявлений заболевания и снижении потребности в препаратах. Это обусловлено по меньшей мере тремя особенностями действия АСИТ:

- снижением тканевой (органной) чувствительности к аллергенной экспозиции, что многократно подтверждено как результатами клинических наблюдений, так и проведением провокационных проб с аллергеном;
- снижением неспецифической тканевой гиперреактивности, что устанавливают, в частности, по снижению чувствительности к разным медиаторам аллергии;

– угнетением признаков аллергического воспаления.

Многолетние наблюдения подтверждают, что снижение неспецифической тканевой гиперреактивности и противовоспалительное действие так же, как и аллергенспецифическая гипосенсибилизация, сохраняются на протяжении длительного времени после завершения АСИТ. Терапевтический эффект АСИТ затрагивает все этапы аллергического ответа, что не характерно ни для одного из известных фармакологических препаратов. Принципиальное отличие АСИТ от фармакотерапии состоит также в длительном сохранении лечебного эффекта после завершения курсов лечения.

На протяжении всей истории существования клинической аллергологии препараты для аллергенспецифической диагностики и лечения получали преимущественно с помощью экстракции водно-солевым раствором активных действующих начал, вызывающих аллергические реакции и заболевания, из различного сырья (растительного и животного происхождения). Такие водно-солевые экстракты содержат, помимо аллергенных, другие компоненты, что отражается на качестве препарата. Поэтому аллергенные препараты подвергают специальной очистке, методы которой постоянно совершенствуются. Стандартизация аллергенных препаратов – важнейшая проблема контроля за их качеством, которая не решена до сих пор. В настоящее время разрабатывается общая стратегия стандартизации аллергенных препаратов, предусматривающая обязательный учет следующих признаков:

- суммарная аллергенная активность;
- биологическая активность;
- содержание в единице массы препарата главных аллергенов.

Диагностические и лечебные аллергены, выпускаемые сегодня отечественными производителями, стандартизируют по содержанию в препарате единиц белкового азота (PNU).

Совершенство АСИТ и лечебных форм аллергенов направлено, с одной стороны, на ослабление аллергенных свойств лечебных препаратов, с другой – на сохранение или усиление их иммуногенных свойств с целью повышения терапевтической эффективности АСИТ и улучшения профиля безопасности лечебных форм аллергенов.

В клинической практике широко применяют алергоиды (полученные путем полимеризации аллергена формальдегидом) и депонированные аллергены (в форме суспензии адсорбированные на гидроксид алюминия или фосфате кальция и химически модифицированные с помощью глутарового альдегида).

Одной из современных альтернативных стратегий пероральной АСИТ стало использование инкапсулированных аллергенов в микрогранулах: аллергены находятся внутри гранул, диаметр которых не превышает 1 мм и принимаются внутрь. Оболочка капсулы предохраняет аллерген от преждевременной деградации в кислой среде. В проксимальном отделе тонкой кишки с более высоким значением pH оболочка легко растворяется и аллерген активно высвобождается.

Поскольку лечение цельными аллергенами сопровождается хотя и небольшим,



Л.И. Романюк

но все же имеющим место риском развития системных реакций (крайне редко – анафилаксии), работы над лечебными аллергенами ведут в направлении получения вакцин, способных модулировать Т-клеточный ответ, избегая связывания IgE. Одно из направлений такой работы направлено на создание рекомбинантных, генетически модифицированных белков, которые не стимулируют синтез IgE, при сохранении способности воздействовать на Th-клетки. Кроме того, использование для АСИТ рекомбинантных белков позволяет избежать формирования сенсibilизации к другим компонентам, неизбежно входящим в состав цельных аллергенов.

Избежать активации тучных клеток и инициации немедленного ответа можно путем фрагментации аллергенов на короткие пептиды. Эти пептиды настолько малы, что аллергенспецифический IgE не способен их распознать. В итоге такие пептиды предотвращают дегрануляцию тучных клеток. Кроме того, аллергенные пептиды не связываются с Т-клетками без привлечения антигенпрезентирующих клеток, в результате чего Т-клетки остаются интактными. Описанный эффект предотвращает не только немедленные реакции, но и реакции поздней фазы аллергического ответа.

Лечебные аллергены, используемые в настоящее время, обладают доказанной эффективностью. Их применение в сочетании с адьювантами, активизирующими иммунную систему и повышающими иммуногенность, возможно, еще более повысит эффективность АСИТ. Адьюванты могут быть представлены цитокинами (ИЛ-12, ИЛ-18), CpG ДНК (динуклеотидными последовательностями ДНК, содержащими цитидин и гуанозин), термически измененной *Listeria monocytogenes* и синтетическими иммуномодуляторами. Эти адьюванты исходно стимулируют иммунную систему, в частности антигенпрезентирующие клетки, а также индуцируют защитный тип иммунитета, который блокирует развитие ответа Th2-типа и подавляет действие эозинофилов.

Современная медицина располагает и другими возможностями повышения эффективности и привлекательности использования АСИТ. Все они предполагают использование моноклональных антител как анти-IgE, так и анти-ИЛ-4. Применение анти-IgE-антител разрешено FDA в США в качестве средства для лечения бронхиальной астмы. При этом заболевании была доказана их высокая эффективность при блокировании немедленной фазы аллергического ответа, а именно при снижении дегрануляции тучных клеток, что облегчает решение существенных проблем на этапе повышения дозы аллергена при классической АСИТ. Введение анти-IgE-антител перед началом курса АСИТ позволяет существенно сократить фазу достижения необходимой дозы аллергена. При этом сохраняется его способность индуцировать регуляторные Т-клетки, что позволяет блокировать формирование Th2-клеток и реакций поздней фазы.

В будущих исследованиях планируется разработка альтернативных неинъекционных методов АСИТ, а также совершенствование лечебных форм аллергенов.