

Т.Р. Уманец, д.м.н., ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», г. Київ

# Сублингвальная иммуноterapia: позиция Всемирной аллергологической организации

**Аллергические заболевания (АЗ), принимая масштабы пандемии, являются в настоящее время серьезной проблемой для здравоохранения в мире. По данным эпидемиологических международных исследований, в западных регионах Европы 20-30% людей имеют как минимум одно аллергическое заболевание. При этом атопические (IgE-зависимые) заболевания (атопическая форма бронхиальной астмы, аллергический риноконъюнктивит, крапивница, поллиноз, инсектная аллергия) встречаются у 10-40% населения, и каждые 10 лет показатели заболеваемости удваиваются.**

Единственным методом, способным модифицировать естественное течение АЗ, изменить патофизиологические механизмы атопических заболеваний, остановить формирование более тяжелых форм на фоне снижения потребления антиаллергических фармакологических препаратов, продлить стойкую ремиссию, а также предотвратить развитие полисенситизации, улучшить качество жизни пациентов, является метод алергениммунотерапии (АИТ). В основе АИТ лежит введение в организм пациента возрастающих доз аллергенов или их компонентов (аллергенной вакцины, экстракта аллергенов), к которым установлена повышенная чувствительность, с целью формирования иммунологической толерантности, что приводит к уменьшению или полному исчезновению клинических симптомов заболевания.

Последние десятилетия ознаменовались не только существенными достижениями в понимании механизмов АИТ, разработкой новых аллергенных вакцин, а также накоплением доказательной базы по эффективности и безопасности этого метода. В 1998 г. на основании данных многочисленных клинических исследований Всемирная организация здравоохранения сделала выводы, что сублингвальная иммуноterapia (СЛИТ) — перспективный метод, который может стать альтернативой инъекционной иммунотерапии. Спустя 3 года в результате ряда клинических испытаний в руководстве ARIA (международная инициатива по внедрению современных эффективных методов лечения аллергического ринита и бронхиальной астмы) метод СЛИТ был рекомендован для лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита у взрослых и детей. В обновленном руководстве ARIA (2010) указывается на целесообразность применения метода АИТ в лечении некоторых форм бронхиальной астмы; при этом отмечается более высокая безопасность СЛИТ по сравнению с инъекционной.

В 2009 г. Всемирная аллергологическая организация (World Allergy Organization — WAO) публикует первый документ «Sub-Lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper», в котором приведены данные об эффективности и более высокой безопасности СЛИТ как у взрослых, так и у детей. В 2013 г. эксперты WAO, обобщая новые данные о СЛИТ, опубликовали обновленный программный документ «Сублингвальная иммуноterapia: обновленный программный документ Всемирной организации по аллергии 2013». С позиций доказательной медицины в нем представлены современные данные, касающиеся механизмов подъязычной (сублингвальной) иммунотерапии, клинической эффективности и безопасности; классификации побочных реакций; подробный анализ проведенных исследований у детей; критерии отбора больных для СЛИТ; методология клинических испытаний в соответствии с научными стандартами; перспективы развития АИТ; стратегии повышения информированности среди пациентов и медицинского персонала.

В соответствии с данным документом основные положения о механизмах СЛИТ следующие.

- АИТ предоставляет возможность изучить антигенспецифическую толерантность у человека.
- Подкожная АИТ подавляет аллергическое Th2-опосредованное воспаление и увеличивает уровень антигенспецифических IgG, вероятно, с помощью индукции регуляторных Т-клеток (Tregs), иммунного сдвига (Th2 к Th1) и/или апоптоза эффекторных клеток памяти Th2.

• Слизистая оболочка полости рта является естественным местом иммунной толерантности (клетки Лангерганса, FeR1, IL-10, IDO — индоламино-2,3-диоксигеназа). Наличие клеток Лангерганса и моноцитов, способных продуцировать IL-10 и TGF-β, является основной причиной поддержания толерантности. В исследовании J.P. Allam и соавт. (2010) было показано, что Т-клетки, выделенные из слизистой оболочки полости рта человека, в отличие от клеток кожи выделяют

TGF-β1, IL-10, интерферон-γ и IL-17 (особенно в вестибулярной области) и экспрессируют толл-подобный рецептор (TLR) 2,4.

Миндалины и окружающие лимфоидные ткани могут быть также важным местом для местной индукции толерантности к пищевым и ингаляционным алергенам. Многочисленные FOXP3<sup>+</sup> Treg-клетки были обнаружены в язычных и небных миндалинах. Продуцированные миндалинами плазмацитоидные дендритные клетки способны генерировать функциональные CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> Treg-клетки. Эти данные прижизненно исследования человека увеличивают возможность того, что иммуноterapia в отношении ткани миндалин может повысить индукцию толерантности, но это еще предстоит проверить в контексте различных стратегий оральной иммунотерапии.

- СЛИТ в оптимальных дозах является эффективной и может вызывать ремиссию после прекращения лечения и предотвращать новую сенситизацию — результаты, сходные с индукцией толерантности.

- СЛИТ вызывает умеренные системные иммунологические реакции, аналогичные подкожному методу, однако дополнительные местные механизмы в слизистой полости рта и регионарных лимфоузлах, вероятно, имеют значение. Исследования СЛИТ с помощью пыльцы травы показывают увеличение в сыворотке крови алергенспецифического IgG4 и IgG, хотя прирост не так велик, как мы наблюдаем при использовании подкожной АИТ.

- СЛИТ ассоциирована с задержкой алергена в подъязычной слизистой оболочке в течение нескольких часов; значительным ранним повышением уровня алергенспецифического IgE; торможением сезонного уровня IgE; постоянным повышением алергенспецифического IgG4 и IgE-блокирующей активности; ингибированием эозинофилов и снижением молекул адгезии в органах-мишенях; ранним (на 4-12-ю неделю) увеличением периферических фенотипических Tregs и поздним (через 12 мес) сдвигом иммунного ответа в сторону Th1; обнаружением CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> фенотипических Treg-клеток в подъязычной слизистой оболочке; изменением в маркерах дендритных клеток (например, увеличение экспрессии компонента комплемента C1Q), которые коррелируют с клинической реакцией на лечение и требуют дальнейшего изучения.

- В настоящее время биомаркеры, которые являются надежными предикторами клинической реакции на иммуноterapia, не доступны для рутинного использования. Молекулярная диагностика IgE чувствительности помогает корректно отобрать пациентов для иммунотерапии. Быстрый прогресс в молекулярной алергодиагностике в сочетании с более полной информацией о составляющих экстрактов алергенов, доступных для терапии, обеспечивает возможность использовать эти новые знания для прогнозирования реакции на АИТ. Заслуживают дальнейшего изучения тесты активации базофилов и ассоциированные с блокирующей активностью IgG сыворотки крови. Исследования периферических Т- и дендритных клеток имеют важное значение, но эти тесты в настоящее время нецелесообразно использовать в рутинной практике.

## Клиническая эффективность сублингвальной иммунотерапии

По состоянию на июнь 2013 г. было проведено 77 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых (RDBPC) клинических исследований СЛИТ (17 после публикации предыдущего программного документа), из которых 39 с использованием трав, 23 — клеца домашней пыли, 5 — Parietaria и 10 — других алергенов (амброзия, кипарис, олива, береза, кедр; шерсть кошки). Большинство из этих исследований были неоднородными по дозе алергена, продолжительности и отбору пациентов. Тем не менее только в 5 сообщалось

о неэффективности лечения, а в остальных отмечен позитивный результат.

Кокрановские метаанализы RDBPC клинических исследований, проведенных с 2009 по 2013 год, подтвердили эффективность и безопасность СЛИТ для лечения сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита у взрослых, аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей. Дозозависимый эффект продемонстрирован у пациентов с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом. В некоторых из проведенных исследований отмечено, что клиническая эффективность СЛИТ аналогична инъекционной АИТ и может быть эффективна не только у моно-, но и у полисенситизированных больных при условии, что клинически значимые алергены правильно определены.

## Основные положения безопасности применения СЛИТ

- СЛИТ лучше переносится, чем подкожная иммуноterapia. Одно из предполагаемых преимуществ СЛИТ над подкожной АИТ — высокий уровень безопасности, что позволяет использование этой терапии вне медицинских учреждений.

- СЛИТ должна быть назначена только врачом-аллергологом, имеющим соответствующую подготовку и опыт работы.

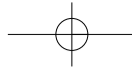
- Пациентам должны предоставляться специальные инструкции в отношении рационального управления побочными реакциями, незапланированными перерывами в лечении и ситуациями, когда СЛИТ должна быть отменена.

- Большинство побочных эффектов СЛИТ — местные реакции (табл. 1), которые появляются во время начала лечения и исчезают в течение нескольких дней или недель без какого-либо медицинского вмешательства (например, коррекции дозы). При комплексном анализе 104 статей по СЛИТ (66 исследований), в которых предоставлена информация о безопасности и толерантности у 4378 пациентов, получивших около 1 181 000 доз СЛИТ, реакции слизистой оболочки полости рта наблюдались у 75% пациентов. В исследованиях, в которых регистрировали тип реакции, 169 (0,056%) из 314 959 доз были классифицированы как системные. Было зарегистрировано несколько случаев анафилаксии (ни одного случая с гипотонией), связанных с СЛИТ, но вместе с тем не было ни одного летального исхода. Для сравнения в документе приводятся данные трехлетнего исследования по безопасности подкожной АИТ, проведенные Американской академией алергии, астмы и иммунологии / Американской коллегией алергии астмы и иммунологии (AAAAI/ACAAI), в котором показано, что системные реакции на подкожную АИТ регистрируются в 0,1% случаев.

Таблица 1. Местные побочные эффекты СЛИТ

Орган-мишень	Симптомы
Слизистая полости рта/ухо	Изменение вкусового восприятия Зуд губ Отек губ Зуд слизистой оболочки полости рта Отек слизистой оболочки полости рта Зуд в ушах Отек языка Ожог языка Язвы в ротовой полости Язвы на языке Раздражение горла Отек языка
Желудочно-кишечный тракт	Тошнота Болезненные ощущения в животе Рвота Боль в животе Диарея

- Факторы риска для возникновения тяжелых побочных эффектов СЛИТ до сих пор не установлены, хотя есть предположение, что пациенты, которые ранее имели системные реакции на подкожную АИТ, могут иметь повышенный риск. Указываются еще определенные факторы риска для СЛИТ, которые ассоциируются с подкожной АИТ: разгар сезона поллиноза, доза и ускоренные графики, наличие бронхиальной астмы. В отличие от подкожной АИТ, ускоренные индукционные режимы



Таблиця 2. Классификация системных реакций при проведении подкожной АИТ

Степень тяжести				
1	2	3	4	5
Наличие одного из симптомов поражения: кожная генерализованный зуд, крапивница, покраснение или ощущение жара; или отек (но не гортани, языка или язычка мягкого неба); или верхние дыхательные пути ринит или зуд задней стенки глотки; или кашель (фарингеальный); или конъюнктивальная гиперемия, зуд или слезотечение; другие симптомы: тошнота, металлический привкус во рту или головная боль	Наличие более чем одного симптомов поражения: нижние дыхательные пути: симптомы астмы: кашель, визинг, затрудненное дыхание (падение показателя PEF или FEV1 <40%, с положительным ответом на ингаляционные бронхолитики); или ЖКТ спастическая абдоминальная боль, рвота или диарея; или другие симптомы: спастическая боль внизу живота (органов малого таза)	Нижние дыхательные пути: симптомы астмы: (падение показателей PEF или FEV1 <40%, резистентные к ингаляционным бронхолитикам) или верхние дыхательные пути отек гортани, языка, мягкого неба со стридором или без него	Нижние дыхательные пути: резкое затруднение дыхания с потерей сознания или без нее или кардиоваскулярные нарушения гипотензия с потерей сознания или без нее	Смерть
Примечание. Учитывая, что дети раннего возраста с анафилаксией неадекватно тяжести заболевания предъявляют жалобы, необходимо наблюдать за их поведением. Как правило, дети становятся вялыми или раздражительными.				

СЛИТ не связаны с большим риском системной реакции. Пиковые, ультрапиковые и безиндукционные программы СЛИТ являются толерантными, также как мультидозовые, мультинедельные программы индукции.

• Существует необходимость общепринятой системы отчетности побочных реакций АИТ, что касается как клинической практики, так и научных исследований.

WAO разработана 5-ступенчатая классификация системных реакций при проведении подкожной АИТ (табл. 2), которая рекомендована и для СЛИТ, а также 3-ступенчатая — для регистрации местных реакций (табл. 3). В основе определения степени тяжести лежит наличие симптомов поражения одного и более систем организма и их тяжесть.

При отчете системных реакций на АИТ/СЛИТ рекомендовано указывать, кроме степени тяжести, время введения адреналина (эпинефрина): «а» ≥5 мин, «б» >5-10 мин, «с» >10 мин, но ≤20 мин, «д» >20 мин, «z» — адреналин не вводился. Кроме того, необходимо указывать первый симптом и время первого симптома. Например: степень тяжести 2а, ринит, 10 мин.

На основании анализа клинических испытаний и данных постмаркетинговых наблюдений экспертами WAO была утверждена номенклатура MedDRA для разработки клинически обоснованной классификации местных реакций СЛИТ (табл. 3). Следует отметить, что желудочно-кишечные явления, связанные со СЛИТ, могут быть классифицированы как местные реакции, если присутствуют только симптомы в ротовой полости, или как системные в случае наличия симптомов других систем.

#### Эффективность применения СЛИТ у детей

- В лечении сезонного аллергического ринита у детей в возрасте ≥5 лет.
- В терапии сезонного аллергического ринита у детей в возрасте ≥4, но <5 лет.

Таблиця 3. Классификация местных реакций при проведении СЛИТ

	Степень тяжести			
	1 Легкая	2 Средняя	3 Тяжелая	Неизвестно
Отек слизистой полости рта, языка или губ Раздражение горла Тошнота Боль в животе Рвота Диарея Изжога Отек язычка	Незначительные и не требует назначения симптоматического лечения и не требует прерывания СЛИТ	Умеренно выраженные или требует назначения симптоматического лечения и не требует прерывания СЛИТ	Симптомы, соответствующие 2-й степени и прерывание СЛИТ из-за местной реакции	Лечение прервано, но нет объективных и/или субъективных данных о тяжести симптомов от пациента или врача
Примечание: любая местная реакция может быть немедленной (<30 мин или отсроченной)				

• С использованием аллергенов трав или клещей домашней пыли может быть рекомендована для лечения аллергического ринита у детей с бронхиальной астмой.

• Прекосезонная СЛИТ пыльцевыми экстрактами у детей может быть столь же эффективна, как и продолжительное лечение.

• СЛИТ клещом домашней пыли эффективна у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

• Данный метод не должен быть рекомендован в качестве монотерапии для лечения бронхиальной астмы.

В общей сложности 51 оригинальных исследований были опубликованы после первого программного документа 2009 г., из которых 25 статей формируют основу для данного обновления.

#### СЛИТ у детей в возрасте до 5 лет

Чаще всего у маленьких детей подкожная АИТ не применяется, в первую очередь из-за опасений, что могут возникнуть трудности по соблюдению схем терапии, в частности в связи симптомами системных реакций. Однако в исследованиях, в которых оценивалась безопасность АИТ у детей в возрасте до 5 лет, сообщалось о таких же частоте и тяжести нежелательных явлений, как и в других возрастных группах. С учетом этих данных в третьем обновлении международного документа «Аллерген-иммунотерапия: Практические параметры» (L. Cox et al., 2011) утверждается:

• АИТ может быть начата у детей в возрасте до 5 лет, если есть показания, которые должны быть основаны на тяжести заболевания, соотношении риск/польза и опыте аллерголога, чтобы сопоставить клиническую картину с данными аллергологического тестирования;

• профилактические преимущества АИТ могут быть более высокими, если лечение рано инициируется; благоприятный профиль безопасности СЛИТ и режим, который не требует инъекций или частых посещений медицинских клиник, может сделать терапию более доступной и приемлемой для маленьких детей и их родителей/опекунов, позволяя начать лечение в возрасте, когда на прогрессирование заболевания можно эффективнее влиять;

• катамнестические и пострегистрационные исследования по оценке безопасности СЛИТ у детей в возрасте до 5 лет показали, что большинство побочных реакций были легкими или умеренными и исчезли без лечения; однако появление местных побочных эффектов СЛИТ у маленьких детей оказалось довольно проблематичным, что часто приводило к отказу от приема капель/таблеток (данный факт меньше регистрировался у детей в возрасте старше 4 лет).

Несмотря на значительный опыт применения и эффективность СЛИТ у детей, остается ряд нерешенных вопросов. Например, какой должна быть оптимальная доза и продолжительность лечения; определение биодоступности капель и таблеток; эффективность СЛИТ у детей, которые не отвечают на фармакотерапию; возможности первичной профилактики респираторной аллергии у детей с atopическим дерматитом или бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом; возможности использования СЛИТ у детей в возрасте до 4 лет; эффективность СЛИТ у детей с аллергией на латекс, пищевой аллергией.

Необходимыми условиями высокого уровня терапевтической эффективности СЛИТ является правильный подбор пациентов. В программном документе WAO утверждается следующее.

- СЛИТ показана пациентам, имеющим симптомы, связанные с экспозицией аллергена и документально установленной IgE-зависимой природой заболевания (кожный прик-тест, аллергенспецифические IgE).

• Аллерген, используемый для иммунотерапии, должен быть клинически значимым в истории болезни.

• Молекулярная диагностика аллергии дает дополнительные данные для соответствующего применения СЛИТ. Идентификация причинных аллергенов является предпосылкой для точного назначения АИТ. Например, растительная пыльца является главной причиной респираторной аллергии во всем мире и содержит ряд аллергенных молекул, некоторые из которых (PhL p1, PhL p2, PhL p5 и PhL p6) из тимфеовки луговой (Phleum pratense) и их гомологи среди других трав являются главными аллергенами. У детей, получавших СЛИТ с использованием экстракта пыльцы 5 трав, показатели sIgE и sIgG4 значительно увеличивались по отношению к PhL p1, PhL p2, PhL p5 и PhL p6, но не PhL p7 или PhL p12 (перекрестно-реагирующие компоненты). Это исследование подтверждает, что начальная фаза СЛИТ с экстрактом пыльцы трав усиливает синтез sIgE и реагирование на одни и те же компоненты аллергенов.

• Возраст не является ограничением.

• Эффект моноаллергенной СЛИТ был продемонстрирован как у моно-, так и у полисенситивизированных пациентов.

• Использование СЛИТ для лечения аллергии на латекс, atopического дерматита, пищевой аллергии и яда перепончатокрылых исследуется; нужно больше доказательств, чтобы поддержать ее клиническое применение для лечения этих заболеваний.

• СЛИТ может рассматриваться в качестве начальной терапии. Отказ от фармакологического лечения не является существенным условием для использования данного метода.

• СЛИТ может быть рекомендована в качестве ранней терапевтической стратегии для лечения респираторной аллергии.

• СЛИТ может быть назначена для следующих пациентов:

- у которых аллергия является неконтролируемой оптимальной фармакотерапией (т. е. пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей);
- у которых фармакотерапия вызывает нежелательные побочные эффекты;
- которые отказываются от инъекций;
- которые не хотят находиться на постоянной или длительной фармакотерапии.

#### СЛИТ у полисенситивизированных пациентов

Необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности СЛИТ и подкожной мультиаллергенной иммунотерапии в клинической практике у полисенситивизированных больных.

Компонентобусловленный диагноз аллергии может повысить надежность выбора конкретных молекулярных компонентов аллергенов для иммунотерапии. Молекулярная диагностика аллергии предоставляет конкретную информацию о молекулярном компоненте аллергена, подтверждая или исключая истинные сенситизации.

IgE-ответ к антигенному комплексу всего экстракта аллергена включает антитела к истинно аллергенным молекулам и высоко перекрестно-реактивным. Расхождение между информацией, полученной с использованием традиционных диагностических процедур, и молекулярной диагностикой подчеркивает полезность компонентной диагностики, по крайней мере, при полисенситизации к пыльце, для лучшего определения правильного назначения АИТ.

Доказательная медицина стала неотъемлемой составляющей в подготовке и адаптации национальных клинических рекомендаций по ведению больных с аллергическими заболеваниями. Обновленный документ WAO предоставляет практическим аллергологам современные знания о СЛИТ, дает возможность более широко использовать данный метод АИТ, особенно в детской практике, благодаря более высокому профилю безопасности и неинвазивности метода. С появлением новых данных в Украине назрела необходимость создания новых клинических рекомендаций по АИТ с учетом вышеизложенных принципов. Повышение информированности и получение соответствующих знаний о возможностях АИТ для лечения аллергических заболеваний среди педиатров, врачей общей практики будет способствовать сотрудничеству с аллергологами и более широкому внедрению АИТ в практику.

Электронную версию документа в полном объеме можно найти по ссылке: <http://www.waojournal.org/content/7/1/6>

