

Виклики сьогодення: COVID-19 та імуноскомпрометовані пацієнти

10-11 грудня 2020 року в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція «Міжнародні Різдвяні читання у Львові», на якій було висвітлено тему «Виклики сьогодення: COVID-19 та імуноскомпрометовані пацієнти». Організатором події виступила кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, котру очолює доктор медичних наук, професор Валентина Володимирівна Чопяк. Формат заходу передбачав трансляцію виступів провідних вітчизняних і закордонних (Німеччина, Велика Британія, Швейцарія, Польща, США, Іспанія) науковців, згрупованих у 5 тематичних сесій, присвячених різним проблемам імуноскомпрометованих пацієнтів. У читаннях узяли участь імунологи, алергологи, сімейні лікарі, терапевти, педіатри, інфекціоністи, пульмонологи, ревматологи, кардіологи, оториноларингологи, дерматологи тощо.



Професор Енріке Фернандес-Кальдас (Університет Південної Флориди, США; Immunotek, Іспанія) у своєму виступі охарактеризував сучасні підходи до алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ). За визначенням, імунотерапія (ІТ) – це комплекс методів лікування різноманітних захворювань із застосуванням імунологічних механізмів впливу. ІТ включає імуносупресію при трансплантації органів або автоімунних захворюваннях, лікування за допомогою інтерферонів, клітинну терапію онкопатологій, застосування гіпосенсибілізуючих засобів для лікування алергічних захворювань (АЗ). За словами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ІТ – це єдине етіотропне лікування, що разом з уникненням алергенів може змінити природний перебіг АЗ і запобігти розвитку бронхіальної астми (БА) у хворих з алергічним ринітом (АР).

Загалом лікування АЗ ґрунтується на 4 основних принципах: контроль оточення, фармакотерапія, ІТ і санітарно-просвітницька робота. Протягом останнього часу з'ясувалося, що ІТ має бути високодозовою, оскільки саме така методика дає змогу стимулювати продукцію Т-хелперів 1 типу й імуноглобулінів (Ig) класу G. У свій еволюційний ІТ пройшла довгий шлях від застосування водних екстрактів алергенів до алергоїдів і сублінгвальних препаратів. Подальші перспективи розвитку ІТ включають застосування цього методу в поєднанні з біологічними агентами, створення та впровадження у використання альтернативних методів вакцинації, розроблення вакцин зі зменшеною алергенністю, вихід на фармацевтичний ринок рекомбінантних алергенів і препаратів для внутрішньолімфатичного введення. З метою підвищення ефективності (скорочення часу до досягнення ефекту) та зменшення побічних ефектів (збереження імуногенності на тлі зниження алергенності) було розроблено модифіковані алергени для АСІТ: алергоїдні вакцини, що можна використовувати в протоколах прискореної та кластерної ІТ. Важливим етапом виробництва сучасних алергоїдних препаратів є полімеризація з глутаровим альдегідом, після котрої на поверхні полімеризованих молекул залишається мало епітопів, здатних зв'язувати IgE. Унаслідок цього алергоїди є безпечнішими в застосуванні, ніж нативні алергени.

Антиген-презентація під дією нативних алергенів відбувається за дегрануляцією опасистих клітин і базофілів, унаслідок чого зростає кількість Т-хелперів 2 типу й IgE. Натомість під час надходження до організму модифікованих алергенів використовуються фагоцитарна та піноцитарна системи, внаслідок чого генеруються цитокіни збалансованого профілю, а В-лімфоцити пам'яті виробляють IgG.

Загалом перевагами алергоїдів є більша молекулярна маса, менша здатність зв'язувати IgE на тлі аналогічного зв'язування IgG порівняно з нативними алергенами, однакове розпізнавання клітин, зменшення активності ферментів. Ці переваги забезпечують високу імуногенність, меншу алергенність, можливість застосування вищих доз і прискорених схем терапії, можливість змішування.

Висока ефективність алергоїдів була підтверджена в низці досліджень. Зокрема, W.J. Metzger і співавт. довели, що полімеризований антиген амброзії пришвидшує імунізацію atopічних пацієнтів і спричиняє меншу кількість побічних ефектів, аніж стандартні мономерні препарати.

В Іспанії динаміка застосування алергоїдів є позитивною: у 2009 р. алергоїди становили лише 34,6% препаратів для АСІТ, у 2014 р. – 52%, а у 2019 р. – уже 71,9%.

Основними вимогами до препарату для АСІТ є доведена ефективність, швидке настання клінічного результату, тривалий ефект, зменшення вираженості симптомів і потреби в лікуванні, хороше співвідношення вартість/ефективність, нечасті сеанси вакцинації, гнучкість тактики дій у разі пропускання дози, проста схема застосування. Цим вимогам відповідають лише деякі (на явні на фармацевтичному ринку) засоби.

Алергенні екстракти для сублінгвальної АСІТ Oraltek (Immunotek) продемонстрували високу ефективність і відмінну безпеку в клінічних дослідженнях за участю хворих з АР і БА. Легкі побічні ефекти спостерігалися лише в 1,7% учасників. Слід зауважити, що пацієнти високо оцінили зручність застосування

препарату у формі спрею. Це відобразилося у високому показнику прихильності до лікування: 95%. Внутрішні дані компанії Immunotek свідчать, що з 54 тис. процедур АСІТ за допомогою препарату Oraltek побічні ефекти спостерігалися лише у 2 випадках (0,004%).

ІТ алергоїдами Alxoid (Immunotek) також продемонструвала високу безпечність і в дітей, і в дорослих (Guzman-Fulgenico M. et al., 2016). Висока ефективність АСІТ за допомогою цього препарату не викликає сумнівів. Subiza та співавт. (2008) довели, що кластерна ІТ модифікованої глутаровим альдегідом суміші алергенів трав сприяє поліпшенню результатів специфічних назальних провокаційних тестів уже через 2,5 міс. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з використанням нового кластерного протоколу дозування виявило ефективність і безпечність високополімеризованого екстракту трав'яного пилку в лікуванні хворих з АР і БА. За період лікування більшість пацієнтів отримали 16 ін'єкцій. Негайні місцеві реакції спостерігалися в 0,7% випадків ін'єкцій на етапі збільшення дози, системні реакції 1 ступеня – в 0,6%, системні реакції 2 ступеня не спостерігалися (Klimek et al., 2014). Схожі дані було отримано й для кластерної ІТ високополімеризованими екстрактами алергенів пилового кліща. Доведено, що застосування такого лікування вже через рік дає змогу зменшити інтенсивність лікування БА відповідно до покрокової схеми Global Initiative for Asthma (GINA).

Отже, АСІТ – єдиний доступний людству спосіб лікування, здатний змінити природний перебіг АЗ. І сублінгвальний, і підшкірний способи АСІТ є дієвими та безпечними. Впродовж останніх років компанією Immunotek було проведено клінічні дослідження препаратів для АСІТ Oraltek та Alxoid, які підтвердили високу ефективність і безпеку цих засобів.



Завідувач кафедри клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Андрій Ігорович Курченко та медичний директор компанії «Дансон Фарма», директор клініки сімейної та функціональної медицини FXMed Сергій Дмитрович Юр'єв присвятили виступ тактиці ведення пацієнтів з алергією до кліщів в умовах пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

За даними різних авторів, алергію до кліщів домашнього пилу (КДП) у світі мають від 65 до 130 млн людей. Поширеність цього виду алергії особливо висока серед осіб із БА (в межах 50%) та АР (45%). Основними алергологічно значимими видами КДП є *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* та *Blomia tropicalis*. Сенсibiliзацію до кліщових антигенів Der p1 і Der p2 виявляють у 63-97% пацієнтів з алергією на КДП. У 74% відзначається сенсibiliзація до Der p23. Сенсibiliзація до Der p1 і Der p23 до п'ятирічного віку є предиктором БА в шкільному віці. Значимими молекулами алергенів також є Der p5 і Der p7, які можуть зв'язувати ліпіди, глікопротеїни та гліколіпіди для взаємодії зі вродженою імунною системою та впливати на доставку антигена. Алергени цих груп виявляються приблизно в 30% пацієнтів з алергією на КДП та асоціюються з розвитком БА. Своєю чергою, Der p11 (параміозин) поширений у субпопуляції пацієнтів з алергічним дерматитом (АД).

Ведення пацієнтів з алергією на КДП передбачає ретельний збір анамнезу, проведення шкірних тестів або визначення специфічних IgE до екстрактів пилового кліща й окремих їхніх молекул, поради щодо уникнення впливу алергенів, створення плану симптоматичного лікування АР або БА, підшкірну чи сублінгвальну АСІТ із застосуванням екстракту алергену КДП. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації алергології та клінічної імунології (2016), відбір пацієнтів для АСІТ здійснюється на основі виявлення алергенів Der p1, Der p2, Der p10, але на момент створення цих рекомендацій іще не було відомо про вагомий роль Der p23. Важливими сенсibiliзуючими компонентами КДП є Der p1, Der p2, Der p23, Der f1 і Der f2, з яких Der p1 є найбільш клінічно значимим алергенним компонентом для ефективної АСІТ.

Особливо важливою в діагностичному процесі в педіатрії є одноетапність дослідження на алергени. Провідним сучасним методом діагностики за умов алергії на КДП є тест ALEX² (Allergy Explorer), який дає змогу виявити найбільшу кількість алергенів порівняно з іншими методами (ImmunoCAP, ImmunoCAP ISAC). Основними перевагами методу ALEX² є внутрішній і зовнішній контроль якості за допомогою калібрувального чипа з 4 контрольними точками, відсутність людського фактора (результати інтерпретуються за допомогою системи штучного інтелекту), можливість отримати детальний звіт про профіль сенсibiliзації пацієнта. Згідно з результатами дослідження L. Koch і співавт. (2020), у пацієнтів з алергією до КДП мультиплексний аналіз ALEX² характеризується діагностичною чутливістю на рівні 97,3%. Установлено також, що визначення сенсibiliзації виключно до Der p1 і Der p2 недостатньо, Der p23 є незамінним для діагностики, а додаткове тестування з Der p10 і Der p20 підвищує чутливість обстеження.

Згідно з консенсусом WAO-ARIA-GA²LEN із точної молекулярної алергодіагностики (оновлення 2020), тест ALEX² відповідає вимогам до діагностики другого (представлена екстрактами алергенів) і третього (представлена окремими молекулами) рівнів, а результати цього тесту добре збігаються з результатами ISAC. Окрім того, тест ALEX² відповідає стратегії діагностики алергії низу вгору, коли спочатку проводять дослідження з ізолюваними алергенами, а також дає змогу отримати розширений профіль IgE, що відповідає засадам персоналізованої медицини.

Що стосується лікування, то єдиним хворобомодифікуючим методом у цьому випадку є АСІТ. За рекомендаціями Європейської асоціації алергології та клінічної імунології, сублінгвальні препарати для АСІТ рекомендовані дітям із контрольованою БА, опосередкованою алергією до КДП, як додаткове лікування для зменшення вираженості симптомів і потреби в ліках. Підшкірні препарати для АСІТ аналогічною метою рекомендовані дітям і дорослим. І сублінгвальна, і підшкірна АСІТ являють собою високоефективні та безпечні терапевтичні методи, що покращують якість життя пацієнтів з АР і БА. АСІТ забезпечує довгострокову ремісію та запобігає новій сенсibiliзації. При застосуванні препарату для сублінгвальної АСІТ Oraltek (Immunotek) покращення самопочуття спостерігалося у 86% пацієнтів з алергією БА, АР або ринокон'юнктивітом. Oraltek представлено у формі спрею для сублінгвального нанесення, що дає змогу покрити більшу поверхню слизової оболонки, підвищуючи поглинання препарату імунними клітинами. Додатковою важливою для застосування в педіатрії перевагою є приємний смак завдяки відсутності фенолу та застосуванню ананасового ароматизатора.

Своєю чергою, підшкірна АСІТ за допомогою полімеризованого алергоїдного препарату Alxoid (Immunotek) характеризується високою імуногенністю та нижчою алергенністю порівняно з нативними екстрактами алергенів. Полімеризація препарату дає змогу використовувати прискорені режими введення алергенів, досягаючи максимальної дози за нетривалий проміжок часу.

У пацієнтів із підтвердженням COVID-19 незалежно від тяжкості перебігу АСІТ (і сублінгвальну, і підшкірну) слід припинити до повного зникнення симптомів. Пацієнтам, які приймають препарати для сублінгвальної АСІТ у домашніх умовах, за появи ознак захворювання слід порадитися з лікарем перед застосуванням наступної дози. Пацієнти, котрі одужали від COVID-19, та особи, в яких виявлені антитіла до SARS-CoV-2 після, ймовірно, безсимптомного захворювання, можуть розпочинати чи продовжувати АСІТ відповідно до сформованого раніше плану.



У доповіді доцента кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидата медичних наук Світлани Олександрівни Зубченко було висвітлено питання АСІТ у період пандемії COVID-19.

За даними Європейської асоціації алергології та клінічної імунології, за останні 10 років кількість пацієнтів з АЗ зросла в 5-6 разів. В Україні на АЗ страждають до 20% населення. Наразі особливу увагу привертає питання COVID-19 і патологічних станів, які можуть бути схожими з коронавірусною інфекцією за клінічною картиною. Для COVID-19 характерний анамнез контакту з хворим, тривалість хвороби 7-25 днів, інтоксикаційний синдром (підвищення температури, болі в м'язах, головні болі, втомлюваність). Останні дві ознаки можуть також іноді супроводжувати АЗ. Окрім того, для АЗ типове погіршення чи зникнення нюхових і смакових відчуттів, що може стати причиною діагностичної помилки.

На відміну від артеріальної гіпертензії та цукрового діабету, поширеність АР, БА, харчових алергій та АД серед перших пацієнтів із COVID-19, виявлених в Ухані, була незначною (Zhang J.-J. et al., 2020). Схожу тенденцію виявили європейські дослідники, котрі встановили, що наявність АЗ не є фактором ризику розвитку чи тяжкого перебігу COVID-19 у дітей і дорослих. Імовірно, це зумовлено особливостями лікування АЗ, зокрема БА.

Продовження на стор. 26.

ALXOID[®]

Модифіковані
екстракти
алергенів
(алергоїди)
для підшкірної
імунотерапії



ORALTEK[®]
perilingual **SPRAY**

Гліцеринові алергени
для сублінгвального
введення



Дерева



Злаки



Бур'яни



Кліщі
домашнього пилу



Епітелій
тварин



Плісняві
гриби

• Біологічно стандартизовані
алергенні екстракти

• Висока імуногенність
• Знижена алергенність

• Високий профіль безпеки
• Висока клінічна ефективність

Зареєстровано в Україні. Сертифікат відповідності № UA/17900/01/01 та UA/17905/01/01, № UA/17858/01/01 та UA/17857/01/01



АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ ПАСПОРТ ПАЦІЄНТА

1 крапля
крові

48 годин
перевірка

на **295** відомих
алергенів

Ексклюзивний представник в Україні
ТОВ "АЛЕКС ДІАГНОСТИКА УКРАЇНА"
mascoarraydx.com.ua
+38 (044) 334 51 03

ALEX²
ALLERGY EXPLORER