

В.Ф. Лапшин, д.м.н., профессор, Т.Р. Уманец, к.м.н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Аллергенспецифическая иммунотерапия атопических заболеваний: прошлое, настоящее, будущее

2011 год ознаменован столетием метода аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). Такое знаменательное событие не могло не быть отмечено специалистами в области аллергологии. 30-й конгресс Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) (11-15 июня, г. Стамбул) проходил под девизом: «Празднование 100-летия применения иммунотерапии в лечении аллергии, 1911-2011 гг.». Были освещены исторические аспекты возникновения аллергии и развития АСИТ, основные механизмы подкожного и сублингвального методов, их дозозависимые эффекты, эффективность используемых режимов, подходы у полисенситивизированных пациентов, инновационные технологии и стратегия будущих исследований в данной области. Важный документ EAACI, который был представлен и одобрен конгрессом, – Европейская декларация по АСИТ (www.eaaci.net). Ее цель – обратить внимание ведущих ученых мира на проблему пандемии аллергических заболеваний и возможности их профилактики и лечения с использованием АСИТ. В работе конгресса приняли участие и ведущие украинские ученые, которые представили свои научные работы на его сессиях.

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, 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 патофизиологические механизмы atopических заболеваний, приостановить формирование более тяжелых их форм на фоне снижения потребления противоаллергических лекарственных препаратов, продлить стойкую ремиссию, а также предотвратить развитие полисенситивизации, изменить естественное течение заболевания, улучшить качество жизни, является АСИТ. В настоящее время АСИТ позиционируется как болезнью-модифицирующее 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 пыльцу 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 полисенситивизации.

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

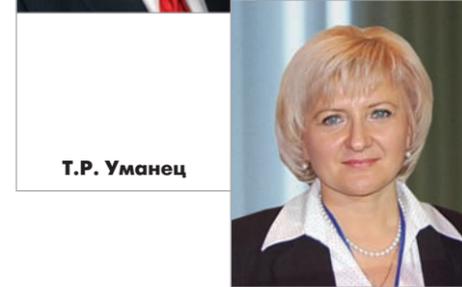
В соответствии с современными представлениями АСИТ обуславливает два различных, возможно, последовательных механизма – генерацию Т-регуляторных клеток (T-regs) и переклечение иммунного ответа с Th2 на Th1. Введение аллергенов активирует секрецию интерлейкина-10 (ИЛ-10) дендритными клетками, которые способствуют индукции Т-регуляторных клеток, секретирующих ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β), вызывающих супрессию как Th2-, так и Th1-клеток. Кроме того, ИЛ-10 индуцирует секрецию В-клетками аллергенспецифических IgG₁, IgG₄, IgA. Ряд исследователей подтвердили важную роль в механизмах АСИТ специфических IgG₁, IgG₄, IgA, которым отводится роль блокирующих антител. При проведении АСИТ возможно образование антизотипических 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 ответственности 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- β , 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.Ф. Лапшин



Т.Р. Уманец

в свою очередь приводит к снижению накопления в тканях организма большого медиатора воспаления, высвобождаемых из этих клеток, и секреции хемотаксических посредников, инициирующих позднюю фазу аллергического воспаления и специфическую 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. Совокупность перечисленных механизмов определяет специфический компонент аллерговакцинации.

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

сенсibiliзацію к аероаллергенам (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 ≥ 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 (С).

Рекомендовано прекращение АСИТ у беременной женщины в фазе повышения дозы (D).

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

АСИТ может быть рекомендована ВИЧ-позитивным пациентам (при пылевой и бытовой сенсibiliзации), у которых отсутствует вирусемия, оппортунистические инфекции и уровень CD4+ ≥ 400 клеток (μ/L) (С). 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 (С).

Таблица. Классификация системных реакций при проведении подкожной АСИТ

Степень тяжести				
1	2	3	4	5
Наличие симптомов поражения одного из органов:	Наличие симптомов поражения более одного органа:			
Кожа – генерализованный зуд, крапивница, покраснение или ощущение жара или отек (но не гортани, языка или язычка мягкого неба)	Нижние дыхательные пути – кашель, свистящее дыхание, затрудненное дыхание (снижение показателей ПСВ или ОФВ ₁ < 40% с положительным ответом на ингаляционные бронхолитики)	Нижние дыхательные пути – симптомы астмы (снижение показателей ПСВ или ОФВ ₁ < 40%, резистентные к ингаляционным бронхолитикам)	Нижние дыхательные пути – резкое затруднение дыхания с или без потери сознания	Смерть
Верхние дыхательные пути – ринит или зуд задней стенки глотки, или кашель (фарингеальный)	ЖКТ – спастическая абдоминальная боль, рвота или диарея	Верхние дыхательные пути – отек гортани, языка, мягкого неба с или без стридора	Кардиоваскулярные нарушения	
Конъюнктивит – гиперемия, зуд или слезотечение	Другие симптомы – спастическая боль внизу живота (органов малого таза)		Гипотензия с или без потери сознания	
Другие симптомы – тошнота, металлический привкус во рту или головная боль				
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт ПСВ – пиковая скорость выдоха ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.				

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 (С).

7. Системные реакции.

Учитывая что в большинстве случаев тяжелые системные реакции 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) (В).

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 (С). 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 анафилаксией предъявляют жалобы, неадекватные их тяжести, необходимо наблюдать за их поведением. Как правило, они становятся вялыми или раздражительными, неуправляемыми.

8. Применение β -блокаторов.

Рекомендовано не использовать β -блокаторы, в том числе кардиоселективные, в период проведения подкожной АСИТ в связи с высоким риском развития тяжелой резистентной к лечению анафилаксии (С). β -блокаторы могут усиливать выброс медиаторов в случае IgE-зависимых и IgE-независимых анафилактических реакций.

В случае резистентной к лечению анафилаксии, ассоциированной с β -блокаторами,

эффективно внутривенное введение глюкагона (С).

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 (С).

10. Премедикация и АСИТ.

Премедикация уменьшает риск развития системных и местных реакций при проведении АСИТ (А).

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 (А).

Комбинация кетотифена, метилпреднизолона и теофиллина или антагонистов H₁-, H₂-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 (А).

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

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 (А) и интраназальной (С) 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 пылевыми 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 (В).

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, депонируемые 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-глобукоуронидазой) 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/СpG (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.

Список литературы находится в редакции. 