



Т.Р. Уманец

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ПОЛОЖЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Ключові слова: алерген-специфічна імунотерапія, атопічні захворювання, доказова медицина.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, атопические заболевания, доказательная медицина.

Key words: allergen specific immunotherapy, atopic diseases, evidential medicine.

Представлено оновлені міжнародні положення для клінічної практики з використання алерген-специфічної імунотерапії та нові підходи до її удосконалення.

Представлены обновленные международные положения для клинической практики по применению аллерген-специфической иммунотерапии и новые подходы к ее усовершенствованию.

The article introduces review of update international regulations for clinical practice concerning usage of allergen-specific immunotherapy and novel approaches for improving this treatment.

По данным эпидемиологических исследований, атопические (IgE-зависимые) заболевания – атопическая форма бронхиальной астмы, аллергический риноконъюнктивит, крапивница, поллиноз, инсектная аллергия – выявляются у 10–40% населения, причем количество больных во всем мире каждые 10 лет удваивается [8,12].

Современная стратегия ведения больных с аллергическими заболеваниями включает элиминационные мероприятия для контроля окружающей среды, фармакотерапию, аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) и образование пациентов [1–5,7,8,11,12].

Элиминация причинно значимых аллергенов из окружающей среды рассматривается как первая линия в контроле заболевания. Фармакотерапия позволяет контролировать клиническое состояние больных, но не излечить больного и изменить прогноз развития атопических заболеваний [7,17].

АСИТ остается единственным методом, способным изменить патофизиологические механизмы атопических заболеваний, остановить формирование их более тяжелых форм на фоне снижения потребления антиаллергических фармакологических препаратов, удлинить стойкую ремиссию, а также предотвратить развитие полисенсibilизации, изменить естественное течение заболевания, улучшить качество жизни. В настоящее время АСИТ позиционируется как «болезнь-модифицирующее лечение» [14,17,21,23].

Последние десятилетия ознаменовались существенными достижениями в понимании механизмов АСИТ, разработкой новых аллергенных вакцин, а также накоплением доказательной базы по эффективности и безопасности данного метода [15,16].

Многочисленными рандомизированными многоцентровыми исследованиями показана эффективность АСИТ при аллергическом рините, конъюнктивите, атопической астме, инсектной аллергии. При этом положительный терапевтический эффект достигается в 80–90% случаев и более [6,10,11,13,14,17–23].

Резюмируя исследования, касающиеся АСИТ у взрослых и у детей, ведущими международными аллергологическими сообществами (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) пересматриваются и разрабатываются положения клинических рекомендаций с учетом доказательной медицины [10,23].

Основные обобщающие положения, которые были рассмотрены:

1. Новые показания для АСИТ:

– АСИТ может быть эффективна у больных с атопическим дерматитом, имеющим сенсibilизацию к аэроаллергенам (уровень В);

– АСИТ может быть рекомендована больным с инсектной аллергией на яд перепончатокрылых насекомых, имеющих большие местные реакции на укусы, что влияет на качество их жизни. АСИТ значительно уменьшает размеры и длительность сохранения местной реакции и особенно показана у пациентов, связанных с профессиональной деятельностью (пчеловоды) (уровень В).

2. 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 (уровень В).

Сывороточная триптаза – сериновая протеаза, высвобождаемая из тучных клеток, является лабораторным маркером для диагностики острых аллергических реакций. Высвобождение триптазы возникает при дегрануляции тучных клеток, независимо от ее типа – IgE-опосредованной или прямой [22]. Поэтому уровень сывороточной триптазы повышается при активации мастоцитов, что характерно как для анафилактических, так и для анафилактоидных реакций.



Классификация системных реакций при проведении подкожной АСИТ

Степень тяжести				
1	2	3	4	5
Наличие симптомов поражения одного из: - <u>кожа</u> генерализованный зуд, крапивница, покраснение или ощущение жара, отек (но не гортани, языка или язычка мягкого неба); - <u>верхние дыхательные пути</u> : ринит, зуд задней стенки глотки или кашель (фарингеальный); - <u>конъюнктивы</u> : гиперемия, зуд или слезотечение; <u>другие симптомы</u> тошнота, металлический привкус во рту, головная боль.	Наличие симптомов поражения более одного из: - <u>нижние дыхательные пути</u> : симптомы астмы: кашель, визинг, затрудненное дыхание (падение показателей РЕФ или FEV1<40% с положительным ответом на ингаляционные бронхолитики); - <u>ЖКТ</u> спастическая абдоминальная боль, рвота или диарея; <u>другие симптомы</u> спастическая боль внизу живота (органы малого таза).	- <u>нижние дыхательные пути</u> : симптомы астмы: (падение показателей РЕФ или FEV1<40%, ризистентные к ингаляционным бронхолитикам) или - <u>верхние дыхательные пути</u> : отек гортани, языка, мягкого неба со стридором или без него.	- <u>нижние дыхательные пути</u> : резкое затруднение дыхания с потерей сознания или без нее; - <u>кардиоваскулярные нарушения</u> : гипотензия с потерей сознания или без нее.	смерть

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 (уровень Д).

С 2005–2006 гг. изучается безопасность АСИТ у детей до 5-летнего возраста [6,8,10–12,18–23]. Эффективность и безопасность сублингвальной АСИТ у детей ≥ 3 лет доказана при аллергическом рините, а также при сочетании с бронхиальной астмой [23].

Работами зарубежных авторов показана эффективность и безопасность применения АСИТ у детей с 2-летнего возраста [13,19,20]. В связи с отсутствием повышенного риска развития системных реакций при проведении АСИТ у детей с 2-х 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 рекомендован к использованию у детей с более раннего возраста (с 2-х лет).

Международный консенсус по детской астме (PRACTALL, 2008) рекомендует проведение АСИТ у детей с 3 лет [11].

4. Беременность:

– АСИТ может быть продолжена, если беременность наступила в поддерживающей фазе терапии (уровень С);

– АСИТ рекомендовано прекратить у беременной женщины, если она получает терапию в фазе повышения дозы аллергенной вакцины (уровень Д).

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

АСИТ может быть рекомендована у ВИЧ-позитивных пациентов (при пыльцевой и бытовой сенсибилизации), у которых отсутствует вирусемия, СПИД-ассоциированная патология, оппортунистические инфекции и уровень СД4 ≥ 400 клеток (μL) (уровень С). Необходимо оценить соотношение польза/риск индивидуально для каждого пациента.

6. Локальные реакции:

– взаимосвязь с системными реакциями. Местные реак-

ции при проведении АСИТ не ассоциированы с развитием системных реакций и часто индивидуальны. Встречаются у 26–82% пациентов, получающих АСИТ и 0,7–4% – подкожным методом. Однако, больные с частыми большими (более 25 мм) местными реакциями в период проведения АСИТ имеют высокий риск развития системных реакций (уровень С);

– 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 наличием болезненности в месте инъекции в связи с его раздражающим эффектом (уровень С);

7. Системные реакции:

– учитывая, что в большинстве случаев тяжелые системные реакции развиваются в течение первых 30 минут после инъекции аллергенной вакцины, рекомендация о наблюдении пациента в течение 30 минут остается без изменений. Необходимо учитывать, что в 27–50% случаев развиваются отсроченные системные реакции (после 30 минут от введения аллергенной вакцины) и они, как правило, не тяжелые (в виде крапивницы, визинга, стридора и снижения показателей пикфлоуметрии) (уровень В);

– у 10–23% пациентов может развиваться бифазная анафилактическая реакция. Бифазная реакция характеризуется полным купированием симптомов начальной реакции и повторным развитием менее тяжелых симптомов анафилаксии в течение 2–24 часов (уровень С). Поэтому необходимо информировать пациента о возможной реакции и необходимости обращения к неотложной помощи.

Всемирной Организацией Аллергии (WAO) разработана новая классификация системных реакций по степени тяжести при проведении подкожной АСИТ (табл. 1) [10]. В основе определения степени тяжести лежит наличие симптомов поражения одного и более систем организма и их тяжесть. Учитывая, что дети раннего возраста с анафилаксией неадекватно тяжести предъявляют жалобы, необходимо наблюдать за их поведением. Как правило, такие больные становятся вялыми или раздражительными, «неуправляемыми».



8. Использование β -блокаторов:

– рекомендовано не использовать β -блокаторы, в т. ч. кардиоселективные, в период проведения подкожной АСИТ, в связи с высоким риском развития тяжелой, терапирезистентной анафилаксии (уровень С). β -блокаторы могут усиливать выброс медиаторов в IgE-зависимых и не IgE-зависимых анафилактических реакциях.

– в случае резистентной к лечению анафилаксии, ассоциированной с β -блокаторами, эффективно внутривенное введение глюкагона (уровень С).

9. Использование ингибиторов АПФ.

Рекомендовано прекратить прием данных препаратов у пациентов с инсектной аллергией на яд перепончатокрылых насекомых во время проведения АСИТ в связи с риском тяжелых системных реакций (уровень С).

10. Премедикация и АСИТ.

– премедикация уменьшает риск развития системных и местных реакций при проведении АСИТ (уровень А);

– премедикация с использованием антигистаминных препаратов II поколения уменьшает частоту местных и системных реакций при проведении АСИТ при ускоренном (cluster) и «шок» (rush) методах;

– использование монтелукаста для премедикации эффективно при «шок»-методе АСИТ (уровень А);

– использование омализумаба перед проведением АСИТ повышает ее безопасность и переносимость при ускоренной и «шок»-схемах у больных со средней степенью тяжести бронхиальной астмы и аллергическим ринитом. Комбинированное использование омализумаба и АСИТ эффективнее улучшает симптомы бронхиальной астмы, по сравнению с АСИТ (уровень А).

11. До настоящего времени не достаточно данных об эффективности проведения АСИТ при аллергии на тараканы, а также использование мультиаллергенной АСИТ (уровень В).

12. Неинъекционные пути проведения АСИТ:

– доказана эффективность (уменьшение симптомов, объема медикаментозного лечения) сублингвальной (уровень А) и интраназальной (уровень 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 пыльцевыми аллергенами), оральной и сублингвальной АСИТ при пищевой аллергии, внутрилимфатической (3-кратное введение в паховые лимфатические узлы) при поллинозе.

13. Экстракты аллергенов с высокой протеолитической активностью, т. к. аллергены тараканов и грибов не следует комбинировать с другими аллергенами при приготовлении аллергенной вакцины, в связи с потерей активности ее компонентов (уровень В).

14. 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, а с другой – на

сохранение или усиление их иммуногенных свойств. Это необходимо для повышения терапевтической эффективности АСИТ и улучшения профиля безопасности лечебных форм аллергенов [10,16,17,21].

Для этого используют как изменение способов введения и доставки лечебных аллергенов (неинъекционные методы АСИТ), так и разнообразные методы модификации самих аллергенных начал. Модификация аллергенов дает возможность сократить длительность курса иммунотерапии.

Наиболее изучаемые 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 [16,21].

Хотя большая часть описанных биотехнологических подходов к созданию аллергенов для АСИТ носит экспериментальный характер, часть разработок уже завершилась созданием применяемых в клинике препаратов.

ВЫВОДЫ

Приведенный перечень научных направлений, разрабатываемых в настоящее время, свидетельствует об огромном интересе, который проявляют исследователи всего мира к проблеме аллерген-специфического лечения аллергических заболеваний. Внедрение новых международных рекомендаций, основанных на результатах доказательной медицины, в клиническую практику позволит улучшить качество оказания специализированной помощи пациентам с atopическими заболеваниями, переориентировать тактику аллергологов в отношении аллерген-специфической иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вороненко Ю.В. Алергологія: Підручник / Вороненко Ю.В., Кузнецова Л.В., Пухлик Б.М. та ін.; за ред. Вороненко Ю.В., Кузнецової Л.В. – К., 2008 – 366 с.
2. Клиническая алергологія і імунологія: керівництво для практикуючих лікарів / Под. ред. Горячкиної Л.А., Кашикіної К.В. – М: Миклош, 2009 – 432 с.
3. Ласиця О.І. Специфічна вакцинація алергенами у дітей: Метод. реком. для лікарів-інтернів, лікарів загальної практики та лікарів-алергологів / Ласиця О.І., Недельська С.М. – Запоріжжя, 2002. – 44 с.
4. Лечение аллергических болезней у детей / Под ред. Балаболкина И.И. – М.: ООО «Медицинское информ. агентство», 2008 – 352 с.
5. Пухлик Б.М. Конспект алерголога / Пухлик Б.М. – Вінниця: «ІТІ», 2008 – 96 с.
6. Abramson M. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review / Abramson M., Puy R., Weiner J. // Allergy. – 1999. – №54. – P. 1022–1041.
7. Alvarez E.-Cuesta Standards for practical allergen-specific immunotherapy / Alvarez E.-Cuesta, Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.K., Malling H.J., Valovirte E. // Allergy. – 2006. – №61 (Suppl 82). – P. 1–20.
8. Bousquet J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz et al // Allergy. – 2008. – №63 (suppl 86). – P. 160.
9. Akdis C. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy / Akdis C., Dlaser K. // Allergy. – 2000. – №55. – P. 522–530.
10. Cox L. Allergen Immunotherapy: A practice parameter third update / Cox L., Nelson H., Lockey R. et al // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – №127 (1 Suppl). – P. S1–55.
11. Dacharier L.B. Diagnosis and treatment of asthma in childhood:



- a Practall consensus report / *Dacharier L.B., Boner A., Garlsen H.H. et al* // *Allergy*. – 2008. – №63. – P. 5–34.
12. Global strategy for asthma management and prevention // Update 2009.
13. *Jacobsen L., Valovita E.* // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2007. – №7 (6). – P. 556–560.
14. *Jacobsen L.* Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma 10 - year follow - up on the PAT study / *Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S. et al* (The PAT investigator group) // *Allergy*. – 2007. – №62 (8). – P. 943–948.
15. *Larde M.* Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy / *Larde M., Akdis C., Valente R.* // *Nat Rev Immunol.* – 2006. – №6. – P. 761–771.
16. *Mubeccel Akdis* Mechanisms of allergen-specific immunotherapy / *Mubeccel Akdis, Cermi A. Akdis* // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – №119 (4) – P. 780–789.
17. *Moises A.* Calderon Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond / *Moises A. Calderon, Thomas B. Casale, Alkis Togias et al* // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – №127 (1). – P. 30–38.
18. *Nelson H.S.* Efficacy and safety of allergen immunotherapy in children / *Nelson H.S.* // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – №96 (Suppl 1). – P. 2–5.
19. *Pajno G.B.* Allergen immunotherapy in early childhood : between Scylla and Charybdis / *Pajno G.B.* // *Clin Exp Allergy.* – 2005. – №35. – P. 551–553.
20. *Rodriguez Perez N., Ambriz Moreno Mde J.* // *Rev Allerg Mex.* – 2006. – №53 (2). – P. 47–51.
21. *Spertini F.* Allergen-Specific Immunotherapy of Allergy and Asthma: Current and Future Trends / *Spertini F., Raymond C., Leimgruber A.* // *Expert Review of Respiratory Medicine.* – 2009. – Режим доступа: www.medscape.com
22. *Schwartz L.B.* Effector cells of anaphylaxis: mast cells and basophils / *Schwartz L.B.* // *Novartis Found Symp.* – 2004. – №257. – P. 65–74.
23. *Walter Canonica G.* Sub-lingual Immunotherapy World allergy Organisation Position paper / *Walter Canonica G.* // *WAO Journal.* – 2009. – P. 233–281.

Сведения об авторе:

Уманец Т.Р., к. мед. н., ведущий научн. сотр. отдела проблем аллергии и иммунореабилитации детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес для переписки:

Уманец Татьяна Рудольфовна. 04050, г. Киев, ул. Мануильского, 8, ГУ «ИПАГ НАМН Украины».
Тел.: (044) 483 90 85.
