



Б.М. Пухлик, С.В. Зайков, І.В. Гогунська,
І.В. Корицька, О.К. Яковенко, Б.Я. Булеза
Асоціація алергологів України, Київ

Вітчизняні надбання в галузі специфічної імунотерапії алергенами хворих на бронхіальну астму

Декларація ЕААСІ (2011) закликає керівників країн Європи переглянути ставлення органів охорони здоров'я до лікування алергійних захворювань, надавши пріоритет застосуванню алергенспецифічної імунотерапії (СІТ) перед фармакотерапією, оскільки перша здатна обірвати їх розвиток, істотно поліпшивши якість життя хворих та мінімізувавши економічний збиток.

Автори статті наводять доказові експериментальні та клінічні дані (вибіркового — десятки і сотні хворих і популяційного масштабу — тисячі хворих зі всієї України), що свідчать про високу клінічну ефективність парентеральної і пероральної СІТ при лікуванні бронхіальної астми.

Автори наголошують, що все це можливо лише за умови застосування високоспецифічних регіональних алергенів, що забезпечує не тільки високу ефективність лікування, а й мінімальні побічні реакції, особливо при пероральній СІТ.

Ключові слова

Алергійні захворювання, бронхіальна астма, алергени, імунотерапія.

Алергійні захворювання (АЗ) належать до найпоширеніших. Одне з провідних місць у їх структурі посідає бронхіальна астма (БА), на яку припадає від 1 до 2 % усіх витрат на охорону здоров'я у світі [23]. Тому її лікування є однією з найважливіших проблем у світовій алергології і пульмонології. З огляду на світові тенденції нині, крім фармакотерапії, серйозної уваги почали надавати алерген-специфічній імунотерапії (СІТ) БА (рисунок). Водночас в Україні ця тенденція є недостатньо помітною [23, 26]. Нам би не хотілося, щоб і в цьому питанні, де українська алергологія ніколи не пасла задніх, ми також опинилися в ролі тих, хто наздоганяє. Саме тому вважаємо за доцільне довести до всієї медичної спільноти останні дані з клінік світу і вітчизняні надбання саме з питання СІТ при БА.

Опонентам, які справедливо вкажуть, що БА не завжди є алергійною хворобою і на неї можуть не поширюватися постулати алергології, зауважимо, що, згідно з даними численних дослід-

жень, алергійний генез БА зафіксовано у 90 % хворих на БА дітей і у понад 80 % дорослих [24].

Як наголошено у прийнятій у 2011 р. Декларації ЕААСІ (Європейської академії алергології і клінічної імунології [17]), «знаковою сферою лікування алергії сьогодні є алергенспецифічна імунотерапія, на даний момент єдиний метод медичного втручання, що може потенційно впливати на природний перебіг алергійного захворювання. Роки клінічних випробувань, досліджень і метааналізу переконливо продемонстрували, що імунотерапія може досягти обнадійливих наслідків для пацієнтів і суспільства, поліпшуючи якість життя алергіків, знижуючи довгострокові витрати і тягар алергії, а також змінюючи перебіг захворювання. Алергенспецифічна імунотерапія не тільки ефективно полегшує симптоми алергії, а й справляє тривалий вплив після завершення лікування і може запобігти прогресуванню алергійних захворювань.

І все-таки імунотерапії досі не надають належної уваги з боку європейських інституцій, зокрема й науково-дослідних установ, з питань фінансування, хоча імунотерапія могла б стати

найвиправданішою сферою, з точки зору прибутку, трансляційної цінності та європейської інтеграції, а також сферою, в якій Європа визнана світовим лідером. Оцінок і спостережень за витратами, пов'язаними з алергійними захворюваннями, як і раніше, бракує, або вони значно ослаблені в різних системах охорони здоров'я в Європі. Крім того, населення загалом матиме значну користь від розширення поінформованості про використання алергенспецифічної імунотерапії та її потенціалу.

Ми закликаємо політиків Європи для координації дій та підвищення індивідуального й громадського здоров'я при алергії шляхом:

- сприяння обізнаності про імунотерапію;
- оновлення національної політики в галузі охорони здоров'я для підтримки алергенспецифічної імунотерапії;
- пріоритизації фінансування досліджень імунотерапії;
- моніторингу показників алергії в економіці охорони здоров'я та макроекономіці;
- оптимізації медичних дисциплін і спеціальностей.

Ефективне здійснення вказаних вище стратегій неодмінно позитивно вплине на здоров'я і добробут європейців у наступному десятилітті».

Як відомо, оптимальним методом лікування більшості АЗ (з БА включно) на стадії, коли вони ще алергозалежні (тобто ще не розвинулася неспецифічна гіперреактивність), є елімінація алергенів чи відсторонення хворого від алергенів [31]. Певною мірою санацію довіклля також можна розглядати як часткову елімінацію алергенів [24]. Але оскільки в реальному житті «розвести» хворого та алерген майже ніколи не вдається, основним методом специфічного лікування АЗ, зокрема БА, є СІТ [27, 28].

На сьогодні точні механізми цього методу лікування поки що не встановлені, але відомо вже досить багато [7]. Як вказує І.С. Гуцин [9], СІТ має принципові переваги над іншими методами лікування алергії, бо діє не на симптоми алергії, а змінює характер реагування організму на алергени, вміщується в патогенез хвороби і тому впливає на всі ланки патогенезу патологічного процесу. Вже доведено, що в тканинах після проведення СІТ зменшується кількість опасистих клітин та інших клітин запалення (нейтрофілів, еозинофілів), гальмується вивільнення медіаторів алергії, що СІТ сприяє «перемиццю» імунної відповіді з Th₂- на Th₁-хелпери. Після СІТ підвищується продукція клітинами крові і тканин ІЛ-10, який інгібує ІgE-залежну активацію опасистих клітин і синтез ІЛ-5. При цьому інтенсивніше гинуть еозинофіли внаслідок процесів апоптозу. В останні роки доведено важливу роль

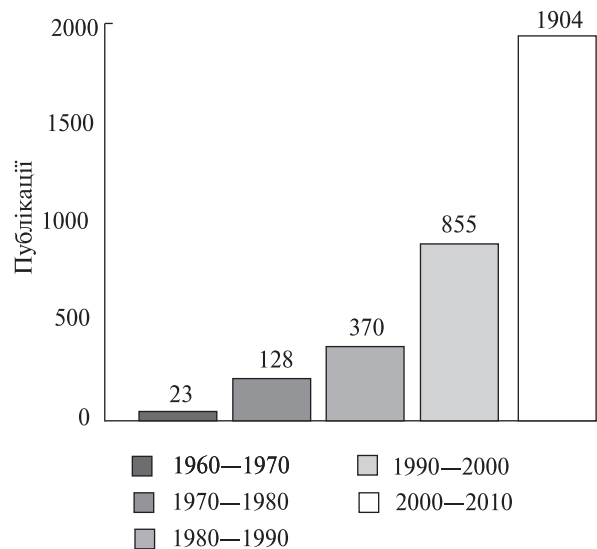


Рисунок. Зростання кількості публікацій з питань СІТ у світі (Декларація ЕААСІ, 2011)

антиген-презентуючих клітин, особливо дендритних, у контролі як специфічної толерантності, так і імунітету. Дендритні клітини розподілені у шкірі і слизових оболонках і під час контакту з алергенами захоплюють його і протягом 12 год мігрують у Т-клітинні зони лімфатичних вузлів. Якщо немає прозапальних сигналів, як це буває при СІТ, дендритні клітини справляють переважно толерогенний вплив на Т-лімфоцити лімфатичних вузлів. При цьому індукується утворення Т_{reg}, які можуть бути важливими регуляторами сприятливого клінічного ефекту СІТ [11].

Більшість дослідників пов'язують ефект СІТ зі збільшенням концентрації ІgG₄, ІgG₁ і зменшенням синтезу ІgE [15, 16]. Відповідно до сучасних уявлень продукція ІgE або ІgG при імунній відповіді визначається Т-лімфоцитами хелперами, які внаслідок розпізнавання антигену можуть диференціюватися з Th₀ в Th-клітини 1-го або 2-го типу. Th₁-опосередкований варіант відповіді зумовлює підвищення чутливості сповільненого типу. Цитокіни Th₁ (ІЛ-2, γ-ІНФ) стимулюють диференціювання Th₀ в Th₁ та пригнічують утворення Th₂. У разі atopії частіше спостерігається диференціювання проліферуючих CD⁺-Th₀ лімфоцитів у Th₂, які беруть участь у запуску і підтриманні продукції ІgE-антитіл. Th₂, мастоцити, еозинофіли за допомогою подібного профілю цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13), мембранозв'язуючих молекул (gp39) і ІgE-антитіл, що продукуються В-лімфоцитами, утворюють лінію взаємоспів'язаних позитивних сигналів, які підтримують алергійне запалення [3, 4].

Встановлено, що інгібувальні ефекти блокувальних антитіл під час проведення СІТ поширюються на різні механізми алергійних реакцій.

Так, згадані антитіла зменшують дегрануляцію опасистих клітин, що опосередкована IgE, в присутності їх знижується ступінь підвищення концентрації IgE в сироватці після дії алергенів. Поряд із цим знижуються ефективність зв'язаної з IgE презентації алергенів Т-лімфоцитам, а також кількість алергенспецифічних В-клітин пам'яті, які диференційовані в напрямку синтезу IgE-антитіл [5].

Останнім часом збільшується доказова база щодо ключової ролі в забезпеченні успішних результатів СІТ та нормалізації імунної відповіді на алергени ІЛ-10 і TGF- β , що секретуються Т-регуляторними клітинами. Так, у сенсibilізованих осіб периферична Т-клітинна толерантність може бути вирішальним чинником нормальної імунної відповіді на АГ [8]. При цьому периферична толерантність, що індукується СІТ, призводить до модифікації імунного контролю алергенспецифічної імунної відповіді в різні фази, включно зі специфічною Т-клітинною супресією, утворення блокувальних антитіл ізотипів IgG4 і IgA, зниження продукції IgE-антитіл та пригнічення участі опасистих клітин, еозинофілів і базофілів у алергійній реакції [32].

Оскільки однією з клінічних форм АЗ є БА, значний інтерес становить вивчення механізмів терапевтичної дії СІТ при цій хворобі. Відомо, що вирішальну роль у формуванні алерген-індукованого хронічного запалення при БА відіграють Т-хелпери 2-го типу (Th₂), які активуються антигенпрезентуючими клітинами [11], продукують прозапальні цитокіни, які своєю чергою активують і приваблюють численні клітинки, що беруть участь у формуванні запальної інфільтрації дихальних шляхів. У хворих на БА Th₂ клітини і їхні цитокіни (головним чином ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13) активуються, що зумовлює перемикання В-лімфоцитів на продукцію тяжких ланцюгів IgE, утворення слизового секрету, активацію ендотеліальних клітин, міграцію еозинофілів у тканині. Патолофізіологія алергійної імунної відповіді є комплексною і залежною від кількох чинників, включно з генетичною схильністю, шляхом і дозою введення АГ, у низці випадків — з їхньою структурною характеристикою [48].

Є численні докази того, що за допомогою впливу на імунні механізми під час проведення СІТ у хворих на БА можна модифікувати природний перебіг захворювання, зменшити його клінічні вияви і запобігти посиленню специфічної бронхіальної гіперреактивності. При цьому СІТ володіє спаринг-ефектом із протизапальною і симптоматичною терапією [43].

Дослідження останніх років засвідчили, що антитіла здатні виконувати функцію ферментів,

каталізувати низку біохімічних перетворень, регулювати ступінь проникності мембран клітин крові та ендотелію судин, брати участь у процесах хемотаксису та регуляції фагоцитозу. СІТ діє практично на всі патогенетичні стадії алергійного процесу, має інгібуючий вплив на клітинний та медіаторний компоненти алергійного запалення, гальмує ранню та пізню фази негайної алергійної реакції. Після СІТ знижується виділення гістаміну базофілами у відповідь на антигенну дію, виявляється гальмування хемотаксичної активності стосовно еозинофілів та нейтрофілів [4]. Це зумовлює пригнічення нагромадження в тканинах клітин запалення, зменшення вмісту еозинофільного катіонного білка в секретах, унаслідок чого зменшується неспецифічна тканинна реактивність, гальмується пізня стадія алергійного запалення [9]. Під час СІТ встановлено вірогідне підвищення рівня ІЛ-1 α . СІТ пригнічує спричинену АГ проліферацію Т-лімфоцитів і одночасно підвищує кількість алергенспецифічних CD8⁺-Т-лімфоцитів, які мають певну супресорну активність [50]. Клітинна перебудова при СІТ супроводжується пригніченням спричиненої алергенами інфільтрації, підвищенням вмісту клітин, що продукують ІЛ-12, посиленням експресії HLA-DR (антигенпрезентативних клітин), рецепторів для ІЛ-2 і появою Th₁-клітин. Сукупність перерахованих вище механізмів і визначає специфічний компонент СІТ.

Серед важливих для нашого дослідження фактів слід вказати на те, що СІТ запобігає переходу АР у БА [6]. Є дані, що цілорічна СІТ має вищий ефект, ніж короткотермінова, наприклад, передсезонна при полінозах [51]. Ремісія, досягнута під час базисної протизапальної терапії є, власне, фармакологічною, і її відміна може спричинити загострення хвороби [46]. У зв'язку з цим найперспективнішим напрямом є алергенспецифічна вакцинація (СІТ) [7].

Переваги СІТ зумовлені дією на всі етапи алергійної реакції — такого спектра не має жоден із фармакологічних препаратів [12, 17]. Парентеральні й неінвазивні методи СІТ також дають змогу досягати високої ефективності, стійкості ремісії [18]. Як свідчить група педіатрів із різних країн [45], оральне введення виявило ефективність при БА та АР у дітей, причому воно є економічнішим. Автори переконалися, що у разі поєднання БА та АР ліпше проводити СІТ оральним та назальним методами, ніж парентеральним.

СІТ має переваги над медикаментозними методами лікування, оскільки дає змогу отримати тривалу ремісію, без симптомів хвороби у пацієнтів, запобігає переходу легших клінічних виявів у тяжкі форми, при цьому зберігається пра-

цездатність пацієнта, а також зменшується потреба в протиалергійних препаратах, підвищуючи якість життя хворих. На відміну від фармакотерапії ефект від СІТ зберігається кілька років після завершення курсу.

СІТ емпірично використовували з 1911 р. У 70-х роках ХХ століття її ефективність підтвердилася рандомізованими клінічними дослідженнями. Подальший розвиток науки утвердив її як надійний метод лікування та профілактики респіраторної алергії [42].

У численних рандомізованих багатоцентрових дослідженнях доведено ефективність СІТ при АР, кон'юнктивіті, atopічній астмі, інсектній алергії. При цьому позитивного терапевтичного ефекту досягають у 80–90 % випадків і більше [7]. Резюмуючи результати цих досліджень, провідні міжнародні алергологічні співтовариства – Всесвітня організація алергії (WAO), робоча група Американської академії алергії (AAAAI), Американська колегія алергії, астми та імунології (ACAAI), Об'єднаної ради алергії, астми та імунології – переглядають і розробляють положення клінічних рекомендацій з урахуванням даних доказової медицини [34, 37].

Таким чином, СІТ на сьогодні є єдиним методом, який може вплинути на природній перебіг АЗ, включно з БА, і здатний зупинити формування тяжких форм хвороби, знизити потребу в протиалергійних фармакологічних препаратах, зберегти ефект ремісії протягом тривалого часу після лікування, а також запобігти розширенню спектра причинно-значущих алергенів, що особливо важливо при АЗ [1, 2].

Ефект СІТ може бути оцінений на чотирьох рівнях та поділений на:

- а) ранній (поліпшення симптомів респіраторної алергії/потреби у медикаментах);
- б) персистуючий (підвищення толерантності до алергенів);
- в) пізній (тривале поліпшення симптомів респіраторної алергії/потреби у медикаментах, тривале підвищення толерантності до алергенів);
- г) профілактичний (запобігання приєднанню інших видів сенсibiliзації, загострення АЗ).

Хоча побічні реакції під час СІТ й трапляються дуже рідко, однак вони не можуть не турбувати клініцистів. Для уникнення їх було апробовано альтернативні підшкірній СІТ шляхи. Ліпшим виявився пероральний, або, як це наведено у більшості зарубіжних джерел, сублінгвальний метод (СЛІТ). В Україні багатьма дослідженнями доведено, що пероральна СІТ за допомогою оригінальних цукрових драже, до складу яких уведено алергени і які тривало розсмоктуються у порожнині рота, має всі ефекти

СЛІТ, а також додатково дає змогу контактувати з дендритними клітинами лімфоцитозного кільця [22, 23].

Доведено, що пероральна СІТ, або СЛІТ, становить найбільший інтерес завдяки високому рівню безпеки. При цьому толерантність до алергенів індукується спочатку на слизових оболонках, що виявляється у зниженні вмісту назального IgE порівняно із сироватковим [32]. Підвищення рівнів IgG₄, IgG₁ та IgE у сироватці крові спостерігається вже після першого року лікування методом СЛІТ, а через три роки знижується концентрація IgE у крові. На відміну від підшкірної СІТ, СЛІТ не зумовлює нагромадження мічених клітин, навіть якщо таблетки з алергенами проковтують. Тому дослідники дійшли висновку, що механізм цих двох методів проведення СІТ дещо різний. Так, R.E. O'Hehir [44] зазначає, що слизова оболонка ротової порожнини має особисті регуляторні механізми, завдяки чому стає можливим ефект СЛІТ. Дендритні клітини слизової оболонки ротової порожнини мають властивість антигенпрезентуючих клітин. Вони також здатні активізувати толерогенні Т-клітини. Найбільша кількість цих клітин міститься не під язиком, а у вестибулярній частині [39]. Ймовірно, що саме цьому пероральна СІТ за допомогою драже з алергенами, які повільно розсмоктуються, як це прийнято в Україні, має дещо ліпший ефект, ніж СЛІТ [23].

СЛІТ почали практикувати лише приблизно 20 років тому, але вже нині вона є вельми популярним методом СІТ, оскільки така модифікація підвищує доступність використання її у домашніх умовах [15]. Численні автори [38, 40] рекомендують СЛІТ як альтернативу підшкірній, оскільки її ефективність доведено у 16 із 18 рандомізованих контрольованих досліджень. Крім того, порівняно з підшкірною СІТ СЛІТ має швидший ефект, безпечніший профіль, а сублінгвальний шлях призначення імунотерапії пилковими та кліщовими алергенами при алергійному риніті (АР) іноді навіть ефективніший від ін'єкційного [12].

Оскільки одним із клінічних виявів АЗ є БА, цікаво було проаналізувати ефективність проведення СІТ при цьому захворюванні. Аналіз 54 багатоцентрових рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень щодо застосування СІТ для лікування алерген-індукованої БА, представлений у кокранівському огляді, переконливо свідчить про ефективність цієї терапії відповідно до доказового рівня А [21]. Отже, нині доступні і метааналіз ефективності та безпечності СІТ при БА [31]. Рандомізовані плацебоконтрольовані дослідження свідчать, що підшкірна СІТ індукує розвиток тривалої ремісії при БА [5].

Поки що немає єдиного погляду відносно механізмів СЛІТ [35], хоча цей метод офіційно визнаний ВООЗ та ЕААСІ і ефективність його підтверджено в клінічних дослідженнях. Так, Б. Райкіс [29] показав, що:

- а) низка доказових клінічних випробовувань і метааналіз підтверджують ефективність СЛІТ при АР;
- б) постмаркетингові дослідження виявили, що побічні ефекти спостерігаються в 5 % випадків при частоті менше 1 : 1000 доз і мають місцевий характер. Також доведено безпечність СЛІТ у дітей віком до 5 років;
- в) від 1986 р. не було жодного випадку тяжких і летальних наслідків у разі використання СЛІТ;
- г) дослідження продемонстрували аналогічні результати застосування СЛІТ і підшкірної СІТ стосовно тривалості ефекту, профілактики розвитку БА, а також подібність механізмів дії обох методів імунотерапії.

Крім досить високої ефективності, СІТ також притаманна безпечність, особливо в разі сублінгвального або перорального методу. Всі згадані вище автори зауважують високий профіль переносності цього виду лікування. Під час СІТ можуть виникати системні (вкрай рідко) та місцеві нетяжкі побічні реакції, які легко усунути за допомогою фармакотерапії та індивідуальної корекції режиму СІТ. Причому частота розвитку побічних ефектів пропорційно зменшується з кожним повторним курсом імунотерапії [14].

Більшість дослідників вважають СІТ досить безпечним методом лікування хворих на АЗ. Так, метааналіз результатів подвійних сліпих плацебоконтрольованих досліджень протягом останніх 20 років не встановив жодного випадку тяжкої чи загрозової для життя пацієнта реакції на СІТ. Хоча належить зазначити, що підшкірна СІТ може, хоча й дуже рідко, призвести до тяжких системних реакцій [14, 28]. Цей ризик становить лише 1,3 випадку на 10 000 ін'єкцій. Водночас під час проведення пероральної СІТ побічні ефекти (зазвичай нетяжкі) спостерігалися менше ніж у 10 % пацієнтів з частотою менше 1 дози на 1000, що дає змогу використовувати значно вищі дози алергенів порівняно з підшкірною імунотерапією [30].

В Україні широкомасштабні дослідження з вивчення ефективності та безпечності пероральної СІТ при АР і БА проведено в 11 областях під егідою професора Б.М. Пухлика. Згідно з результатами їх, із 1194 хворих в жодному випадку не зареєстровано погіршення клінічного перебігу АЗ, а побічні реакції виявлено лише у 0,75 % хворих унаслідок порушення режиму проведення СІТ, і вони легко усувалися [27].

У джерелах світової літератури не виявлено інформації про експериментальне доведення можливості й ефективності алергенспецифічної імунотерапії (СІТ). Тому коротко наведемо дані щодо СІТ, отримані (наскільки нам відомо, вперше в світі) під час експерименту в Інституті отоларингології НАМН України. Досліджували алергени виробництва Вінницького підприємства «Імунолог». В основу розробки моделі полівалентної сенсibilізації з утворенням специфічних ІgЕ-антитіл було покладено спосіб моделювання алергії негайного типу на моноалерген в органах дихання експериментальних тварин, розроблений в Київському НДІ отоларингології Л.О. Дюговською та співавт. (1992).

Завданнями було:

- відтворити модель алергії негайного типу в органах дихання на один алерген;
- визначити наявність ІgЕ-антитіл до алергену в сироватці крові;
- провести за аналогічною схемою сенсibilізацію тварин кількома алергенами одночасно і визначити наявність ІgЕ-антитіл у сироватці крові та екстрактах трахеї;
- вивчити вплив на утворення реактивів в органах дихання та сироватці крові у разі перорального та парентерального введення алергенів у фазу сенсibilізації;
- дослідити наявність факторів клітинної сенсibilізації (визначення в екстрактах із трахеї та сироватці крові фактора гальмування міграції клітин).

За цим методом алерген закрпають у носові ходи експериментальних тварин (щурів) на тлі попереднього введення 0,1 % розчину поліглюкіну, який є дегранулятором для тканинних базофілів, і внаслідок контакту з ними виділяється велика кількість біологічно активних речовин (БАР), що в подальшому зумовлює вірогідне підвищення утворення ІgЕ-антитіл до алергену в трахеї та легенях.

Загалом у дослідженні використано 38 щурів лінії Wistar розводки віварію інституту, з яких у 20 тварин відтворено модель алергії негайного типу на моноалерген, а 18 було використано для розробки моделі полівалентної сенсibilізації за негайним типом.

Встановлено, що за такого способу полівалентної сенсibilізації спостерігається виразне утворення реактивних антитіл до кожного алергену, при цьому в сироватці крові вміст ІgЕ був вищим. Слід наголосити, що навіть за конкурентних відносин між алергенами, які зазвичай спостерігаються у разі полівалентної сенсibilізації, рівень утворення реактивів до амброзії як за моносенсibilізації, так і полівалентної сенсibilізації був приблизно однаковим.

У подальшому досліджували можливості зниження рівня реактивів у трахеї та сироватці у разі проведення десенсибілізації пероральним або парентеральним методом. Для цього використовували принципи специфічної імунотерапії — поступове збільшення дози введеного алергену. Десенсибілізацію проводили протягом трьох наступних за сенсибілізацією днів, щоразу збільшуючи дозу:

— 1-ша доба — в 100 разів меншу за сенсибілізаційну;

— 2-га доба — що дорівнює сенсибілізаційній дозі;

— 3-тя доба — в 10 разів більшу за сенсибілізаційну.

Суміш алергенів при цьому вводили двома способами: 1-й дослідній групі — перорально, 2-й — парентерально (підшкірно). Вміст специфічних IgE-антитіл визначали у водно-електролітних екстрактах з тканин трахеї та сироватці крові контрольних і піддослідних щурів через 3 доби після сенсибілізації в реакції непрямой деагрануляції тучних клітин до кожного алергену окремо.

Встановлено, що в разі експериментальної СІТ навіть протягом короткого часу введення суміші алергенів з метою дезалергізації знижувався рівень сенсибілізації до більшої частини використаних алергенів. Підшкірне введення суміші алергенів супроводжувалося ефективним зниженням рівня IgE в екстрактах із трахеї до всіх алергенів ($p < 0,05-0,01$), пероральне — до алергенів лободи, соняшнику і полину.

У сироватці крові в разі перорального методу десенсибілізації рівень реактивів вірогідно знижувався до амброзії, лободи і полину, а за підшкірного — до амброзії та полину.

Аналіз ефективності десенсибілізаційної дії суміші алергенів за різних способів експериментальної СІТ свідчить про те, що проведення СІТ за допомогою перорального методу не поступається за ефективністю методу парентерального введення алергенів, а за рівнем реактивів у сироватці крові навіть перевершує його.

Отже, після СІТ шляхом як підшкірного введення алергенів, так і перорального спостерігається виразний ефект десенсибілізації у вигляді зниження концентрації IgE-антитіл, при цьому пероральне застосування алергенів для десенсибілізації було ефективнішим, ніж підшкірне.

Важливо було довести специфічність вітчизняних алергенів, які застосовують в Україні для проведення СІТ при БА й інших АЗ. Порівнювали діагностичні можливості алергенів Вінницького ТОВ «Імунолог» і корпорації «Сінево Україна» хворих на БА дітей ($n = 103$) віком від 5 до 17 років. Дослідження проводили методом пос-

тановки шкірного прик-тесту з алергенами *D. farinae* та *D. pteronissinus*, епідермальними алергенами шерсті кішки та собаки виробництва Вінницького ТОВ «Імунолог». Паралельно проводили серологічне обстеження хворих для визначення специфічних IgE до алергенів кліща *D. farinae*, кліща *D. pteronissinus*, епідермального алергену кішки та собаки за допомогою методу імуноблоту (лабораторія «Сінево Україна» медичного холдингу «Медікавер»). Для обрахунків статистичної інформації для кількісної оцінки узгодженості двох тестів використовували методологію статистики каппа (Mark Woodward, 1999). Діагностичну цінність алергенів вітчизняного і російського виробництва порівнювали за методом прик-тесту.

Кліщ *D. farinae*. Рівень сенсибілізації до алергену кліща *D. farinae* становив ($81 \pm 3,865$) % ($n = 84$) за наявності специфічних IgE та ($77 \pm 4,147$) % ($n = 79$) у разі шкірного тестування. Результати статистичного оцінювання погодженості результатів обох тестів щодо кліща *D. farinae* через побудову довірчого інтервалу виявили наявність середньої сили погодженості (0,5621) шкірного прик-тесту з алергенами та визначення специфічних антитіл — IgE.

Кліщ *D. pteronissinus*. Рівень сенсибілізації до алергену кліща *D. pteronissinus* за наявності специфічних IgE становив ($75 \pm 4,267$) % ($n = 77$), при шкірному прик-тесті — ($71 \pm 4,471$) % ($n = 73$). Результати статистичного оцінювання погодженості результатів обох тестів щодо алергену кліща *D. pteronissinus* через побудову довірчого інтервалу вказують на тісну погодженість (0,8588) їхніх результатів.

Шерсть кішки (ШК). Рівень сенсибілізації до алергену ШК становив ($48 \pm 4,923$) % ($n = 50$) за наявності специфічних IgE та ($46 \pm 4,911$) % ($n = 48$) у разі шкірного тестування. Результати статистичного оцінювання погодженості результатів обох тестів щодо ШК через побудову довірчого інтервалу вказують на тісну погодженість (0,8062) висновків тестів.

Шерсть собаки (ШСб). Рівень сенсибілізації до алергену ШСб становив ($36 \pm 4,73$) % ($n = 37$) за наявності специфічних IgE та ($32 \pm 7,885$) % ($n = 35$) у разі шкірного тестування. Результати статистичного оцінювання погодженості результатів обох тестів щодо алергену ШСб вказують на середню силу погодженості (0,7243) висновків тестів.

Таким чином, наведені вище дані про існування переважно тісних корелятивних зв'язків між результатами алергологічної діагностики методами *in vivo* та *in vitro* підтверджують достатню специфічність у вітчизняних алергенів. Особли-

во якщо взяти до уваги, що збігу можна було очікувати більшою мірою за головними алергенами комплексного препарату відповідних алергенів, тоді як мінорні (малі алергенні детермінанти) у препаратів алергенів різного походження могли і не збігатися.

Численні дослідження свідчать, що проводити СІТ алергенами доцільно лише за умові, що ці алергени за антигенним складом близькі до оточення, яке сенсифікує людину, тобто виготовленими з агентів (пилу, пилку, харчів тощо), з якими постійно контактують ці хворі. Для ілюстрації цього ми провели порівняльне дослідження результатів шкірного тестування саме пилкових і побутових препаратів алергенів вітчизняного й російського виробництва, технологія виготовлення яких (водно-електролітні екстракти) принципово не відрізняється (табл. 1).

Таким чином, навіть під час порівняння діагностичної цінності алергенів, виготовлених із сировини країн, які територіально межують, існують істотні розбіжності на користь країни, де зібрано сировину для виготовлення алергенів. Тому не дивно, що певні розбіжності було виявлено між результатами наведеної вище алергодіагностики шкірним (ТОВ «Імунолог») і лабораторним методами (корпорація «Сінево»).

Наведені дані ілюструють також думку, яку ми постійно наводимо на захист вітчизняного

виробника алергенів: кожна велика (територіально і за кількістю населення) країна повинна мати власне виробництво алергенів, а не завозити їх із-за кордону [23].

Як відомо, більш доказові дослідження популяційного характеру. Нижче ми наводимо дані з регіонів України, зібрані за три роки. Методи проведення СІТ усюди були тотожними в руслі вітчизняних протоколів щодо лікування БА і відповідних методичних рекомендацій [30]. Клініко-лабораторне дослідження у хворих на БА передбачало вивчення анамнестичних даних, наявність ядухи або її еквівалентів (дистанційні свистячі хрипи, пароксизми спастичного кашлю), денних, нічних симптомів БА, частоту застосування бронхолітиків короткої дії, а також результатів об'єктивного, загальноклінічного, оториноларингологічного, фізикального та алергологічного обстежень, лабораторних та інструментальних даних, функції зовнішнього дихання (переважно швидкісні показники) тощо.

У принципі (і це відображено у відповідних вітчизняних протоколах і методичних рекомендаціях) для лікування БА застосовують не «чисту» СІТ, а комбіновану терапію, коли базова фармакотерапія БА поступово замінюється основним курсом СІТ. Це можна проілюструвати результатами обстеження групи із 103 дітей, хворих на БА, з Волинської області. До основної групи, у якій застосовували саме комбіновану терапію, входило 50 дітей, до контрольної — також 50, які отримували базову фармакотерапію БА за українськими протоколами. Контроль протягом року вдалося здійснити відповідно за 45 і 38 хворими.

Через рік спостереження в основній групі дітей істотно зменшилися об'єктивні (частота денних і нічних приступів БА, напади візінгу, середня папула шкірної реакції у разі методу прик-тесту тільки до алергену *Dermatophagoides farinae*) і суб'єктивні (середня кількість випадків госпіталізації, якість життя за висновками батьків, тяжкість перебігу БА) показники.

Таким чином, СІТ при бронхіальній астмі як у світі, так і в Україні має високу ефективність. Ретроспективні дослідження Р.М. Альошиної (2005) засвідчили, що і через 10 років у понад 75 % хворих, які отримували СІТ, зберігалася ремісія. На жаль, в Україні на відміну від інших країн немає вітчизняних даних про тривалість ремісії БА після парентеральної і пероральної СІТ, хоча алергени вітчизняного виробництва застосовують уже 19 років і проспективних досліджень проведено чимало.

Цю статтю хотілося б завершити цитуванням витягу з уже наведеної Декларації ЕААСІ (2011).

Таблиця 1. Порівняльні результати шкірної діагностики за методом прик-тесту алергенами виробництва України та Росії (мм ± середня похибка)

Вид алергену	Обстежено хворих з АЗ	Середній розмір папули у разі виконання прик-тесту (М ± m)		Вірогідність розбіжності, М ± m
		Алергени України	Алергени Росії	
Пилкові	40	7,05 ± 1,8	5,11 ± 1,5	< 0,05
Побутові	86	5,77 ± 1,24	3,63 ± 0,88	< 0,05

Таблиця 2. Середня сумарна ефективність однорічної СІТ при БА, за даними звітів (складено відсотки позитивних результатів — відмінних, добрих і задовільних)

Показник	Хворі на БА дорослі		Хворі на БА діти	
	У т. ч. парентеральну	У т. ч. пероральну	У т. ч. парентеральну	У т. ч. пероральну
Загалом хворих	115	69	1866	3998
Позитивні результати, %	73,26	75,68	77,93	82,55
Побічні реакції, %	5,21	1,18	5,34	1,09

«На сьогодні імунотерапія є єдиним методом лікування, який пропонує можливість зниження багаторічних витрат і дискомфорту, спричиненого алергією, змінюючи природний перебіг хвороби. Низка фармако-економічних досліджень продемонструвала важливі переваги, навіть на щонайраніших етапах, за неухильного зростання їх з плином часу. Цілком можливо, що подальші дослідження можуть призвести до профілактичної вакцинації проти алергії, як і у разі з інфекційними хворобами.

Системи охорони здоров'я в Європі відрізняються одна від одної стосовно наданих послуг та спектра медичних працівників, які мають справу з алергією. Імунотерапія — вузькоспеціалізований метод лікування, що має додаткові можливості, і її можуть проводити тільки фахівці-алергологи. І все-таки величезна кількість хворих, які потерпають від алергії, вимагає постійного навчання та інформування широкого кола ме-

дичних працівників, а також відповідного оснащення для того, щоб адекватно реагувати на потреби пацієнтів і збільшення захворюваності.

Понад 600 мільйонів людей в усьому світі потерпають від алергійного риніту, причому у 200 млн із них — ускладненого астмою. Половина хворих на астму дорослих і не менше двох третин дітей з бронхіальною астмою мають її алергійний генез. Мільйони пацієнтів, які відчувають лише незначний вплив симптоматичного медикаментозного лікування або ж у яких не спостерігається поліпшення стану і які прагнуть застосувати ефективніший метод лікування хвороби, можуть дістати користь від імунотерапії, а тому повинні бути інформовані про доступність і переваги цього методу лікування. Для максимального підвищення ефекту лікування слід заохочувати проведення інформаційно-пропагандистських кампаній та освітніх програм для пацієнтів на загальноєвропейському і національному рівнях».

Список літератури

1. Балаболкин И.И. Эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при аллергических заболеваниях у детей // Рос. педиатр. журн.— 2001.— № 5.— С. 32–33.
2. Балаболкин И.И., Кувшинова Е.Д., Ксензова Л.Д., Ботвиньева В.В. Сравнительная эффективность сублингвальной и парентеральной аллергенспецифической иммунотерапии детей с поллинозами // Педиатрия.— 2002.— № 3.— С. 69–71.
3. Вітик Л.Д. Підвищення ефективності специфічної алерговакцинації хворих на поліноз шляхом корекції імунологічної реактивності: Дис. ...канд. мед. наук.— К., 2008.— 180 с.
4. Гаджимирзаев Г.А., Гамзатова А.А., Гаджимирзаева Р.Г. Влияние специфической иммунотерапии на функциональные показатели слизистой оболочки полости носа у больных с atopическим ринитом // Рос. ринол.— 1996.— № 2–3.— С. 45–46.
5. Гаджимирзаева Р.Г. Специфическая иммунотерапия при atopических риносинуситах: Дис. ...канд. мед. наук.— Махачкала, 2000.— 99 с.
6. Геворкян А.К., Томилова А.Ю., Намазова Л.С., Ботвиньева В.В. Аллергический ринит: диагностика и лечение (по материалам образовательной программы для педиатров // Педиатр. фармакол.— 2008.— Т. 5, № 1.— С. 62–67.
7. Генералов И.И., Новиков Д.К. Изменение амидазной активности препаратов IgG у больных бронхиальной астмой до и после специфической иммунотерапии // Иммунопатол., алергол., инфектол.— 1999.— № 1 — С. 57–60.
8. Гуцин И.С. Патофизиология аллергии // Рос. ринол.— 2004.— № 1.— С. 6–22.
9. Гуцин И.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация) // Лечащий врач.— 2002.— № 3.— С. 11–15.
10. Довідник з алергології / За ред. Б.М. Пухлика.— К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011.— 394 с.
11. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология.— К.: ООО «Полиграф плюс», 2010.— 552 с.
12. Заболотний Д.І., Пухлик Б.М., Заболотна Д.Д. Специфічна імунотерапія алергенами — оптимальний метод лікування при atopічних алергічних захворюваннях // Мистецтво лікування.— 2005.— № 7 (023).— С. 92–95.
13. Козаченко Ю.В., Червинская Т.А., Хаитов Р.М. Оценка результатов специфической иммунотерапии алергенами больных atopической бронхиальной астмой // Иммунология.— 1993.— № 6.— С. 42–44.
14. Корицька І.В. Побічні ефекти СІТ у хворих на респіраторні алергічні захворювання // Вісн. Вінницького мед. ун-ту.— 2004 — С. 81–86.
15. Корицька І.В. Современные методы лечения алергического ринита и бронхиальной астмы // Ринология.— 2007.— № 1.— С. 26
16. Куприянов С.Н., Куприянова Е.С. Иммунотерапевтические комплексы для пролонгированной орофарингеальной специфической гипосенсибилизации при поллинозе: Метод. реком.— Ашгабат, 1991.— 9 с.
17. Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. Аллергенспецифическая иммунотерапия atopических заболеваний: прошлое, настоящее, будущее // Здоров'я України.— 2011.— № 3 (15).— С. 44–45.
18. Ласця О.І., Недельська С.М. Специфічна вакцинація алергенами у дітей: Метод. реком. для лікарів-інтернів, лікарів загальної практики та лікарів-алергологів.— К., 2002.— 44 с.
19. Лолор-мл. Г., Фишер Т., Адельман Д. Клиническая иммунология и алергология / Пер. с англ.— М.: Практика, 2000.— С. 335–346.
20. Паттерсон Р., Греммер Л. К., Гринберггер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Пер. с англ. Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина.— М.: Медицина, 2000.— С. 733.
21. Победьонна Г.П. Ефективність специфічної імунотерапії алергенами у хворих на бронхіальну астму // Астма та алергія.— 2005.— № 1.— С. 30–32.
22. Пухлик Б.М. Современные технологии лечения алергических заболеваний // Здоровье плюс.— 2003.— № 2.— С. 4–13.
23. Пухлик Б.М. Конспект алерголога.— Вінниця: ТОВ «ІТІ», 2008.— 95 с.
24. Пухлик Б.М. Алергія і як ей протистоять.— Донецк: ВД «Заславський А.Ю.», 2009.— 87 с.
25. Пухлик Б.М. До сторіччя методу алерген-специфічної імунотерапії // Алергія дитини.— 2011.— № 9–10.— С. 2–3.
26. Пухлик Б.М., Бибикина Л.П., Корицька І.В., Ковпак А.В. Сравнительная эффективность парентерального и сублингвального методов алерген-специфической иммунотерапии круглогодичного алергического ринита в промышленном регионе // Астма та алергія.— 2003.— № 4.— С. 52–54.
27. Пухлик Б.М., Заболотний Д.І., Нестерчук В.І.: Патент України, з. 2002043230 від 19.04.2002. Спосіб лікування алергічних захворювань.

28. Пухлик С.М., Пухлик Б.М. Новые способы специфической иммунотерапии больных аллергическим ринитом // Ринология.— 2002.— № 3.— С. 17–21.
29. Райкис Б.Н., Пожарская В.О., Казиев А.Х. Перспективы разработки рекомбинантных аллергенов // Аллергология.— 2002.— № 2.— С. 43–49.
30. Пухлик Б.М., Дитятковская С.М., Пухлик С.М. та ін. Специфічна імунотерапія алергічних захворювань: Метод. реком.— К.—Вінниця, 2008 — 43 с.
31. Abramson M., Puy R., Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review // *Allergy*.— 1999.— Vol. 54.— P. 1022–1041.
32. Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy / M. Akdis, C. Akdis // *J. Allergy. Clin. Immunol.*— 2007.— Vol. 119.— N 4.— P. 780–789.
33. Allam J.P., Bieber T.L., Novak N. Dendritic cells as potential targets for mucosal immunotherapy // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.*— 2009.— Vol. 10.— P. 125–126.
34. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper // *Int. J. Immunorehabil.*— Vol. 2b, N 3.— P. 52–57.
35. Andre C., Vatrinet C., Galvain S., Carat F. Safety of sublingual swallow immunotherapy in children and adults // *H. Int. Arch. Allergy. Immunol.*— 2000.— Vol. 121 (3).— P. 229–234.
36. Arena A., Barbatano E., Gammeri E., Bruno M. Specific immunotherapy of allergic diseases a three year prospective observational study // *Int. J. Immunopathology Pharmacology*.— 2003.— Vol. 16 (3).— P. 277–282.
37. Canonica W.G. Sub-lingual Immunotherapy. World allergy Organisation Position paper // *WAO Journal*.— 2009.— P. 233–281.
38. Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen Immunotherapy: A practice parameter third update // *J. Allergy. Clin. Immunol.*— 2010.— Vol. 55.
39. Ejrnaes A.M., Svenson M., Lund G., Larsen J.N., Jacobi H. Inhibition of rBet v 1-induced basophil histamine release with specific immunotherapy — induced serum immunoglobulin G: no evidence that FcγRIIB signalling is important // *Clinical & Experimental Allergy*.— 2006.— Vol. 36 (3).— P. 273–282.
40. Gardner L.M., Thien F.C., Douglass J.A. Induction of T 'regulatory' cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4⁺ CD25⁺ interleukin-10⁺ T cells expressing peripheral tissue trafficking markers // *J. M. Clin. Exp. Allergy*.— 2004.— Vol. 34 (8).— P. 1209–1219.
41. Nabe T., Kubota K., Terada T., Takenaka H., Kohno S. Effect of oral immunotherapy on nasal blockage in experimental allergic rhinitis // *J. Pharmacol. Sci.*— 2005.— Vol. 98 (4).— P. 380–387.
42. Incorvaia C., Mauro M., Cappelletti T., Pravettoni C., Leo G., Riario-Sforza G.G. New applications for sublingual immunotherapy in allergy // *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.*— 2009.— Vol. 3(2).— P. 113–117.
43. Kagi M.K. Specific immunotherapy: past-present-future // *Schweiz Rundsch Med Prax.*— 1998.— Vol. 87 (40).— P. 1330–1334.
44. O'Hehir R.E., Sandrini A., Anderson G.P., Rolland J.M. Sublingual allergen immunotherapy: immunological mechanisms and prospects for refined vaccine preparation // *Curr. Med. Chem.*— 2007.— Vol. 14 (21).— P. 2235–2244.
45. Pajno G.B., Passalacqua G., Vita D., Caminiti L., Parmiani S., Barberio G. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial // *Allergy*.— 2004.— Vol. 59 (8).— P. 883–887.
46. Polzehl D., Keck T., Riechelmann H. Analysis of efficiency of specific immunotherapy with house-dust mite extracts in adults with allergic rhinitis and/or asthma // *Laryngorhinootology*.— 2003.— Vol. 82 (4).— P. 272–280.
47. Skripak J., Wood R.A. A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Multi-centre Study on the Efficacy and Safety of Sublingual Immunotherapy (SLIT) in Children With Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis to Grass Pollen // *Pediatrics*.— 2006.— Vol. 118, suppl. 1.— P. 22.
48. Stacie M.J. Pollen immunotherapy reduced the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (The pat-study) // *Pediatrics*.— 2003.— Vol. 112, N 2.— P. 464–465.
49. Tabar A.I., Echechipia S., Garcia B.E., Olaguibel J.M., Lizaso M.T., Gomez B., Aldunate M.T., Martin S., Marcotegui F. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with Dermatophagoides pteronyssinus // *J Allergy Clin Immunol.*— 2005.— Vol. 116 (1).— P. 109–118.
50. Tseng S.H., Fu L.S., Nong B.R., Weng J.D., Shyur S.D. Changes in serum specific IgG4 and IgG4/ IgE ratio in mite-sensitized Taiwanese children with allergic rhinitis receiving short-term sublingual-swallow immunotherapy: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial // *Asian Pac J Allergy Immunol.*— 2008.— Vol. 26 (2–3).— P. 105–112.
51. Van Nierkirk G.H., De Wet J.I. Efficacy of grass-maize pollen oral immunotherapy in patients with seasonal hay fever. A double-blind study // *Clin. Allergy*.— 1987.— Vol. 17.— P. 507–513.
52. Varney V.A., Tabbah K., Mavroleon G., Frew A.J. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Clin Exp Allergy*.— 2003.— Vol. 33 (8).— P. 1076–1082.
53. Wheeler W., Drachenberg K.S. New routes and formulations for allergen-specific immunotherapy // *Allergy*.— 1997.— Vol. 52.— P. 602–612.

Б.М. Пухлик, С.В. Зайков, И.В. Гогунская,
И.В. Корицкая, О.К. Яковенко, Б.Я. Булеза

Отечественные наработки в сфере специфической иммунотерапии аллергенами больных бронхиальной астмой

Декларация ЕААСІ (2011) призывает руководителей стран Европы пересмотреть отношение органов здравоохранения к лечению аллергических заболеваний, отдав приоритет применению аллергенспецифической иммунотерапии (СИТ) перед фармакотерапией, поскольку первая способна оборвать их развитие, существенно улучшив качество жизни больных и минимизировав экономический ущерб.

Авторы статьи приводят доказательные экспериментальные и клинические данные (выборочно — десятки и сотни больных и популяционного масштаба — тысячи больных со всей Украины), свидетельствующие о высокой клинической эффективности парентеральной и пероральной СИТ при лечении бронхиальной астмы.

Авторы подчеркивают, что все это возможно лишь при условии применения высокоспецифических региональных аллергенов, что обеспечивает не только высокую эффективность лечения, но и минимальные побочные реакции, особенно при пероральной СИТ.

В.М. Pukhlyk, S.V. Zaikov, I.V. Hohunskа, I.V. Koritska, O.K. Yakovenko, B.Ya. Buleza

The native achievements in the field of specific immunotherapy of the patients with bronchial asthma

Declaration EAACI (2011) encourages leaders of the European countries to review health services attitude towards allergic diseases (AD) treatment and to give priorities to allergen-specific immunotherapy (SI) implication instead of pharmacological therapy since the first one is able to break off AD development significantly improving the quality of patients' life and minimizing corresponding economical damage. The authors of the article cite appropriate experimental and clinical results (selecting dozens and hundreds of patients from population scale, thousands of patients from all over Ukraine) testifying to a high clinical effectiveness of parenteral and peroral SI in bronchial asthma treatment.

The authors underline that this is possible only while using highly specific regional allergens that ensures not only high effectiveness of treatment but also minimal side effect particularly at peroral SI.

Контактна інформація:

Пухлик Борис Михайлович, д. мед. н., проф., зав. кафедри Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
21021, м. Вінниця, вул. Келецька, буд. 105, кв. 81
Тел. (0432) 52-03-62

Стаття надійшла до редакції 23 лютого 2012 р.