

Види алерген-специфічної імунотерапії, показання до призначення, ефективність при бронхіальній астмі та інших алергічних захворюваннях

П. В. Гришило

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ
вул. Амосова, 10, м. Київ, 03680; тел.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18; e-mail: paulg7@ukr.net

В усіх країнах світу в останні роки спостерігається стійке зростання поширеності алергічних захворювань (АЗ), які на сьогодні реєструються у 20–40 % населення. При цьому все частіше реєструється множинна сенсibilізація до алергенів (АГ), а алергія стає поліорганною і тяжчою за клінічним перебігом. Незважаючи на всі успіхи медичної науки, сучасний її розвиток дає змогу говорити не про вилікування пацієнтів з АЗ, а лише про досягнення короточасної або довготривалої ремісії даних захворювань. Перше можливе завдяки фармакотерапії, останнє – алерген-специфічній імунотерапії (АСІТ).

Слід підкреслити, що до переваг АСІТ над фармакотерапією належать не тільки можливість досягти тривалої ремісії АЗ з повною відсутністю симптомів хвороби, запобігти переходу більш легких клінічних проявів у тяжкі форми хвороби, зберегти працездатність пацієнта, але й зменшити потребу у використанні протиалергічних препаратів, підвищити якість життя хворих тощо. Важливо, що АСІТ і фармакотерапія не конкурують між собою, а дають змогу розширити можливості лікування відповідних категорій хворих.

АСІТ сьогодні позиціонується як лікування, яке модифікує перебіг АЗ. Жодний фармакологічний препарат не виявляє такої багатофункціональної дії. Крім того, витрати на АСІТ є меншими у порівнянні з фармакотерапією. Завдяки всьому вищевказаному важко переоцінити значення АСІТ в лікуванні хворих на АЗ, що було додатково підкреслено в документі «Європейська декларація з імунотерапії», який був розроблений і презентований у Стамбулі в 2011 р. провідними фахівцями Європейської академії алергії і клінічної імунології (ЕААСІ).

Емпірично АСІТ почала використовуватись з 1911 р., однак лише в кінці ХХ ст. її ефективність було підтверджено результатами численних рандомізованих клінічних досліджень, на підставі яких АСІТ було визнано надійним методом лікування та профілактики респіраторних АЗ, оскільки вона впливає на всі ланки патогенезу АЗ та дає змогу природнім

шляхом обірвати їх розвиток на початкових етапах. Так, з 1980 по 2000 р. ефективність АСІТ була доведена у 43 подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях, тобто цей метод має значну доказову базу. На даний час доведена ефективність (до 80–90 % випадків позитивних результатів) АСІТ при алергічному риніті (АР), кон'юнктивіті, atopічній бронхіальній астмі (БА), інсектній алергії (ІА). Резюмуючи результати цих досліджень, провідні міжнародні алергологічні співтовариства – Всесвітня організація з алергії (WAO), ЕААСІ, робоча група Американської академії алергії, астми та імунології (AAAAI), Американської колегії алергії, астми та імунології (АСААІ), Об'єднаної ради алергії, астми та імунології – постійно переглядають і розробляють положення клінічних рекомендацій для використання АСІТ з урахуванням сучасного рівня доказової медицини.

Принцип АСІТ полягає у введенні хворому причинно-значущих АГ, які є етіологічним чинником АЗ, починаючи з їх субпорогових доз, які не призводять до розвитку клінічних проявів захворювання, з поступовим підвищенням доз і збільшенням інтервалу між введенням АГ, за рахунок чого формується стан толерантності до відповідних АГ, що й проявляється тривалою ремісією АЗ.

Механізми даного виду імунотерапії до цих пір продовжують вивчатися і уточнюватися. Багато дослідників пов'язують ефект АСІТ зі збільшенням концентрації IgG_4 , IgG_1 і зменшенням синтезу IgE . АСІТ «втручається» в імунологічну фазу алергічних реакцій і призводить до перемикання імунної відповіді з Th2- на Th1-тип зі зміною профілю відповідних цитокінів. При цьому посилюється виділення інтерлейкіну-12 (IL-12), який індукуює Th1-відповідь, збільшується продукція інтерферону- γ (INF- γ) і пригнічується виділення IL-5 і IL-4, а також дія CD23+ на В-лімфоцити, що призводить до зниження вмісту в крові IgE . АСІТ призводить до перемикання імунної відповіді з IgE - на IgG -тип, тобто до запуску і підтримання продукції блокувальних IgG -антитіл

та/або формування Т-лімфоцитарної толерантності. Проте результати навіть багаторічних досліджень свідчать про те, що не існує чіткого зв'язку між ступенем гальмування продукції IgE-антитіл і вираженістю позитивного клінічного ефекту АСИТ, яке доводить, що механізми АСИТ є значно складнішими і в реалізації її ефекту беруть участь і інші імунологічні фактори.

Низка дослідників підтвердили важливу роль у механізмі АСИТ не лише IgG-антитіл, але й секреторних IgA-антитіл, яким також відводиться роль блокувальних антитіл, причому їх рівень особливо зростає при застосуванні непарентеральних методів АСИТ. Під час АСИТ можливе утворення антиізотипічних анти-IgE-антитіл.

АСИТ діє практично на всі патогенетично значущі ланки алергічного процесу, клітинний і медіаторний компоненти алергічного запалення, тобто сповільнює як ранню, так і пізню фазу алергічної реакції негайного типу. В результаті проведення АСИТ знижується виділення гістаміну базофілами, відбувається гальмування хемотаксичної активності еозинофілів і нейтрофілів у відповідь на вплив АГ, що призводить до пригнічення накопичення в тканинах клітин запалення, зменшення вмісту еозинофільного катіонного білка в секретах, внаслідок чого зменшується неспецифічна тканинна реактивність, гальмується пізня фаза алергічного запалення.

При проведенні АСИТ встановлено достовірне зниження рівня фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), а також тенденцію до підвищення рівня IL-1 α . Крім того, АСИТ пригнічує спричинену АГ проліферацію Т-лімфоцитів і одночасно підвищує число АГ-специфічних CD8+ Т-лімфоцитів, які мають супресорну активність. Клітинна перебудова при АСИТ охоплює також пригнічення зумовленої АГ інфільтрації, підвищення вмісту клітин, що продукують IL-12, посилення експресії HLA-DR (антиген-презентувальні клітини), рецепторів для IL-2 і появу Th1-клітин. Сукупність перерахованих механізмів і визначає специфічний компонент АСИТ. Є дані про те, що АСИТ притаманні також неімунологічні механізми, зокрема активація ферментативних систем клітин і тканин, посилення їх ролі в деградації та утилізації АГ. Ефективність АСИТ може бути вельми варіабельною і залежить від виду сенсibiliзації, властивостей і кількості АГ, що вводяться, способів їх уведення, кількості курсів лікування та інших факторів.

Залежно від способу введення АГ існує декілька видів АСИТ: підшкірний (класичний), інгаляційний, інтраназальний, пероральний, комбінований тощо, які дозволяють при правильному їх виборі в переважній більшості випадків досягати кращого впливу на різні складові механізми толерантності до АГ. В останні роки значного поширення набули саме непарентеральні методи АСИТ, оскільки вони є найбільш фізіологічними способами формування специфічної стійкості до АГ, адже слизові оболонки краще пристосовані до контакту з АГ, ніж підшкірна клітковина,

а лімфоїдна тканина дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту є першим бар'єром на шляху мікробного і алергенного матеріалу. Завдяки унікальній здатності імунітетів до міграції та рециркуляції всі складові частини системи імунітету функціонують як єдине ціле, що робить доцільним широке використання так званої мукозальної (назальної, інгаляційної, пероральної, сублінгвальної) АСИТ для досягнення імунологічної толерантності.

Важливо, що введення АГ в порожнину рота, носа, бронхів, кишечника зумовлює виражену і тривалу імунну відповідь, максимально стимулює місцевий імунітет шоків органу і водночас при всмоктуванні поширює дію на інші ділянки слизової оболонки і лімфоїдної тканини, не пов'язаної безпосередньо зі слизовими оболонками. Переваги місцевого способу проведення АСИТ полягають у легкому всмоктуванні і швидкому проникненні АГ до шоків органу, що надає найбільш виражений імпульс секреторним IgA і IgG. При пероральній АСИТ створюється можливість надходження АГ до імунокомпетентних клітин безпосередньо через лімфоглоткове кільце та кишечник під час ковтання слини. Саме такий спосіб проведення АСИТ має перевагу в дитячій практиці, при дистанційному лікуванні хворих, дає змогу використовувати більшу курсову дозу АГ, рідше спричинює побічні ефекти тощо.

Необхідно відзначити, що рекомендації ВООЗ та вітчизняні протоколи надання медичної допомоги хворим на АЗ пропонують комплексний підхід до лікування хворих, який має охоплювати елімінаційні заходи, фармакотерапію, освіту хворих і АСИТ. Слід підкреслити, що питання про початок проведення АСИТ має розглядатись у максимально ранніх стадіях розвитку АЗ. Проведення АСИТ показане у випадках, коли:

- підтверджено IgE-опосередкований характер захворювання (сезонний і цілорічний АР, ринокон'юнктивіт, алергічна БА, ІА);
- захворювання має тривалий перебіг з вираженими клінічними проявами;
- існує чітке підтвердження ролі пилкових, побутових, інсектних АГ в ініціації і розвитку захворювання;
- неможлива повна елімінація АГ;
- є в наявності необхідні стандартизовані АГ.

У нашій країні для проведення АСИТ оптимальним вважається віковий інтервал від 5 до 50 років, хоча ВАО, робоча група ААААІ, АСААІ, Об'єднаної ради алергії, астми і імунології підтримують постулат про можливість проведення АСИТ як у дітей більш раннього віку (з 2–3 років), так і у пацієнтів літнього віку (до 60 років і навіть старших). Так, Міжнародний консенсус з дитячої астми (PRACTALL, 2008) рекомендує проведення АСИТ у дітей з 3 років. При цьому бажано, щоб кількість причинно-значущих АГ при проведенні АСИТ не перевищувала 3–4. При виявленні більшого числа позитивних шкірних реакцій на діагностичні АГ доцільне застосування методів молекулярної алергології з метою скорочення числа АГ для

АСІТ за рахунок виключення мінорних АГ, які можуть спричинювати перехресну алергію.

Зазвичай протокол проведення АСІТ містить два етапи:

1) ініціальний етап – досягнення максимальної терапевтичної дози АГ, оптимальної для конкретного пацієнта;

2) етап підтримувальної терапії, який частіше триває від 3 до 5 років.

АСІТ в залежності від тривалості проведення буває передсезонною, передсезонно-сезонною, цілорічною. При цьому АГ можна вводити ін'єкційним шляхом під шкіру та неін'єкційним (пероральний або класичний сублінгвальний методи проведення АСІТ водно-гліцериновими розчинами АГ). Інші методи проведення АСІТ (аплікаційний, метод шкірних квадратів, інтраназальний, кон'юнктивальний, інгаляційний) поки що не знайшли широкого впровадження. АСІТ має проводитися під наглядом лікаря-алерголога, оскільки при її застосуванні інколи можливий розвиток системних побічних реакцій, що потребує надання пацієнту відповідної медичної допомоги.

Слід припинити проведення АСІТ у випадках, коли:

- неможливо досягнути оптимальних доз АГ через розвиток системних побічних реакцій;
- відсутній комплаєнс між лікарем та пацієнтом;
- немає умов для регулярного введення АГ;
- симптоми АЗ відсутні протягом 2 років;
- проведення АСІТ тривало протягом 5 (краще) чи 3 (мінімум) років;
- відсутня клінічна ефективність АСІТ протягом 1 року.

У численних рандомізованих багатоцентрових дослідженнях була доведена ефективність АСІТ при АР, кон'юнктивіті, алергічній БА, ІА. Так, при сезонному АР ефективність АСІТ вкрай висока і, за даними світової літератури і власного досвіду, може перевищувати 90 %. При цьому практикуються переважно цілорічні і сезонні режими АСІТ парентеральним або пероральним методами. Число курсів передсезонної АСІТ визначається відсутністю клінічних симптомів захворювання в сезон загострення, але не менше двох, а також зниженням титрів порогової специфічної чутливості «шокових» органів (шкіри, слизових оболонок носа, очей, бронхів) до АГ. На думку О. М. Курбачевої (2007), максимальна ефективність терапії може бути досягнута при проведенні не менше 3 повністю завершених курсів АСІТ. Є. М. Дитятковська (2013) вважає, що для визначення оптимальної кількості курсів АСІТ при полінозі доцільно в першу чергу використовувати відносні показники, що відображають:

- динаміку інтенсивності клінічної симптоматики полінозу в перший і другий після АСІТ сезони пилювання алергенних рослин;
- істотне зниження рівня ІІ-4 (на 15 % і більше);
- підвищення продукції ІNF- γ та ІІ-12 (на 100 % і більше) в сироватці крові;
- самооцінку пацієнтами ефективності даного виду терапії.

Ефективність АСІТ при цілорічному АР може сягати 80 %. Не менш важливим також є те, що ще частіше АСІТ запобігає переходу даної форми АР у БА. Недоцільною при цілорічному АР АСІТ може бути за наявності поліпів носа та інших деформацій структури порожнини носа, поєднанні АР з хронічними синуситами інфекційної природи, значним «стажем» захворювання, поєднанні гіперчутливості до побутових та епідермальних АГ із сенсibiliзацією до пліснявих грибів.

Існують дані про те, що пероральна (сублінгвальна) АСІТ менш ефективна при лікуванні дорослих у порівнянні з дітьми та підлітками до 18 років. При порівнянні контрольованих досліджень парентеральної АСІТ (на даний момент їх проведено більше 50) і сублінгвальної (виконано 32 дослідження) відзначається більша безпека останньої (О. М. Курбачева, 2006). Парентеральна АСІТ була несуттєво ефективнішою, ніж сублінгвальна, але її проведення супроводжувалося достовірно більшою частотою виникнення побічних ефектів. Важливою перевагою неінвазивного методу проведення АСІТ є також збільшення прихильності пацієнтів до лікування, можливість її дистанційного проведення.

Проведення АСІТ при БА обмежується ІgЕ-залежною алергічною БА у разі контрольованого перебігу захворювання. При цьому зазвичай перед проведенням АСІТ за допомогою базисної фармакотерапії слід досягти контролю БА і, зменшуючи інтенсивність фармакотерапії, нарощувати інтенсивність АСІТ. При цьому наявність ринокон'юнктивіту, atopічного дерматиту (АД) не є протипоказанням для проведення АСІТ при БА. С. Х. Хутуєва, В. Н. Федосєєва (2000) описують різні режими АСІТ при БА і засвідчують їх ефективність.

Співробітниками ДУ «Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМНУ» (Ю. І. Фещенко та ін., 2006) доведено, що застосування базисної терапії разом з АСІТ мікст-АГ побутовими вітчизняного виробництва у хворих на інтермітуючу і легку персистуючу БА через 3 міс виявило додатковий позитивний клінічний ефект у порівнянні з групою хворих, у яких застосовувалась лише базисна медикаментозна терапія. Високу ефективність пероральної АСІТ при БА у дітей довів О. К. Яковенко (2012), який виконав відповідні дослідження у групі зі 100 дітей з Волинської області, хворих на БА. За даними низки фахівців, після завершення успішних курсів АСІТ майже у 75 % пацієнтів з БА зберігається тривала ремісія захворювання.

Окремо слід висвітлити ефективність АСІТ у хворих на АР і БА з наявністю сенсibiliзації до АГ тарганів. АСІТ АГ тарганів, за даними С. В. Зайкова і А. П. Гришило (2007), є ефективним методом лікування хворих на БА і/або АР. Її клінічна ефективність становила 85,71 % за результатами 12-місячного спостереження за хворими, що проявилось зниженням кількості та тяжкості загострень БА і АР, зменшенням потреби пацієнтів у медикаментозних препаратах під час виникнення загострень алергопатології, відсутністю трансформації легших її форм у більш тяжкі,

досягненням тривалого контролю над їх клінічним перебігом, суттєвим зниженням гіперчутливості до відповідних АГ.

Показаннями до проведення АСИТ АГ отрути та тіл комах є тяжкі анафілактичні і системні реакції на ужалення комахами, поширені шкірні реакції за типом кропив'янки або ангіонабряку за умови, що у хворого реєструється позитивна шкірна проба на АГ відповідної комахи. Тривалість курсу АСИТ АГ з отрути комах становить 3–5 років. Після її проведення алергічні реакції на укуси комах або не розвиваються, або стають легшими за перебігом. АСИТ вітчизняними інсектними АГ при системних проявах ІА, за даними С. В. Зайкова та С. М. Куляс (2006), дає змогу досягти позитивного клінічного ефекту у 85,18 % хворих і супроводжується достовірним зниженням інтенсивності клінічних проявів та реакції шкіри на проведення прик-тесту з відповідними АГ.

Список нозологічних форм АЗ, яким притаманний ІgЕ-залежний механізм розвитку, не обмежується АР, алергічною БА та ІА, тому завжди здійснювались численні спроби застосування АСИТ і при інших формах алергопатології. Так, існують повідомлення (Е. С. Феденко, 2001) про результати досліджень, які присвячені проведенню АСИТ при АД. АСИТ може бути призначена пацієнтам, які страждають на АД легкого та середньотяжкого перебігу з високим ступенем сенсibilізації до інгаляційних АГ. Найкращі результати АСИТ спостерігали саме у пацієнтів з доведеною сенсibilізацією до АГ кліщів домашнього пилу. При цьому наявність АД не є протипоказанням для проведення АСИТ у пацієнтів з супутніми респіраторними АЗ (алергічний ринокон'юнктивіт, атопічна БА). За останні роки в 4 з 5 плацебо-контрольованих досліджень було відмічено покращення перебігу АД у відповідних контингентів хворих, що потребує проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

Проведення АСИТ (більш точний термін – десенситизація) можливе й у разі медикаментозної алергії, але лише тоді, коли потрібний лікарській засіб не може бути замінений на інший. Це є вельми небезпечним заходом, і в Україні може бути здійснено за спеціальною методикою лише в окремих клініках, які мають щодо цього певний досвід і засоби реанімації. Так, відомо, що при пероральному прийомі аспірину можлива гіпосенсibilізація до нього у хворих на астматичну триаду або аспіринову астму. Протокол

пероральної гіпосенсibilізації бета-лактамами антибіотиками був запропонований як менш небезпечний, ніж внутрішньовенний. Початкові дози відповідного лікарського засобу при її проведенні становлять 1:10 000 або 1:10–1:100 мінімальної шкірної дози, що спричинила реакцію. Наступну дозу вводять через 15 хв у разі відсутності реакції на попередню. За наявності реакції у вигляді незначної кропив'янки, риніту та інших симптомів дозу повторюють. Період гіпосенсibilізації триває 4–5 год. Після її завершення продовження прийому препарату підтримує стан толерантності до нього. Аналогічно можна проводити гіпосенсibilізацію інсуліном, триметапримом та іншими медикаментозними препаратами.

Оскільки у більш ніж 85 % дітей спонтанно виникає толерантність до їжі, до якої вони мали алергічні прояви у віці до 5 років, виникла думка про те, що стан толерантності до їжі можна індукувати шляхом проведення АСИТ харчовими АГ. Кількість досліджень індукції специфічної оральної толерантності з 1990 р. значно збільшилась, але поки що є недостатньою для визначення ефективності АСИТ при даному виді харчової непереносимості, хоча раніше була підтверджена ефективність та безпека застосування пероральної АСИТ у випадках алергії до молока (Meglio P. et al., 2004; Patriarca G., Nusera E., 2006), курячих яєць (Buchanan A. D., Green T. D., 2007), горіхів (Eurigue E. et al., 2006). Отже, слід продовжити відповідні дослідження в даному напрямку.

Резюмуючи все вищенаведене, слід підкреслити, що перспективи методу АСИТ при АЗ важко переоцінити, оскільки зараз і в реальному майбутньому АСИТ збереже властивості єдиного методу, який може змінити імунологічно-опосередковану гіперчутливість хворого до певних АГ. Звичайно, й надалі даний метод буде розвиватися і змінюватися. Наприклад, одним з останніх досягнень АСИТ є модуляція імунної відповіді шляхом ліпосомної капсуляції лікувальних АГ, яка значно знижує алергенність екстрактів, підвищує їх стабільність та протизапальну активність. Вкрай важливі останні досягнення в пізнанні механізмів периферійної толерантності і розробці нових безпечних і ефективніших методів АСИТ. Багатообіцяючими є нові підходи до її проведення у вигляді використання рекомбінантних АГ, химерних АГ і пептидів, фрагментів і суміші гібридомних АГ, АГ в ліпосомах, АГ разом з моноклональними ІgЕ-антитілами.