

О.М. Охотнікова, д-р мед. наук, професор, зав. кафедри педіатрії № 1,
О.І. Усова, канд. мед. наук, доцент
 Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Історія алергології: міст з минулого в майбутнє

Алергологія – молода наука, що виросла з колиски багатовікових досягнень людства, особливо у розвитку природознавчих наук. Звичайно, «молодість» стосується не наявності алергічних захворювань (АЗ) у людей, а початку періоду, коли прийшло досить адекватне розуміння сутності проблеми алергії і наука про неї стала цілеспрямовано розвиватись. З проявами цієї загадкової хвороби люди стикались задовго до виникнення самого терміну «алергія». Якщо вірити стародавнім єгипетським літописцям, від блискавичного алергічного шоку, спричиненого укусом оси, помер у 2540 р. до н. е. фараон Менес. У папірусі, датованому приблизно 1600 р. до н. е., є досить точний опис алергічної бронхіальної астми (БА).

І все-таки першим, хто всерйоз зацікавився алергією, був Гіппократ (рис. 1). У V ст. до н. е. він описав дивні шкірні висипання і розлади травлення, що з'являлись у пацієнтів після вживання певної їжі. До того ж Гіппократ описав симптоми так званої серцевої астми, увів терміни «апное» та «ортопноє», назвав періодично виникаючі напади утрудненого дихання «астмою», що в перекладі з грецької означає «ядуха», та запропонував використовувати інгаляції трави ефедри для лікування нападів ядухи.

Гален, римський лікар грецького походження, ще в II ст. до н. е., сам того не підозрюючи, описав алергічний риніт (АР): його дуже здивувало, що один з його сучасників, понюхавши троянду, почав натужно чхати. Гален також вивчав у експерименті механізм виникнення астми та причини, що зумовлюють напади ядухи [2, 5].

Приблизно через тисячоліття вивченням алергії займався арабський лікар Авіценна (рис. 2). Його відкриттям став «весняний нежить», що з'являється під час цвітіння трав. Лікувати цей вид алергії Авіценна пропонував за допомогою муміє: приймати всередину і мазати ніс – багатом допомагало.

У XVII–XVIII ст. відбувались нечисленні спроби вивчати причини та методи лікування БА. Так, голандський лікар ван Гельмонт (1579–1644) описав астматичні напади, які виникають при вдиханні домашнього пилу, диму і при вживанні риби, та висловив припущення, що астма – це хвороба, що вражає бронхи. Свого часу англійський лікар Томас Сиденхем (1624–1689) вважав причиною БА «засмічення» бронхів. Пізніше також англійський анатом і хірург Джон Хантер (1728–1793) припустив, що напад астми виникає в результаті скорочення м'язів бронхів. Лікування астми у той час складалось з кровопускання, прикладання п'явок і шпанських мушок [7].

Період часу від міфів стародавнього світу та історичних фактів і аж до константинопольської варіоляції XVIII ст. можна умовно окреслити як *донаукову стадію розвитку алергології* [19]. Тривалий час про алергію ніхто не згадував. Втім, це й не дивно. У ті стародавні часи вона була не дуже поширеним захворюванням. Людство намагалось подолати масові епідемії інфекційних захворювань, що забирали мільйони людських життів. І все-таки клініцисти намагались емпіричним шляхом вивчати АЗ.

У 1820–1830 рр. французький лікар Р. Лайеннек (1781–1826) і російський лікар М.Е. Мудров (1772–1831) майже одночасно публікують роботи, в яких причиною БА вважався невроз. Далі, у 1830 р., американський лікар Дж. Еберлі висловив припущення, що у виникненні БА велику роль відіграє спадковість. І нарешті у 1838 р. російський терапевт Р.В. Сокольський (1807–1881) у своїй праці «Вчення про грудні хвороби» вперше у вітчизняній медицині дав класичний опис нападу БА. Він одним з перших вважав, що причиною розвитку астми є запальний процес у бронхах [7].

У XVIII–XIX ст. відбулись фундаментальні відкриття у сфері бактеріології, імунології, вакцинації, які суттєво прискорили розвиток алергології. Водночас з'являються публікації щодо теорії імунітету, поняття про антигени та антитіла, *сенсубілізацію* (від англійського слова sensibility – чутливість) [31, 38].

Початок розвитку імунології відносять до кінця XVIII ст., коли Е. Дженнер вперше застосував метод вакцинації проти натуральної віспи. Пізніше Л. Пастер сформулював принцип імунізації ослабленими або вбитими збудниками. Розвиток імунології тривалий час відбувався в рамках мікробіологічної науки і стосувався лише вивчення несприйнятливості організму до інфекційних агентів.

Практичними досягненнями цих часів стала розробка методів діагностики, профілактики та лікування інфекційних захворювань переважно шляхом створення різного роду вакцин і сироваток. А теоретичні розробки увінчались створенням двох теорій імунітету – фагоцитарної, сформульованої у 1887 р. І.І. Мечниковим (рис. 3), і гуморальної, запропонованої у 1901 р. П. Ерліхом, який увів поняття «антитіла». Незважаючи на їх багаторічне наукове протистояння з приводу відстоювання кожним з них єдино правильної своєї гіпотези, у 1908 р. обом ученим одночасно було присуджено Нобелівську премію [8].

На початку XX ст. набирає обертів неінфекційна імунологія, що призвело до створення І.І. Мечниковим у 1900 р. вчення про цитотоксини – антитіла проти певних тканин організму. Рамки неінфекційної імунології

розширили роботи П. Медавара (1946) про те, що в основі процесу відторгнення організмом чужорідних тканин також лежать імунні механізми. І саме наступне розширення досліджень у галузі трансплантаційного імунітету призвело до відкриття у 1953 р. явища імунної толерантності.

Новий етап розвитку імунології пов'язаний у першу чергу з ім'ям видатного австралійського вченого М. Бернета (1899–1985), який досліджував імунні механізми підтримання генетичної цілісності організму в період індивідуального (онтогенетичного) розвитку. М. Бернет звернув увагу на лімфоцит як на основного учасника специфічного імунного реагування, саме він дав йому назву «імуноцит». Також він вказав на особливу роль тимусу у формуванні імунної відповіді. І, нарешті, М. Бернет залишився в історії імунології як творець клонально-селекційної теорії імунітету, за якою один клон лімфоцитів здатний реагувати лише на одну конкретну антигенну специфічну детермінанту.

У другій половині ХХ ст. були розкриті закономірності функціонування різних ланок лімфоїдної системи як єдиної і цілісної системи імунітету. Одним з найважливіших досягнень стало відкриття двох незалежно працюючих механізмів специфічної імунної відповіді – гуморального імунітету, що пов'язаний з В-лімфоцитами та синтезом імуноглобулінів, та клітинного імунітету з підключенням системи Т-лімфоцитів. Особливо важливим було отримання доказів існування взаємодії цих двох видів лімфоцитів під час імунної відповіді.

Великий вклад у становлення сучасної імунології внесла ціла плеяда блискучих вчених, таких як Роберт Кох (1843–1910), який відкрив збудник туберкульозу та описав шкірну туберкулінову реакцію. Серед відомих дослідників алергії треба відзначити також Жюля Борде (1870–1961), який зробив важливий внесок у розуміння комплемент-залежного лізису бактерій. Нобелівську премію за відкриття груп крові і розробку підходів до вивчення тонкої специфічності антигенів за допомогою гаптенів отримав Карл Ландштейнер (1868–1943). Значним науковим досягненням було вивчення структури антигенів, що вивчали Родні Портер (1917–1985) і Джеральд Едельман (1929–2014). До вагомого відкриття головного комплексу гістосумісності у тварин і людини та генів імунної відповіді [2] безпосередньо були причетні Джордж Снелл, Барух Венацераф і Жан Доссе.

Про АЗ заговорили, нарешті, лише на початку ХІХ ст. А наступні історичні події у розвитку цієї клінічної науки почали прискорюватись з кожним століттям, а в наш час – і з кожним роком.

Першим був англійський лікар Джон Босток. У 1819 р. він виступив у Лондонському медико-хірургічному товаристві з сенсаційною доповіддю про «випадок періодичного ураження очей і грудей» [14]. Цікаво, що Дж. Босток був особою зацікавленою. Він сам страждав на таке «періодичне ураження» і в науковій роботі описав симптоми своєї хвороби. Не знаючи справжніх причин, Дж. Босток припустив, що хвороба, яка загострюється навесні і влітку, якимось пов'язана із сіном, і дав їй назву «сінна лихоманка».

Про те, що «сіно не винне», першим здогадався російський лікар Л. Сілич. У 1889 р. у своєму повідомленні про «літній нежить» на засіданні Суспільства російських лікарів у Санкт-Петербурзі він довів, що причина «сінної лихоманки» — цілком живі, а головне, квітучі рослини,

особливо злакові. Коли пилок з квіток піднімається у повітря, люди його ненавмисно вдихають, і в результаті деякі з них починають чхати, задихатись і «плакати».

У 1872 р. американський вчений М. Ваймен, який проводив досліди на собі, також встановив зв'язок сезонного АР і катару верхніх дихальних шляхів з пилок рослин, а Ч. Блеклі у 1873 р. створив гравіметричний експериментальний метод підрахунку пилоквих зерен у повітрі та представив найбільш чітке дослідження про причини і природу *catarrhus aestivus* (сінна лихоманка), або доказ того, що пилок рослин є причиною сінної лихоманки [13].

Термін «алергія» з'явився лише на початку ХХ ст. Його запропонував австрійський педіатр Клеманс Пірке у 1906 р. [34], коли помітив, що в деяких дітей введення протидифтерійної сироватки призводить до незвичних реакцій. Вчений назвав це явище алергією (від двох грецьких слів: *allos* – інший та *ergia* – здатність до дії).

Як тільки у хвороби з'явилась назва, всі заохотили її вивчати. Винуватицею алергії була офіційно визнана імунна система зі специфічними особливостями *імунної відповіді*. З'явилась наука про алергію – *алергологія*. Виявилось, що розвиток хвороби може спровокувати контакт лише з особливими чужорідними для організму речовинами – *алергенами*. Після цього настала черга з'ясування механізмів хвороби. Так, було відкрито біологічно активну речовину – гістамін, яка проковує розвиток гострої запальної реакції, що спричинює спазм гладеньких м'язів (у тому числі м'язів бронхів), розширює капіляри і знижує тиск, збільшує проникність капілярів та зумовлює набряки. Поступово описані основні клінічні форми алергічних реакцій і захворювань, у тому числі й життєво-небезпечних алергічних реакцій – *анафілактичний шок*.

Французькі фізіологи П. Портьє і Ш. Ріше [35] ще в 1902–1903 рр. ввели поняття *анафілаксія*, а також відкрили місцеву обмежену анафілактичну реакцію. Російським вченим Р.П. Сахаровим у 1905 р. у дослідках на тваринах отримано сироваткову анафілаксію, а Н.М. Артюс у 1903 р. описав феномен місцевої анафілаксії – запальної реакції з некрозом тканини при введенні антигена – гіперчутливість ІІІ типу [11]. У 1907 р. був запропонований шлях, яким можна уникнути анафілактичного шоку. Це було зроблено А.М. Безредкою в Інституті Пастера. Його досліді загальновідомі – повторні ін'єкції зростаючих (але переносимих) доз антигена або дрібне введення гетерогенних сироваток [12].

Протягом усього ХХ ст. теоретична та клінічна алергологія червоною ниткою пройшла по міжнародних дослідженнях найвищого рівня. Це стадія «істинного» (достовірного) знання.

Для ХХ ст. було характерне стрімке зростання захворюваності на БА. Причинами цього вважали глобальне погіршення екологічної ситуації, масове тютюнопаління, безконтрольне вживання антибіотиків. Лавиноподібне збільшення частоти БА спонукало дослідників розпочати інтенсивне вивчення цього захворювання. У 1910–1920 рр. російські лікарі Є.О. Манойлов, М.Ф. Голубов і американський фізіолог С.Дж. Мерттц незалежно один від одного висловили припущення щодо *алергічної природи БА* [5, 8].

На початку ХХ ст. в організмі людини виявлено хімічну речовину, що усуває напади БА, яку назвали *адреналін*. Згодом ця речовина була синтезована штучним шляхом і застосовувалась деякий час як основний лікарський засіб

для лікування астми, а сучасні адrenomіметики є основою бронхолітичної терапії.

Фундаментальним відкриттям алергології став *метод алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ)*, який має 100-річну історію і належить до числа ефективних, активно застосовуваних сучасних способів лікування IgE-опосередкованих захворювань. Це відкриття є наслідком цілеспрямованої роботи однієї з авторитетних мікробіологічних шкіл того часу – школи видатного англійського вченого А.Е. Райта, причому в союзі з Інститутом Пастера.

Алмрот Едвард Райт (1861–1947) належить до числа основоположників сучасної імунології. У 1897 р. він описав реакцію аглютинації і запропонував її для діагностики бруцельозу (на його честь названа реакцією Райта). Він здійснив імунізацію проти черевного тифу військовослужбовців британських корпусів в Індії та Іспанії. А.Е. Райт є автором вчення про опсоніни та опсонізацію, прибічником гуморальної теорії імунітету, проте намагався об'єднати її з клітинною теорією, в тому числі за допомогою опсонічного індексу. У госпіталі Святої Марії (м. Лондон), де в 1911 р. належало зробити відкриття Нуна і Фрімена, Райт почав працювати в 1902 р. професором патології. Тут у 1905 р. він створив відділення вакцинації (Inoculation Department) і приступив до реалізації програми вакцинації з використанням автогенних вакцин. Він був великим ентузіастом створення «нової імунотерапії» і любив передбачати, що «лікар майбутнього може стати ще й імунізатором».

За тих часів лабораторія А.Е. Райта була одним з центрів світового медичного інтелекту. Незважаючи на невеликі приміщення – дві кімнати – в ній була створена атмосфера наукового пошуку та професійного братства, прийшла молодь, серед яких починав робити перші кроки в науці Олександр Флемінг. Сюди приїздили європейські світила – Пауль Ерліх, І.І. Мечников та ін. Любила відвідувати лабораторію А.Е. Райта і світська еліта британського суспільства, серед них – Бернард Шоу, який на підставі спілкування з ученими написав п'єсу «Лікар перед дилемою». Зайве говорити про гуманітарний талант А.Е. Райта: він пам'ятав тисячі віршів, вивчив безліч мов (у тому числі в 62 роки – російську мову) [23].

Лондонський шпиталь Святої Марії (або «Сент-Мері», як називали його учні медичної школи при лікарні) – визначний медичний заклад, без якого не можна уявити англійську столицю, як Париж – без інституту Пастера, Берлін – без Шаріте, Петербург – без Військово-медичної академії. Шпиталь був заснований у 1845 р. і за свою більш ніж 150-річну історію став місцем екстраординарних подій. Достатньо сказати, що тут О. Флемінгом у 1928 р. був відкритий, а в 1942 р. успішно застосований у хворого на менінгіт пеніцилін (це відкриття увінчане Нобелівською премією у 1945 р.), адже О. Флемінг був вихованцем А.Е. Райта, а сам Райт працював у стінах Сент-Мері понад 45 років, до своєї смерті у 1947 р., після чого керівництво його підрозділом було передано О. Флемінгу (нині це Інститут Райта–Флемінга з музеєм Флемінга). У шпиталі також працював Р. Портер, який відкрив хімічну структуру антитіл, за що був удостоєний Нобелівської премії у 1972 р. Список видатних імен можна продовжувати й далі [26].

Щодо авторів відкриття АСІТ, то їх двоє: Леонард Нун (1878–1913) і Джон Фрімен (1877–1962). Ключові роботи з цього приводу опубліковані в 1911 і 1914 р. [27, 33]. Пам'ять першовідкривачів увічнена: окрім

безпрецедентного цитування у Лондоні є «будівля Фрімена», нещодавно з'явилася «будівля Нуна». Окрім того, Л. Нун увічнили одиницею алергену: нун (NOON) – кількість екстракту, отриманого з певної кількості речовини алергену [1]. Лише у 1920–1950-ті роки пальму першості щодо розробки фундаментальних проблем АСІТ перехопили американські алергологи [17, 25].

При здійсненні парентеральної АСІТ Л. Нун і Дж. Фрімен вводили підшкірно дуже низькі, зростаючі дози екстракту пилку з інтервалами у 3–4 дні. Після цієї терапії було виявлено пригнічення симптомів сінної лихоманки. «Результати цих експериментів показали, що чутливість хворих на сінну лихоманку може бути зменшена при відповідній дозі, принаймні, у сотні разів», – писав Л. Нун. Однак дослідники відзначали, що при використанні дуже високих доз або занадто швидкому їх збільшенні можуть виникати ускладнення (у тому числі анафілактичний шок). Незважаючи на емпірику і використання некоректних теоретичних основ, дослідження Л. Нуна і Дж. Фрімена дали клініцистам переконливі докази ефективності даного методу лікування АЗ, що багато в чому забезпечило його якнайшвидше впровадження у всьому світі.

Метод АСІТ після його створення у 1911 р. розвивався і модифікувався в Європі та США. Частина дослідників (особливо американських) схильна розширити дует Л. Нуна і Дж. Фрімена до тріо, включаючи Р. Кука. Дехто згадує ім'я Кесслера поруч з Фріменом. Деякі автори взагалі «розминають» дату 1911 р. і особисту першопрохідну роль англійських винахідників методу АСІТ. Але в цьому питанні все просто і однозначно. Існують дві перші у світі публікації 1911 р. в найавторитетнішому медичному журналі Lancet під іменами Леонарда Нуна і Джона Фрімена [19].

Розвиток методів лікування АЗ постійно підкріплювався прогресом імунології, алергології та медицини загалом. Першою такою великою подією стало відкриття *реагінів* (або шкірно сенсibiliзуючих антитіл). Тут об'єдналися імена німецьких та американських вчених. Перш за все в історії алергології відображене ім'я німецького бактеріолога Карла Праусніца (1876–1963) у вигляді епоніму «реакція Праусніца–Кюстнера», що означає метод виявлення сироваткового носія гіперчутливості за допомогою внутрішньошкірної ін'єкції сироватки крові сенсibiliзованого донора десенсибілізованому реципієнту з наступними уведенням у це саме місце алергену та оцінкою реакції [30].

Разом зі своїм колегою гінекологом Р. Кюстнером (1897–1963) К. Праусніц провів унікальний експеримент. У Кюстнера була підвищена чутливість до риби. К. Праусніц, що не мав такої чутливості, увів собі внутрішньошкірно сироватку Кюстнера в різних розведеннях. Наступного дня він увів у кожне місце (а також контрольні ділянки) рибний екстракт. У результаті було показано, що ця чутливість може передаватись через сироватку від схильної особи до несхильної. Знахідка була опублікована в 1921 р. [16, 36]. Чотири роки потому А. Кока і Е. Гроув ввели термін «атопічні реакції» для специфічно реагуючих речовин у сироватці суб'єктів з atopією. Через 45 років буде встановлено, що це IgE.

Другим історично значущим блоком фундаментальних робіт з алергології є гіпотеза про *спадкову схильність до розвитку АЗ*. Першим, хто звернув увагу на цю проблему,

був великий американський дослідник Роберт Андерсон Кук (1880–1960). Він є автором ґрунтовної праці «Теорія і практика алергії» (1947). У статті 1916 р. він писав, що «незвичайна здатність до розвитку біопластичної реактивності до якого-небудь стороннього білка» може передаватися потомству [21]. За його даними, 48% осіб, які страждають на алергію, мають це захворювання у низці поколінь сім'ї, причому в разі передачі у спадок батьки й діти можуть мати алергію до різних речовин. Матеріал, який було проаналізовано у статті, був досить солідний – 621 історія хвороби.

Подальший розвиток ідея спадкування отримала у спільній роботі Р. Кука з Артуром Фернандесом Кокою (1875–1959), одним із засновників алергології [18]. Вони запропонували термін «атопія» для характеристики індивідів зі спадковою схильністю до «сенситизації» (сенсibilізації). Автори зіткнулись з труднощами опису незвичайного типу гіперчутливості до різних речовин довкілля, яка виникала лише в людей і при цьому в сім'ях без наявної попередньої сенсibilізації. Вони звернулись по допомогу до філолога Колумбійського університету Реггу, який запропонував їм використовувати грецьке слово «атопія», що означає «не на своєму місці», «незвичайний», «дивний». Передбачалось, що атопія описує природно існуючу гіперчутливість людини, проявляючись клінічно сіною лихоманкою та астмою.

Третім найбільш помітним внеском у теорію і практику клінічної алергології, безперечно, є створення Робертом Куком *концепції «блокувальних антитіл»* (пізніше ідентифікованих як антитіла ізотипу IgG). Він розглядав їх як механізм, що запобігає дії алергену на сенсibilізоване антитіло. Це була робота на випередження, яка виконана за 30 років до з'ясування клітинно-молекулярних основ механізму алергії.

До числа ключових відкриттів, які зробили істотний вплив на розвиток клінічної алергології, відносять факти, які розкривають *роль гістаміну* в генезі АЗ. Великий внесок у цьому напрямі зроблений англійським фізіологом Генрі Дейлом (1875–1968), відомим дослідником медіаторів, лауреатом Нобелівської премії 1936 р., який у 1911 р. разом з Лідлоу розпочав вивчати фізіологічну дію гістаміну. Приблизно в цей самий час він спільно з Шульцем розробив метод визначення анафілактичної реакції (реакція Шульца–Дейла) – скорочення ізольованого відрізка клубової кишки або ізольованої матки сенсibilізованої морської свинки при впливі специфічних алергенів.

У даному напрямі досліджень знаковою подією став початок у 1937 р. робіт з синтезу антигістамінних препаратів (АГП). Цим зайнявся фармаколог Даніель Бове (1907–1992) у лабораторії Фурно (Пастерівський інститут). Робочою гіпотезою для нього слугувало припущення, що антигістамінні засоби можуть бути виявлені серед речовин, які за будовою аналогічні симпатолітикам, або одночасно симпатолітикам і холінолітикам, або ж власне гістаміну. Спочатку Д. Бове разом з Анною-Марією Штрауб синтезували тимоксидітиламін – препарат 929F (1937 р.), однак він виявився дуже токсичним для клінічного застосування. Далі в руслі методології Д. Бове була синтезована низка АГП. Загалом за 10 років приблизно 500 хіміків з різних країн і компаній здійснили близько 5 000 синтезів АГП. Праця самого Д. Бове була увінчана Нобелівською премією у 1957 р. за цей цикл робіт, а також за створення синтетичних курареподібних сполук.

У результаті в руках лікарів виявився широкий набір препаратів, що дали можливість впливати на деякі симптоми анафілаксії та інші алергічні прояви.

У 1948 р. Ф. Хенч, Т. Рейхштейн і Е. Кендалл (Нобелівські лауреати 1950 р.) відкрили глюкокортикостероїди (ГКС), які були використані для лікування БА. Відтоді ці препарати активно застосовують в алергології. У 1950-ті роки був запропонований кортизон і його похідні.

У 1953 р. J.F. Riley і G.B. West виявили, що опасисті клітини (мастоцити) вивільняють гістамін, що мало велике значення для розпізнавання патогенезу алергії. Як часто буває в науці, автори знайшли вдалий об'єкт – старого кокер-спанієля з пухлиною з мастоцитів, що продукувала у великій кількості гістамін.

40–60-ті роки ХХ ст. стали періодом кардинальних відкриттів у галузі імунології, які сформували основу для розробленої пізніше *імунологічної концепції алергічної відповіді*. В цей час була відкрита набута імунна толерантність, за що в 1960 р. Ф.М. Бернет та П.Б. Медавар були удостоєні Нобелівської премії. Окрім того, Ф.М. Бернет (незалежно від Д. Толмеджа і Дж. Ледерберга) створив клонально-селекційну теорію імунітету, яка фактично відкинула класичні установки доктрин ХІХ–початку ХХ ст. і стала основою для формування сучасної імунології. Шведський біохімік Арне Тизеліус (1902–1971) удосконалив метод електрофорезу і класифікував антитіла як γ -глобуліни. Сама хімічна структура антитіла була розкрита Р.Р. Портером і Дж. Едельманом (Нобелівська премія 1972 р.).

1960 р. став поворотним в історії цього напрямку – роком відродження клітинної імунології. Раніше, в 1948 р. Астрада Ельза Фагреус встановила роль плазматичних клітин в утворенні антитіл. Брюс Глік з колегами виявили зв'язок продукції антитіл з фабрицевою сумкою курчат, а потім працями англійських педіатрів Р.А. Гуда і Дж. Міллера було показано клінічну роль тимусу в імунній відповіді [31, 38]. У 1960-ті роки було однозначно продемонстровано антитілоутворювальну функцію лімфоцитів і кооперацію Т- і В-клітин. Уточнення клітинних аспектів у імунології триває й досі, але накопичені до 1966 р. (відкриття IgE) факти дали змогу вибудувати перші схеми алергогенезу, які засновані вже не на гіпотезах, а на реальних даних.

Не можна не відзначити роль даних подальшого розвитку алергології *класифікації Джемла і Кумбса* (1963), яка, по суті, відштовхувалась від двокомпонентного куківського поділу на реакції негайного та сповільненого типів, проте давала нові диференційні критерії у більш розгорнутих підтипах з урахуванням останніх досягнень науки [28].

Окрему проблему, окрім підтримання стану толерантності до «свого», представляє встановлення толерантності до екзогенних непаатогенних антигенів, у тому числі аерогенних та харчових антигенів. В основі цих явищ лежать різні механізми, які забезпечують толерантність до різноманітних непаатогенних антигенів навколишнього середовища, і їх полонка, ймовірно, пояснює виникнення алергії у дорослих. При цьому передбачається, що в лікуванні та профілактиці алергії важлива роль належить індукції периферійної толерантності. Як вказував відомий алерголог С. Akdis: «Якщо імунна відповідь здійснюється нормально, то імунна система виявляє алерген-специфічну толерантність, використовуючи множинні механізми для утримання інтенсивності запалення на низькому рівні і допускаючи незначну деструкцію тканин».

Все вищепераховане було зібрано воедино, що підготувало підґрунтя для появи в останній чверті ХХ ст. у посібниках і підручниках схем генезу алергії і місця АСІТ у її лікуванні та профілактиці. Нинішній практичний лікар бере ці схеми як даність, не вдаючись у подробиці зв'язків складових елементів, тим більше послідовності їх відкриттів.

Відкриття IgE. До моменту активізації на початку 1960-х років пошукових робіт з виявлення антитіла – носія реакційної активності (майбутнього IgE) – вже були відомі три імуноглобуліни: IgG, IgA (1959 р.), IgM. Четвертий імуноглобулін – IgD – був ідентифікований у 1965 р. D.S. Rowe та J.L. Fahey у процесі цих досліджень. Абсолютний пріоритет відкриття IgE, безумовно, належить подружжю Кімішегі і Терука Ішизака, які працювали у Денвері (США). Термінологічно буква «Е» належить японським дослідникам: вони тестували реакцію активності за допомогою еритеми (erythema), і першу букву цього слова було присвоєно новому імуноглобуліну. Особливо значущою віхою напередодні самого відкриття у 1966 р. була стаття К. Ishizaka і співавт. (1963 р.), в якій було показано, що сенсibiliзація реакціоном (реакція Праусниця–Кюстнера) блокується нормальним IgA людини та його очищеним α -ланцюгом (1964 р.) [24, 32].

У цей час такого самого погляду дотримувались і D.R. Stanworth, який цілеспрямовано працював у своїй бірмінгемській лабораторії над проблемою реакційної активності, і J.F. Hegetans з колегами – першовідкривачами IgA. Однак подружжя Ішизака пішли далі: через 3 роки вийшла в світ їх робота, в якій однозначно було продемонстровано, що реакційна активність відрізняється від трьох відомих до того часу імуноглобулінів, у тому числі й IgA [24]. Антигену, що спричинив таку активність, автори дали назву «антиген Е». У наступних публікаціях вони закріпили свій успіх, підтвердивши, що виявлений ними γ -Е-глобулін представляє собою окремий клас імуноглобулінів.

Як це нерідко трапляється в науці, паралельно і незалежно від подружжя Ішизака в лабораторії в Упсалі (Швеція) у сироватці хворого з мієломою (плазмодіною лейкомією) був відкритий парепротейн ND, в якому були відсутні антигенні детермінанти важких ланцюгів чотирьох відомих тоді імуноглобулінів. У 2006 р. автор роботи Р. Йоханссон повідомив, що починаючи з 1965 р. проводилось дослідження, у ході якого з'ясовано зв'язок Ig-ND з реакціоном. Відкритий імуноглобулін почали ретельно вивчати, у тому числі за допомогою розробленого самими шведськими дослідниками методу RAST. Шведські вчені підключили до роботи лабораторію Д. Стенворта, у результаті чого було доведено, що реакція Праусниця–Кюстнера дозозалежним чином блокується ізольованим Ig-ND або Fc-фрагментами ND-білка.

У 1967 р. ці результати були обговорені на Нобелівському симпозиумі у Стокгольмі і надруковані, а в лютому 1968 р. основні представники зазначених трьох лабораторій зібрались у Лозанні (Швейцарія) під егідою ВООЗ. Дослідники дійшли спільного висновку, що ними був відкритий новий, п'ятий імуноглобулін, який отримав назву IgE, що було закріплено спільною публікацією.

Отже, відкриття IgE і встановлення його зв'язку з алергічною реакцією I типу створили реальну основу для поглиблених досліджень хімічних та клітинних механізмів алергії і, відповідно, пошуку засобів лікування. Необхідно зазначити, що ідентифікація IgE стала об'єднуючим

чинником для узагальнення інформації, пов'язаної з окремими ланками алергічної реакції. Важливим моментом стало те, що IgE викликає імунну відповідь зв'язуванням Fc-рецепторів на поверхні мастоцитів (опасистих клітин) і базофілів. Потім такі рецептори були виявлені на еозинофілах, моноцитах, макрофагах і тромбоцитах людини.

Є два типи рецепторів: високоафінний – FcRI і низькоафінний – FcRII. FcRI експресується з найбільшою щільністю розподілу на одиницю клітинної поверхні мастоцитів і базофілів, але виявляється і на інших клітинах. Накопичення антигенів і зв'язування IgE з FcRI на мастоцитах призводять до дегрануляції і вивільнення медіаторів з клітин, а базофіли, перехресно пов'язані з IgE, вивільняють цитокіни іншого типу: інтерлейкін-4 (IL-4), IL-13 та інші медіатори запалення. FcRII експресується тільки на В-клітинах, однак під впливом IL-4 можлива його експресія і на поверхні макрофагів, еозинофілів, тромбоцитів і деяких Т-клітин.

Алергічний каскад. 1970–1980-ті роки стали періодом інтенсивного накопичення фактів в алергології та імунології: відкриття Б.В. Самуельсоном лейкотрієнів (Нобелівська премія у 1980 р.), виявлення лімфокінів, опис інтерлейкінів різних типів тощо. Це дало змогу створити першу інтегральну схему алергічної реакції I типу, яка отримала найменування алергічного (або запального) каскаду. Алергічний каскад – послідовність вивільнення біологічно активних речовин (ферментів, гормонів, медіаторів), взаємопов'язана за часом і місцем, у відповідь на дію алергену.

Певною сходинкою в поясненні вибіркової виникнення IgE-відповіді стала **Th1/Th2-парадигма**. Відповідно до даної концепції, обидва Т-хелпери (Th) перебувають у стані динамічної рівноваги, зміна якої тягне за собою відповідний вектор імунної реакції. Було показано, що тип Th1-відповіді забезпечує клітинний імунітет і бере участь у продукції деяких субкласів IgG, а Th2-відповідь відповідає за гуморальний імунітет, що сприяє синтезу IgE. Th1-клітини продукують інтерферон- γ (IFN- γ) і IL-2, стимулюють проліферацію цитотоксичних Т-лімфоцитів та активують макрофаги. Th2-лімфоцити продукують IL-4, -5, -6, стимулюють проліферацію і диференціювання В-лімфоцитів, а також синтез антитіл різних класів. Вважається, що зміщення балансу у бік Th2-лімфоцитів спричинює IgE-відповідь [3, 4].

Алергологія сьогодні

За минуле майже півстоліття після відкриття IgE молекулярно-біологічний рівень досліджень дав змогу значно просунутись уперед у розумінні сутності алергічного процесу. Історичний метод дає змогу простежити спадкоємність накопичення фактів і підійти до високої планки сучасного стану даної проблеми. Тут є і визначні теоретичні події (як, наприклад, відкриття МНС I –рестрикції при Т-клітинному розпізнаванні П. Догерті і Р. Цинкернагеля, всебічний аналіз цитокінів, простагландинів тощо), і методичні прориви: розробка гібридомної техніки, отримання моноклональних антитіл (МАТ), метод полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), секвенування нуклеотидних послідовностей, гена інженерія, нарешті геномні та постгеномні технології [22].

У 2002 р. R. Valenta представив узагальнену схему трьох фаз IgE-опосередкованої алергічної реакції I типу, яка є загальновідомою для алерголога, однак демонструє квінтесенцію світових досягнень сучасної

теоретичної алергології: 1-ша фаза – сенсibiliзація і пам'ять, 2-га фаза – рання (негайна) фаза з розвитком негайних симптомів алергії та 3-тя – пізня фаза, що настає в межах 4–6 год, коли відбувається зв'язування алергенів активованими Т-клітинами, які проліферують і вивільняють прозапальні цитокіни, індукують тканинну еозинофілію, а також вивільнення запальних медіаторів еозинофілами. Таким чином, відбувається хронізація процесу, підтримання алергічного запалення у тканинах і посилення алерген-неспецифічної тканинної гіперреактивності [39].

Невід'ємною частиною сучасної алергології є удосконалення методів АСІТ. Почавшись з відкриття М. Нуна та Дж. Фрімена, метод весь час привертає увагу алергологів [10, 15, 19]. Повні схеми, що відображають механізми АСІТ, з'явилися не відразу, що цілком зрозуміло у зв'язку з послідовним розкриттям складових елементів (клітинних і молекулярних) імунної системи.

Було відзначено вплив імунотерапії антигенами амброзії на вміст IgE і IgG у сироватці крові. Продемонстровано вплив АСІТ на накопичення і хемотаксичну активність еозинофілів. Зв'язок між Т-клітинною відповіддю та імунотерапією був уперше показаний R.E. Rocklin і співавт. (1980 р.). Накопичувались дані про участь у механізмах АСІТ різних класів і підкласів імуноглобулінів (IgG₄, IgA₂), ІФН-γ, трансформуючого фактора росту-β (TGF-β), IL-12, -5. Помітною подією стали роботи С.А. Akdis і співавт. (1998, 1999) про роль IL-10 і регуляторних Т-клітин. Вийшов також у світ цикл робіт про значення Т-клітинної анергії.

Принциповим моментом розвитку алергології стала серія досліджень, які дали підставу для висунення гіпотези щодо зміни при АСІТ Th-відповіді як на периферії, так і в органах-мішенях. Продовжує розвиватись на новому рівні концепція блокувальних антитіл.

Дуже цікавою виявилась проблема гістогематичних бар'єрів при АСІТ. Адже бар'єрна функція слизових оболонок і шкірних покривів є дуже важливою у плані пошуку нових шляхів і засобів введення алергену при АСІТ, у тому числі інтраназального, перорального, епікутанного (черезшкірного) та ін. При цьому слід підкреслити значення накопиченого багажу знань з ультраструктури, цитохімії та біохімії цих зовнішніх і внутрішніх виступок організму, які змушують по-новому розглядати установлення та оцінити історичну спадкоємність в отриманні достовірної інформації. Роботи останніх років показали, що саме тут активуються місцеві дендритні клітини, регулюється стимульована цитокінами алерген-специфічна Th2-відповідь і формуються механізми периферійної толерантності.

Особливо істотний прогрес досягнуто у вивченні ролі міжепітеліальних контактів – щільних контактів (tight junctions); десмосом; зон злипання, або проміжних контактів (*zonulae adherentes*). Щільні контакти охоплюють по периметру кожен епітеліальну клітину, замикаючи міжклітинні простори в поверхневій частині на межі з зовнішнім середовищем або просвітом дихального або травного тракту. Їх дефект відкриває вхідні ворота для екзогенних речовин, зокрема алергенів. Десмосоми – це контакти, що виконують функцію механічного зв'язку між клітинами. Зони злипання є особливим типом міжклітинного з'єднання: вони розташовуються у базальній частині епітеліальних клітин і оперізують їх стрічками або утворюють пункти прикріплення до позаклітинного

матриксу. Виявлено специфічні білки цих контактних зон: кадгерини, десмоглеїни, десмоколіни, вінкулін, плакоглобін, філагрин та ін.

Для респіраторного епітелію був продемонстрований той факт, що низка алергенів (наприклад, кліщі домашнього пилу) за допомогою протеаз впливає на миготливий епітелій дихальних шляхів і порушує його бар'єрну функцію. Як показали К. Gangl і співавт. (2009), є чинники, що провокують ушкодження цього бар'єру: до них відносять віруси, тютюновий дим та інші подразнювачі. Порушення епідермального бар'єру виявлено також і при мутації гену філагрину, що сприяє розвитку атопічного дерматиту.

Однак, окрім деталей ультраструктури і біохімії бар'єрних тканин у контексті алергії та АСІТ, не менш значущою є загальна концепція даної проблеми. Ще в 1970-ті роки російським ученим В.С. Гушиним (1976, 1979) було висловлено припущення про те, що порушення проникності бар'єрних тканин для алергенів є вирішальною формою схильності до алергії. Останнім часом з'явилися і численні роботи, які підтверджують зазначену гіпотезу щодо різних типів гістогематичних бар'єрів [2, 10].

Упродовж тривалого часу смертність при проведенні АСІТ не була предметом спеціального дослідження. За 100-річний період спостережень виділяли місцеві реакції в зоні ін'єкції, що розвиваються протягом 30 хв (виникають приблизно у 30% випадків), і рідше – системні реакції, що проявляються у перші хвилини або пізніше, через 30 хв та більше, і несуть ризик розвитку анафілактичного шоку і навіть летальних наслідків.

Перший летальний випадок після АСІТ був описаний Lamson у 1924 р. Відтоді з 1930 по 1980 р. було повідомлено про 6 летальних випадків. Часто згадується опубліковане у 1986 р. повідомлення Комітету з безпеки в медицині (CSM) Об'єднаного Королівства про 26 смертей у Великій Британії від анафілактичного шоку під час проведення імунотерапії, які відбулися протягом 1957–1986 рр. Ця публікація викликала насторожену реакцію у британському медичному співтоваристві і призвела до зниження популярності АСІТ у даній країні. Як показав наступний аналіз, ці смерті були пов'язані з тим, що до виконання АСІТ не допускали лікарів-алергологів, її переважно проводили інші фахівці, зокрема, лікарі широкого профілю (сімейні лікарі), які не мали досвіду проведення АСІТ [25].

Уже до 2011 р. в результаті проведення численних контрольованих досліджень вироблена консолідована позиція професійних об'єднань фахівців щодо того, що АСІТ ефективна при лікуванні IgE-опосередкованих АЗ – алергічного риніту та/або кон'юнктивіту, алергічної БА та інсектної алергії (гіперчутливості до ужалення комахами). Це однозначно доведено для дорослих, однак у дітей відзначається варіабельність результатів АСІТ [10, 22].

Взаємодоповнюючою альтернативою звичайної підшкірної АСІТ є сублінгвальна імунотерапія (СЛІТ), що має великі перспективи розвитку [15]. Метааналізи встановили більший ефект при СЛІТ, ніж при підшкірних ін'єкціях алергенів. Вражає і показник безпеки СЛІТ: жодного смертельного випадку за 30 років застосування. Керівництво WAO щодо СЛІТ 2009 – перше поважне керівництво, що узагальнило більш ніж 20-річний досвід застосування СЛІТ. СЛІТ дозволена до застосування в більшості країн Європи і Південної Америки,

Австралії та Азії, але досі СЛІТ і оральний метод імунотерапії не можна застосовувати в США. Оральний, інтраназальний і інші шляхи введення алергенів при АСІТ поки не обґрунтовані достатньою доказовою базою в порівнянні з такою при підшкірній АСІТ або СЛІТ.

Ще одним фундаментальним напрямом сучасної алергології є впровадження новітніх молекулярно-біологічних методів. Без сумніву, важливим етапом у цьому було отримання **рекомбінантних алергенів**.

Послідовність історичних подій у цій галузі виглядає таким чином. У 1988–1989 рр. було клоновано кДНК алергенів (головний алерген отрути плямистої осі, головний алерген кліща домашнього пилу Der p 1, головний алерген березового пилку Bet v 1). На початку 1990-х років рекомбінантні алергени стали застосовувати для діагностики *in vitro*. Далі запропонували використовувати рекомбінантні гіпоалергени у пацієнтів при здійсненні провокаційного тесту. На початку 2000-х років були проведені перші контрольовані дослідження АСІТ з допомогою рекомбінантних алергенів: спершу на гіпоалергенах, а потім на алергенах дикого типу. Принциповим фактом є чітке виявлення індукції алерген-специфічних IgG-антитіл, які гальмують негайне і хронічне алергічне запалення.

Починаючи з 2008 р. рекомбінантні алергени служать як референс-матеріали для алергенних продуктів (особливо це стосується головних алергенів). На сьогодні розроблена сучасна технологія виробництва рекомбінантних молекул з основних алергенів для клінічного використання. У 2006–2010 рр. були здійснені дослідження впливу СЛІТ з використанням рекомбінантних алергенів, однак оцінка ефективності й безпеки методу ще триває [37].

Загалом АСІТ майбутнього бачиться як метод, який окрім дії на полінози, алергію на кліщів домашнього пилу, лупу тварин і отруту жалючих комах розширює свої можливості щодо впливу на харчову алергію, лактозну алергію та atopічний дерматит. Паралельно ставиться завдання подальшої диверсифікації шляхів введення алергену: окрім традиційних підшкірної АСІТ і СЛІТ зараз проводиться дослідження ефективності та безпеки черезшкірного, інтралімфатичного введення алергену, а також використання ліпосом, мукоадгезивних речовин тощо. Зараз серед перерахованих нових способів введення алергену при АСІТ найбільша увага приділяється черезшкірному (епікутанному) шляху.

До числа істотних проривів АСІТ у майбутньому належить створення **рекомбінантних алерговакцин**. Стратегічна лінія на розробку ДНК-вакцин була прийнята з 1995 р., причому у відношенні багатьох алергенів, у тому числі респіраторних, харчових, отрути жалючих комах. Будуть реалізовуватись підходи, засновані на використанні кДНК, плазмід, репліконів. Це дасть змогу вирішити багато проблем, пов'язаних із застосуванням природних алергенів (наприклад, їх низька якість, слабка імуногенність тощо). Ставиться мета виготовити білки злиття, що складаються з вірусних білків-носіїв, та пептидів, приготованих з алергенів без алергенної активності, що дасть можливість позбутись побічних реакцій і запропонувати зазначений комплекс для профілактичної вакцинації.

Сучасна алергологія розвивається дуже швидкими темпами. Щороку розробляються і отримують патент нові лікарські засоби, з більшою ефективністю і суворою

відповідністю до вимог безпеки. Постійно удосконалюються їх форми, особлива увага приділяється зручності застосування ліків.

У 1980-х роках у різних країнах з'явилися керівництва з лікування БА, а на початку 1990-х років під егідою ВООЗ було створено міжнародну організацію під назвою «Глобальна ініціатива з боротьби з астмою» (Global Initiative for Asthma – GINA) [29]. До цієї організації увійшли провідні фахівці з лікування БА з багатьох країн. За результатами діяльності GINA представлено всебічний план лікування БА, спрямований на зниження частоти інвалідизації та передчасної смерті від цього захворювання, рекомендації, що дають змогу пацієнтам вести повноцінне активне життя. Було розроблено програму розвитку взаємодії між лікарями, лікувальними установами та офіційними інстанціями з метою поширення інформації про підходи до лікування, а також для забезпечення впровадження результатів наукових досліджень у стандарти лікування БА. Ці рекомендації регулярно переглядаються та оновлюються з урахуванням накопиченого досвіду і досягнень сучасної медицини [9].

Певну нішу сьогодні займають виробництво і застосування **моноклональних антитіл** до IgE, наприклад, препарату омалізумаб (гуманізовані моноклональні антитіла, отримані на основі рекомбінантної ДНК. Даний препарат являє собою IgG₁-каппа-антитіло на людській структурній основі з ділянками мишачого антитіла, що зв'язує IgE).

Іншим перспективним напрямом досліджень є розробка **синтетичних пептидів**, які співставляють Т-клітинні епітопи алергенів і автоантигени. Також розробляються пептиди, що містять В-клітинний епітоп. Як і раніше, в майбутньому приділятиметься увага очищенню рекомбінантних алергенів, приготуванню гіпоалергенних ізоформ.

Ведеться розробка питань генетичної імунізації – використання імуностимулюючих CpG-мотивів, надається значення різним комбінаціям введення субстанцій.

Пріоритетна роль відводиться і розробці нових форм ад'ювантів, що покликані знижувати дозу алергену без зменшення клінічного ефекту. Пропонується використовувати ад'юванти, які приготовлені з бактеріальних оболонок, і ДНК-ад'юванти (добре зарекомендував себе виділений з бактерій монофосфорил ліпід А-MPLA, який є нетоксичним, добре переноситься і здатний викликати виражену Th1-відповідь у людини). Серед потенційних ад'ювантів виділяють ДНК-прокаріоти, які розпізнаються Toll-подібним рецептором: вже отримано ДНК-кон'югований алерген Amb a 1, який у наш час проходить вивчення у II фазі клінічних випробувань.

Висновки

Історія алергології являє собою захоплюючу повість про життєстверджувальну роботу людської думки. Це не просто перелік сухих фактів у хронологічному порядку, а низка цікавих історичних подій, багато з яких могли б стати сюжетами до літературних творів та кінофільмів. Сьогодні, в еру постіндустріального суспільства і високих технологій, плин часу прискорюється. А ми є свідками й учасниками процесу, коли історія корінням вростає у сучасність, а сучасні досягнення науки дуже швидко стають історією...

Список літератури – у редакції