



ГБОУ ВПО
«Саратовский
государственный
медицинский
университет им.
В.И. Разумовского»
МЗ и СР РФ,
кафедра
клинической
иммунологии
и аллергологии

Место аллергенспецифической иммунотерапии в лечении атопии

Д.м.н., проф. Н.Г. АСТАФЬЕВА, к.м.н. И.В. ГАМОВА,
к.м.н. Е.Н. УДОВИЧЕНКО, к.м.н. И.А. ПЕРФИЛОВА,
к.м.н. Д.Ю. КОБЗЕВ, Л.К. ВАЧУГОВА

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) занимает важное место в лечении и профилактике пациентов с аллергией. В статье приведен подробный обзор истории развития метода в мире и России; описаны принципы и механизмы АСИТ, клиническое значение и данные научных исследований. Авторы также уделили большое внимание нерешенным вопросам АСИТ и перспективам этого метода лечения в современной медицинской практике.

Среди различных терапевтических вмешательств, используемых для лечения аллергии, аллергенспецифическая иммунотерапия занимает особое место. АСИТ в настоящее время может рассматриваться как метод, который отвечает требованиям клинической практики с точки зрения достижения лучших результатов и высокого качества лечения. Если под качеством лечения понимать проведение всех мероприятий согласно стандартам, а именно безопасных, приемлемых с точки зрения затрачиваемых средств, влияющих на смертность, заболеваемость,

инвалидизацию, то современную практическую АСИТ можно вполне рассматривать как «золотой стандарт» терапии, обеспечивающей оптимальное качество лечения атопии у взрослых и детей [1].

Из-за беспрецедентного роста распространенности аллергии и атопии в последние десятилетия внимание общества сфокусировано на тех стратегиях, которые способны повлиять на естественное течение болезни и воспрепятствовать «пандемии» аллергии. К сожалению, ни использовавшиеся с этой целью ранее схемы лечения, которые

включали лекарственные средства из разных фармакотерапевтических групп, ни современные усовершенствованные препараты, в том числе кортикостероиды, антилейкотриеновые средства, обратные агонисты H_1 -рецепторов (антигистаминные средства), не сделали революции в лечении аллергии: по-прежнему существуют формы болезни, резистентные к фармакотерапии; сохраняется риск побочных эффектов от лекарственных препаратов; при прекращении фармакотерапии отмечается возобновление симптомов. В связи с этим необходимы новые стратегии лечения пациента с аллергией [2].

Единственным уникальным методом, который оказывает влияние на естественное течение болезни и способствует сохранению длительного эффекта после прекращения лечения, является АСИТ. При использовании АСИТ наблюдаются ранние эффекты (уменьшение симптомов и потребности в лекарственных препаратах); постепенно наступающие эффекты (уменьшение симптомов



и потребности в лекарственных препаратах; уменьшение гиперреактивности и поздней фазы ответа); персистирующие эффекты (долговременное снижение выраженности симптомов и потребности в лекарственных препаратах; долговременное уменьшение гиперреактивности/поздней фазы ответа). Было установлено, что АСИТ оказывает профилактический эффект (предупреждение новой сенсибилизации и обострения болезни; трансформации течения болезни – от ринита к бронхиальной астме (БА)) и является единственным методом антигенспецифической иммуномодуляции.

Перечисленные особенности АСИТ позволили Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в сотрудничестве со специалистами в данной области подготовить целый ряд нормативных документов, в которых АСИТ отводится роль оптимальной стратегии при аллергических заболеваниях, имеющей важное значение для пациента (уменьшение симптомов; снижение потребления лекарственных препаратов; предотвращение опасных для жизни реакций, например на яды насекомых); для врача (противовоспалительное лечение, этиотропная терапия, профилактическое лечение, надежда на выздоровление); для системы здравоохранения (снижение долгосрочных затрат и бремени аллергии, изменение естественного течения болезни, фармакоэкономические преимущества, возможность проведения в будущем профилактической вакцинации против аллергии, как при инфекциях).

Метод АСИТ имеет более чем 100-летнюю историю, и за это время пройден огромный путь от эмпирических знаний, индивидуального опыта к доказательной медицине [3, 4, 5]. В истории становления АСИТ были взлеты и падения, периоды разочарований и неприятия метода. Но сегодня, несмотря на то что за вековую историю иммунотерапии ряд вопросов остается без ответа,

АСИТ рассматривается как надежный терапевтический метод лечения аллергии.

С момента создания в отечественной аллергологии специализированной аллергологической службы АСИТ занимала привилегированное положение благодаря инициативам академика А.Д. Адо [6, 7]. В 1961 г. им была организована первая в СССР Научно-исследовательская аллергологическая лаборатория АМН СССР, открыт первый аллергологический кабинет в Москве, в 1967 г. начат серийный выпуск аллергенов. Под руководством академика А.Д. Адо были изучены природа и источники аллергенов, установлены аллергены краевого значения; для диагностики и лечения аллергических заболеваний налажено производство многих важнейших групп аллергенов (пыльцевых, пылевых, пищевых, бактериальных и др.) в Москве, Казани, Ставрополе, Уфе, а затем и в других городах; начата работа по стандартизации аллергенов; впервые стали создаваться, совершенствоваться и внедряться в практическое здравоохранение методы аллергенспецифической диагностики и АСИТ при поллинозах и других аллергических состояниях. В этот период интенсивно развиваются научные и практические связи между аллергологами всех республик Советского Союза. В 1970 г. были опубликованы результаты специфической иммунотерапии (СИТ) в педиатрической практике. Ученые приняли активное участие в первом симпозиуме ВОЗ по проблеме стандартизации аллергенов в Женеве; начато изучение эффективности СИТ бактериальными аллергенами.

К концу XX века был открыт Институт иммунологии Министерства здравоохранения СССР (ныне – Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России), создан ряд вакцин нового поколения на основе структурного объединения антигенов и синтетических

полимерных иммуномодуляторов для СИТ [8, 9], организационно оформляется Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), которая получает международное признание и становится членом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI). В целом, многолетний опыт проведения АСИТ в России при аллергии подтвердил высокую эффективность этого метода лечения.

Несмотря на существенный прогресс в понимании важности метода АСИТ, публикацию результатов большого числа исследований, систематических обзоров, метаанализов по эффективности и безопасности различных методов АСИТ [10, 11, 12, 13, 14, 15], продолжается обсуждение [16] целого ряда важных для клинициста вопросов:

Сегодня, несмотря на то что за вековую историю иммунотерапии ряд вопросов остается без ответа, АСИТ рассматривается как надежный терапевтический метод лечения аллергии.

- ✓ Стандартизация и качество аллергенов.
- ✓ Может ли быть более эффективной АСИТ в зависимости от ее направленности на конкретные аэроаллергены?
- ✓ Длительность и схемы введения аллергенов.
- ✓ Какому методу АСИТ следует отдать предпочтение – подкожному или сублингвальному/пероральному?
- ✓ Эффективность АСИТ у пациентов с моно- и полисенсibilизацией.
- ✓ Какова отдаленная эффективность СИТ по сравнению с другими видами противовос-



палительной терапии (сравнительные исследования АСИТ и фармакотерапии)?

- ✓ Что может измениться в клинической практике АСИТ в ближайшее время?

Данные наиболее важных публикаций, связанные с поиском ответов на эти актуальные вопросы, представлены в статье.

Стандартизация и качество аллергенов

Для проведения АСИТ с первых дней применения метода широко использовались нативные аллергены, но они гетерогенны и изменчивы. Для достижения лечебного эффекта необходимо использование максимально полноценных по составу аллергенов. Помимо собственно аллергенных молекул исходные продукты содержат другие компоненты, влияющие на их аллергенность и иммуногенность. Сами аллергенные молекулы могут обладать дополнительной физиологической, биохимической, ферментативной активностью. Для того чтобы аллергены (нативные экстракты) стали полноценным фармакопейным продуктом, необходима их стандартизация.

Основным, наиболее сложным разделом стандартизации аллергенов является оценка их специфической активности. Трудности, возникающие при стандартизации аллергенов, обусловлены различными условиями получения сырья, способами его физической и химической обработки (применением разных растворителей), правилами заполнения флаконов или ампул, способами транспортировки и хранения и т.д. [1, 17]. При работе по изготовлению аллергенов для диагностики и лечения неизбежно приходится сталкиваться, по меньшей мере, с тремя видами трудностей:

- нестабильные физико-химические свойства используемого сырья;
- невозможность выделения из ряда препаратов химически чистых компонентов аллергенов;

- неполное понимание связи между отдельными компонентами аллергенов, их количественными отношениями и биологической активностью.

Для решения проблемы стандартизации аллергенов как фармакопейных продуктов и получения унифицированных характеристик независимо от компании-производителя был предложен проект CREATE (Certified References for Allergens and Test Evaluation – Сертифицированные референсы (эталонны) для аллергенов и оценки тест-систем), который финансируется Европейским Союзом. Проект CREATE рассматривает идею введения стандартизированных методов определения количественного содержания основных (главных) аллергенов в протоколы стандартизации аллергенов. Однако при реализации данного проекта существуют трудно преодолимые проблемы. В результате сложной кропотливой работы участников проекта за последнюю декаду только две молекулы-кандидата (аллерген березы – Bet v 1 – и аллерген тимopheевки луговой – Phl p 5b) прошли валидизацию в разных лабораториях, чтобы быть включенными в Европейскую фармакопею [16, 18].

До настоящего времени каждый производитель определяет концентрацию и специфическую активность аллергенов с помощью удобных для него методов, поэтому на препаратах коммерческих серий лечебно-диагностических аллергенов можно увидеть самую разнообразную маркировку. Так, дозы/активность различных препаратов аллергенов измеряют в следующих единицах: BU (Biological Units) – биологические единицы; BAU (Biological Allergenic Units) – биологические аллергенные единицы; AU (Allergen Units) – единицы аллергенной активности; IU (International Units) – международные единицы; IR (Index of Reactivity) – индекс реактивности; STU (Specific Treatment Units) – единицы активности

для специфической иммунотерапии; AUR (Activity Units by RAST (radioallergosorbent test)) – единицы активности по данным радиоаллергосорбентного теста; SQ-U и SQ-T (Standardized Quality Unit/Tablet) – единица или таблетка стандартного качества; HEP (Histamine Equivalent Units) – единицы гистаминового эквивалента; SU (Standardized Unit) – стандартизированная единица специфической активности иммуноглобулина G (IgG), но не иммуноглобулина E (IgE); DBU (Diagnostic Biologic Units) – диагностические биологические единицы; TSU (Therapeutic Standardized Unit) – лечебная терапевтическая стандартизированная единица, которую определяют исходя из размера папулы при кожном прик-тесте с гистамином в концентрации 10 мг/мл или 0,01% раствора гистамина как эталона, и т.д. Даже в случае использования идентичных методов (как отмечено, например, в скандинавских рекомендациях) одна и та же указанная на упаковке активность аллергенных экстрактов, изготовленных разными производителями, выраженная в одних и тех же единицах (например, 10 HEP/мл), в действительности будет вызывать разной выраженности реакции. Это связано с различиями в чувствительности тестируемых пациентов, проведением исследований на малых выборках больных и т.д. [16]. Такая гетерогенность в оценке аллергенной активности препятствует получению однородных результатов в метаанализах и систематических обзорах клинических исследований АСИТ. Несомненно, однотипная стандартизация аллергенов как фармакопейных продуктов могла бы помочь в выборе оптимальных доз для пациентов, страдающих аллергией на конкретный аллерген, но пока создание унифицированной единицы стандартизации для всех компаний – производителей лечебных и диагностических аллергенов представляет собой трудно решаемую задачу.



емую задачу. В настоящее время ВОЗ рекомендует использовать аллергены, стандартизованные в соответствии с европейскими требованиями к качеству аллергенов.

К критериям качества аллергенов относятся:

- специфичность (способность вызывать реакцию только в организме, сенсibilизированном соответствующим аллергеном);
- антигенная обособленность (максимальное отграничение от тех компонентов, которые могут вызывать перекрестные реакции с детерминантами родственных антигенов);
- антигенная чистота;
- рациональный химический состав;
- безвредность;
- стандартизация физико-химических и биологических свойств.

Лечебные аллергены, разрешенные к применению в России (производства компаний «Микроген» (Ставрополь), «Биомед» (Научно-исследовательский институт им. И.И. Мечникова, Москва), Sevarpharma (Чехия)), стандартизованы преимущественно с помощью устаревших технологий – в единицах белкового азота (PNU, protein nitrogen units). Активность по азотистым основаниям часто не соответствует биологической активности аллергена из-за разного содержания в продукте больших и малых аллергенов. И только в последние годы на российском фармацевтическом рынке зарегистрированы и разрешены к применению аллергены, стандартизованные в индексах реактивности (ИР). Такая система стандартизации используется компанией Stallergen (Франция) при производстве препаратов Фосталь® «Аллерген пыльцы деревьев» (экстракт аллергена из смеси пыльцы деревьев – береза, ольха, граб, орешник – для подкожной АСИТ), Сталораль® «Аллерген пыльцы березы» (экстракт аллергена из пыльцы березы для сублингвальной АСИТ), Сталораль® «Аллерген клещей» (экстракт

аллергена из смеси клещей домашней пыли Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae в равных пропорциях для сублингвальной АСИТ). Экстракт аллергена описывается значением 100 ИР/мл, что соответствует величине реакции в среднем 7 мм в диаметре на кожную пробу методом укола (прик-тест) у 30 человек, имеющих доказанную сенсibilизацию к исследуемым аллергенам. Реагогенность в каждой партии сопоставляется с эталоном – внутренним референсным продуктом (IHRS – In-house Reference Standard). Такая стандартизация повышает специфичность, эффективность и безопасность лечения.

Стандартизация по иммунологической активности становится главным направлением развития современных технологий, осуществляется переход от подкожного введения самостоятельно приготовленных разведений нативных экстрактов к научно обоснованному применению стандартизованного продукта. Частичное решение этой проблемы сейчас и в будущем может быть обеспечено разработкой рекомбинантных аллергенов.

Может ли быть более эффективной АСИТ в зависимости от ее направленности на конкретные аэроаллергены?

В ряде исследований [19] показано, что при лечении аллергенами из ядов перепончатокрылых эффективность АСИТ может достигать 95%; аллергенами пыльцы – 85%; аллергенами клещей домашней пыли – 75%; аллергенами плесневых грибов – 65%.

Однако эффективность АСИТ в значительной степени определяется терапевтическими дозами очищенных аллергенов и эффективными концентрациями стандартизованных и нестандартизованных экстрактов [20, 21]. Успешные клинические испытания с новыми аллергенами для диагностики и лечения (вакцины для АСИТ) показывают, что

в перспективе использование разных аллергенов может помочь контролировать «пандемию» аллергии.

Некоторые стратегии, такие как подкожная иммунотерапия рекомбинантными аллергенами, гипоаллергенами, Т-клеточными пептидами и т.п. из разных групп аллергенов, перспективны, уже оцениваются в клинических испытаниях и в ближайшее время могут стать доступными для широко применяемой, безопасной и удобной терапевтической вакцинации АСИТ. Тем не менее требуется проведение более тщательно контролируемых исследований по АСИТ с определенными аллергенами, их дериватами и эпитопами для лучшего понимания механизмов АСИТ и оптимизации лечебных аллергенов (аллергенных вакцин). Для лучшего понимания стратегий индукции толерантности также требуются исследования на экспериментальных моделях у животных и пациентов без аллергии.



Преимущества аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ)

- ✓ Единственный уникальный метод, оказывающий влияние на естественное течение болезни и способствующий сохранению длительного эффекта после прекращения лечения.
- ✓ При использовании АСИТ наблюдаются ранние, постепенно наступающие и персистирующие эффекты.
- ✓ Оказывает профилактический эффект:
 - предупреждение новой сенсibilизации и обострения болезни;
 - предупреждение трансформации течения болезни – от ринита к бронхиальной астме.
- ✓ Является единственным методом антигенспецифической иммуномодуляции.



с использованием генно-инженерных производных аллергенов и эпитопов.

Длительность и схемы введения аллергенов

Ответ на этот вопрос тесно связан с проблемой стандартизации, но уже самого метода и технологии АСИТ. Стандартизация АСИТ – это установление норм, правил и характеристик в целях обеспечения безопасности, качества продукции, работ и услуг в соответствии с уровнем развития науки, техники и технологии. Главным инструментом стандартизации являются клинические руководства по АСИТ, которые тщательно разрабатываются специалистами во всем мире, включая страны Европы и Россию [22–27].

Появление клинических рекомендаций и стандартов для АСИТ [28, 29] позволяет сформулировать главные требования к лечению аллергенами для лучшей клинической практики; такие стандарты становятся стержнем программы контроля и управления качеством в клинической аллергологии, а также основой для разработки национальных клинических рекомендаций с учетом принципов обеспечения качества специализированной медицинской помощи пациентам с атопией на региональном уровне [19, 30].

Проведение АСИТ предполагает 2 этапа лечения: 1-й – наращивание дозы, 2-й – введение поддерживающей дозы с определенным режимом дозирования.

Режим наращивания дозы имеет второстепенное значение для долгосрочной клинической эффективности иммунотерапии аллергенами и по своей сути представляет процесс титрования дозы аллергена, необходимой для иммунного ответа. Большинство специалистов считают, что важным вопросом является продолжительность поддерживающей фазы лечения, она в первую очередь зависит от конкретного аллергена и клинических проявлений реакции на вводимый аллерген. Традиционно рекомендуется длительность лечения до 3 лет, однако научных данных, подтверждающих это положение, недостаточно. Клинических исследований по оптимальной продолжительности лечения до настоящего времени не проводилось, и международных клинических рекомендаций на этот счет не имеется [16]. Опубликованные работы показывают, что при лечении ядами перепончатокрылых насекомых (подкожная АСИТ) продолжительность терапии должна составлять не менее 3 лет. При подкожной АСИТ аэроаллергенами продолжительность лечения, вероятно, тоже должна быть не менее 3 лет. Пока не ясно, будет ли более длительное лечение способствовать повышению эффективности. При сублингвальной АСИТ (СЛАСИТ), возможно, и не требуется повышения дозы для всех утвержденных аллергенов. Но в целом продолжительность предсезонного лечения должна быть не менее 8 недель. Пока не ясно, является ли более продолжительный 16-недельный курс предсезонного лечения более эффективным [16].

С точки зрения доказательной медицины нет четкого ответа на вопрос, какой режим дозирования лучше. Инъекции, как правило, могут назначаться в режиме «одна инъекция в неделю» или альтернативно – как кластерная (ускоренная) иммунотерапия. Режим дозирования примерно одинаков как для взрослых, так и для детей. Выбор режима зависит от

сложившейся практики учреждения, в котором осуществляется лечение, формы заболевания и статуса пациентов.

При выборе режима дозирования необходимо анализировать все факторы с учетом эффективности, безопасности и удобства для пациентов. По существу, режим дозирования аллергена представляет собой компромисс между достижением оптимальной дозы с максимальной возможной скоростью и сохранением самой высокой степени безопасности лечения. Медленное наращивание дозы по сравнению с более интенсивным (агрессивным) режимом наращивания лучше переносится из-за меньшей частоты побочных эффектов [19, 21, 30].

Оптимизация режимов АСИТ (скорость наращивания дозы, длительность лечения и другие компоненты, влияющие на эффективность и безопасность терапии) должны тщательно изучаться в рандомизированных клинических исследованиях. Однако при АСИТ, в отличие от многих фармакотерапевтических вмешательств, существуют сложности планирования рандомизированных контролируемых исследований [31], обусловленные гетерогенностью условий. На проведение и оценку данных исследований будут влиять следующие факторы:

- аллергены (экстракты);
- популяции;
- дозировки;
- нозологии (локализации аллергического процесса);
- вариабельность экспозиции аллергенов;
- выбор групп плацебо и т.д.;
- скорость наступления эффекта.

В ближайшем будущем совместными усилиями аллергологов, ученых, представителей регуляторных органов, групп пациентов и производителей аллергенов, скорее всего, будут получены ответы на эти важные для врача и пациента вопросы в исследованиях, которые координируются группами ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma initiative –

Вопросы оптимизации режимов АСИТ (скорость наращивания дозы, длительность лечения и другие компоненты, влияющие на эффективность и безопасность терапии) изучаются в исследованиях, которые координируются группами ARIA и GA²LEN в сотрудничестве с ВОЗ, а в России – с РААКИ.



Инициатива «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму»), GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network – Европейская глобальная сеть по аллергии и бронхиальной астме) в сотрудничестве с ВОЗ, а в России – с РААКИ.

Какому методу АСИТ следует отдать предпочтение – подкожному или сублингвальному/оральному?

Подкожный способ введения аллергенов рассматривается как классический «золотой стандарт» АСИТ. Однако в последнее время предложены другие методы введения аллергенов. В начале XX века были сделаны первые шаги по применению неинъекционных методов. В России производятся лекарственные формы с аллергенами амброзии (выпускались также в СССР в 1970-е гг.) и осуществляются попытки проведения интраназальной иммунотерапии. Фактически до 1980-х гг. неинъекционная местная иммунотерапия использовалась эмпирически. В 1990-е гг. наблюдается возрождение интереса к местной (локальной) иммунотерапии с точки зрения доказательной медицины.

Неинъекционными локальными методами АСИТ являются:

- ✓ *пероральный*, при котором вакцина (приготовленная в виде капель, капсул или таблеток) немедленно проглатывается;
- ✓ *сублингвальный (глотание)*, при котором вакцина должна находиться под языком в течение 1–2 минут, а затем проглатываться;
- ✓ *сублингвальный (сплевывание)*, при котором вакцина должна находиться во рту под языком в течение 1–2 минут, а затем сплевываться;
- ✓ *назальный*, при котором вакцина (в жидком виде или в виде порошка) вводится в нос с помощью специальных приспособлений;
- ✓ *бронхиальный*, при котором вакцина (в жидком виде или в виде порошка) вводится

в бронхи с помощью специальных приспособлений.

К настоящему времени проведены и обобщены результаты многих клинических исследований, где аллергены использовались сублингвально. Были получены доказательства валидности метода [32], его клинической эффективности, хотя и меньшей по сравнению с инъекционной АСИТ [33]. Возможно, это обусловлено менее понятными по сравнению с подкожной АСИТ иммунологическими механизмами, лежащими в основе СЛАСИТ [34]. Исследования продукции IgG показали, что индукция блокирующих антител при СЛАСИТ низкая [35], в то время как известно, что при подкожной АСИТ она является одним из главных механизмов успешной иммуномодуляции [36]. При подкожной АСИТ индукция аллергенспецифических антител IgG связана с уменьшением симптомов, объема фармакотерапии и чувствительности к аллергену. Блокирующие IgG занимают сайты связывания IgE с аллергенами и предупреждают индуцированную аллергеном активацию эффекторных клеток [37, 38], и именно подкожная АСИТ индуцирует образование IgG с высокой аффинностью к аллергенам [39]. Недавние исследования механизмов СЛАСИТ продемонстрировали, что при IgE-опосредованной аллергии антигенпредставляющие клетки слизистой могут усиливать продукцию иммуnoreгуляторных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 10 и TGF-бета (transforming growth factor beta – трансформирующий фактор роста бета) [40]. Лучшее понимание взаимодействия аллергена с дендритными клетками слизистой оболочки полости рта может улучшить адресность вакцин для СЛАСИТ.

Несмотря на то что проведено три исследования, в которых сравнивалась эффективность различных путей введения аллергенов при АСИТ (одно из исследований включало 3 группы пациентов: сублингвальная АСИТ, подкож-

ная АСИТ и плацебо, а в других использовался открытый дизайн), полученной информации недостаточно для того, чтобы судить об эффективности того или иного метода, поскольку в таких сравнительных исследованиях следует использовать двойной слепой дизайн с двойной маскировкой.

Проведено два исследования с двойным слепым, двойным маскированным дизайном. В одном из исследований было показано уменьшение симптомов и сокращение потребления фармакопрепаратов в группе пациентов, получавших сублингвальную иммунотерапию, так же как и в группе подкожной иммунотерапии, без различий между двумя методами лечения. Методологическая стратегия этого изучения также имела ограничения, так как данное исследование не включало группу «плацебо – плацебо», и выборка была небольшой (10 пациентов в группе).

Другое двойное слепое, двойное маскированное исследование включало пациентов с риноконъюнктивитом, обусловленным сенсibilизацией к пыльце березы. Пациенты были распределены на три группы, эффективность проанализирована после года лечения. Существенные различия выявлены между двумя группами с активным терапевтическим вмешательством и группой плацебо в отношении симптомов болезни и потребления фармпрепаратов. Однако число пациентов в группах было недостаточным, чтобы обнаружить достоверные различия между двумя группами активного вмешательства, даже если такие различия существовали. Необходимы дальнейшие исследования с достаточным числом пациентов, чтобы оценить величину клинического эффекта и определить оптимальные дозировки [41–47].

Рассматривая вопрос о том, какому методу отдать предпочтение, следует принимать во внимание соотношение показателей эффективности/безопасность. Как правило, при выборе оптимального



Для обоснования АСИТ смесями аллергенов (мультиаллергенная иммунотерапия) у полисенситивизированных пациентов требуется больше дополнительных данных, чтобы доказать валидность данного варианта лечения.

режима лечения в первую очередь делают акцент на безопасности и лишь потом на эффективности, удобстве для пациента, стоимости и долгосрочных преимуществах терапии. Использование модифицированных аллергенов (аллергоидов) требует меньшего числа инъекций, но не имеет явных преимуществ с точки зрения эффективности и безопасности. Для повышения безопасности подкожной АСИТ иногда используют антигистаминные препараты, и есть свидетельства того, что предварительное лечение антигистаминными средствами может уменьшить тяжесть побочных реакций и позволяет достичь более высокой поддерживающей дозы, что в конечном итоге имеет решающее значение для эффективности лечения. Эффективность премедикации при СЛАСИТ не исследовалась [16].

Эффективность АСИТ у пациентов с моно- и полисенситивизацией

Вопрос об эффективности АСИТ у пациентов с полисенситивизацией является предметом давней дискуссии. Эпидемиологические и клинические исследования показывают, что 51–81% аллергиков имеют положительные кожные пробы или у них выявляются специфические IgE к нескольким видам аллергенов [48]. Это наглядно продемонстрировано в исследовании по мониторингу пыльцевой аллергии, проведенном авторами данной статьи [49]. Следует отметить, что формирование и клинические особен-

ности аллергии к таким аэроаллергенам, как пыльца растений, имеют сложные взаимосвязи с аэропалеонтологической картиной, и в последние годы растет не только распространенность пыльцевой аллергии, но и число людей, сенситивизированных одновременно ко многим растениям. Анализ течения пыльцевой аллергии в Саратовской области на протяжении 30-летнего периода показал, что за этот срок (1977–2007 гг.) среди пациентов с аллергическими риноконъюнктивитами число лиц с положительными кожными пробами к пыльце деревьев выросло почти в 4 раза – с 4,51 до 16%. Сходная тенденция выявлена при аллергии к злакам: число больных с положительными кожными пробами увеличилось почти в 2 раза (с 16 до 29%), 86% пациентов имели положительные пробы с аллергенами сорных трав. Для сорных трав расширился видовой состав: до 49% возросло число больных с положительными результатами проб с аллергенами амброзии и до 68% – с аллергенами циклахены. 72% пациентов имели положительные кожные пробы с 3 и более пыльцевыми аллергенами, что в два раза превысило долю подобных пациентов, выявленных в 2002 г., – 36,2%. В соответствии с отечественными традициями в проведении АСИТ пациенты с положительными кожными пробами к неродственным аллергенам, как правило, лечились смесью всех аллергенов, к которым выявлялась сенситивизация. При этом эффективность АСИТ (при одинаковой продолжительности курсовой дозы, рассчитанной на каждый аллерген в составе смеси) составляла при лечении 1 аллергеном 4,2 балла; 2–5 аллергенами – 3,89 балла, при лечении большим количеством аллергенов (> 5) – не более 3,7 балла.

Точки зрения аллергологов – представителей разных школ – в решении этого вопроса не всегда совпадают. Так, в США аллергологи склонны рассмат-

ривать все варианты гиперчувствительности, определяемой по кожным пробам, как индивидуально важные, и проводят лечение с использованием смесей всех экстрактов причинно-значимых аллергенов, приготовленных в соответствующих объемных соотношениях из флаконов, содержащих моноаллергены. Сторонники такого подхода аргументируют свою точку зрения тем, что преимущество АСИТ смесями из нескольких аллергенов связано как с фактической, так и с потенциальной ролью аллергенов в развитии заболевания, и такой метод является эффективным, не вызывая новой сенситивизации. Получение смесей несвязанных неродственных аллергенов практически возможно, и современные методологии позволяют контролировать уровень индивидуального аллергена в лечебной смеси. В силу возможных взаимодействий между аллергенами и их ферментативными компонентами требуется детальная проверка качества и оценки их стабильности [19, 30, 49, 50]. Неродственные аллергены в смеси могут обладать взаимно подавляющей активностью (например, пыльцевые аллергены деградируют при смешивании с аллергенами клещей домашней пыли, плесеней, тараканов [26, 27, 30]). Основная проблема при использовании смесей неродственных аллергенов состоит в том, что остается открытым вопрос, могут ли быть достигнуты оптимальные дозы индивидуальных аллергенов при неизбежном уменьшении концентрации каждого индивидуального компонента в лечебной смеси? Единственное опубликованное контролируемое исследование иммунотерапии, проводимой смесью аллергенов, не продемонстрировало клинической эффективности. Это, возможно, обусловлено тем, что к периоду завершения терапии оптимальная доза для каждого индивидуального аллергена, находящегося в смеси, не была достигнута.



В соответствии с современными рекомендациями введение нескольких неродственных аллергенов (двух или, в крайнем случае, трех видов) осуществляется подкожно с 30-минутным интервалом [51].

В странах Европы предпочтение отдается монотерапии одним аллергеном (стандартизированным, от известного производителя), который, с точки зрения аллерголога, является наиболее клинически значимым для пациента. Смеси аллергенных экстрактов также доступны и используются в ряде стран Европы, при этом они готовятся по индивидуальным рецептам (в соответствии с заявкой на конкретного пациента с указанием перечня аллергенов, значимых для пациента) или с использованием определенных смесей (миксты аллергенов) от производителей. Обоснованием для такого подхода является представление о том, что полисенсibilизация не является эквивалентом множественной аллергии, а клинически значимая аллергия может успешно лечиться одним аллергеном [16, 26].

Для выбора оптимального варианта АСИТ у пациентов с повышенной чувствительностью к нескольким аллергенам необходимо, по крайней мере, решить дилемму: может ли моновалентная иммунотерапия быть эффективной и безопасной при полисенсibilизации и может ли поливалентная АСИТ смесями быть эффективной. Проведенные в последние годы клинические исследования не дали окончательного ответа на поставленные вопросы, хотя при использовании аллергенов высокого качества (SQ-стандартизация) была продемонстрирована равная эффективность моновалентной продукции у пациентов с множественной сенсibilизацией, определяемой по результатам кожных тестов, и у пациентов с моносенсibilизацией [52].

В исследовании с использованием сублингвальной АСИТ таблетированными аллергенами, включавшими смесь 5 злаковых трав,

у 628 взрослых с различными клиническими проявлениями аллергического риноконъюнктивита средняя шкала оценки симптомов была одинаковой у моно- и полисенсibilизированных пациентов [53]. Что касается применения поливалентной иммунотерапии, то на основании анализа клинических исследований, опубликованных за период 1961–2007 гг. (найденно 13 исследований с адекватным дизайном), авторы обзора указали на отсутствие доказательств эффективности и безопасности применения этого метода [54].

Ведущие эксперты в области АСИТ [16] считают, что при решении ключевого для практикующего врача-аллерголога вопроса, как нужно лечить пациентов с поливалентной сенсibilизацией, следует принимать во внимание необходимость четкого определения полисенсibilизации. Так, пациенты с аллергией на пыльцу злаковых трав могут быть чувствительными к нескольким компонентам аллергенов злаков, но, тем не менее, этот вариант может рассматриваться как моносенсibilизация. Пациентов, которые перекрестно реагируют на несколько аллергенов, также не следует рассматривать как лиц с полисенсibilизацией. Очень важно перед началом лечения определить значимость аллергена в возникновении клинических симптомов. Для выявления клинически значимой сенсibilизации часто достаточно бывает сопоставления анамнеза с результатами кожных тестов или уровнем специфического IgE и лишь в редких случаях требуется постановка провокационных тестов с аллергенами для подтверждения сенсibilизации.

Несмотря на наличие обсуждавшихся выше публикаций о моновалентной иммунотерапии аллергенами и сравнение ее эффективности у моно- и полисенсibilизированных пациентов, окончательные выводы по поводу данного вида иммунотерапии делать преждевременно из-за ограниченных возможностей иссле-

В исследованиях показано, что у пациентов с аллергическим ринитом действие АСИТ на симптомы заболевания на 30% выше, чем при лечении плацебо, эффективно купируются все симптомы, отмечается долгосрочный эффект.

ований. Существует необходимость в проведении длительных крупномасштабных клинических испытаний, чтобы ответить на этот вопрос.

У пациентов с сезонной и круглогодичной сенсibilизацией лечение должно проводиться по поводу более тяжелого и клинически значимого проявления аллергии, при этом не исключается воздействие и на сезонную составляющую персистирующего аллергического ринита. Нельзя экстраполировать результаты исследований одного аллергена на другой. Что касается поливалентной иммунотерапии аллергенами, то одновременная доставка нескольких несвязанных аллергенов может быть клинически эффективной при доказанной роли каждого аллергена, в том числе главных, промежуточных и малых аллергенов. Однако для проверки этого предложения необходимо проведение хорошо продуманных, с адекватным дизайном клинических испытаний. Для обоснования АСИТ смесями аллергенов (мультиаллергенная иммунотерапия) у полисенсibilизированных пациентов требуется больше дополнительных данных, чтобы доказать валидность данного варианта лечения.

Какова отдаленная эффективность СИТ по сравнению с другими видами противовоспалительной терапии (сравнительные исследования АСИТ и фармакотерапии)?

Ряд наиболее важных преимуществ АСИТ документирован в исследованиях и опубликован-



ных работах по оценке клинических эффектов и их иммунологических механизмов. Как уже было отмечено выше, результатом АСИТ являются многоуровневые положительные ответы – от раннего снижения симптомов прогрессивно возрастающего клинического эффекта до долгосрочных последствий в виде отсутствия проявлений болезни и профилактики трансформации более легких форм в тяжелые (например, профилактики развития БА у лиц с аллергическим ринитом) даже после отмены лечения. Эффективность АСИТ возрастает по мере увеличения ее продолжительности, что сопровождается именно теми иммунологическими сдвигами, которые и обеспечивают потенциальные долгосрочные выгоды лечения [55, 56].

Для лечения аллергии в настоящее время в большинстве случаев используются лекарственные препараты, эффект которых направлен на краткосрочное устранение симптомов, или препараты противовоспалительного действия (глюкокортикостероиды (ГКС), антилейкотриеновые средства и т.д.) для долгосрочного подавления аллергического воспаления. Их появление существенно сократило ряд тяжелых последствий аллергических заболеваний. Тем не менее также стали очевидны и существенные недостатки фармакотерапии. Во-первых, высокая эффективность симптоматической терапии отмечается не у всех пациентов. Даже при условии хорошо контролируемых клинических испытаний после оптимизации лечения у значительной части пациентов (около 50% и более) по-прежнему выявляются те или иные симптомы. Во-вторых, и это самое главное, даже после проведения на протяжении многих лет непрерывной и эффективной на данный момент фармакотерапии при прекращении ежедневного употребления лекарственных препаратов симптомы возвращаются. Наконец, при длитель-

ном применении лекарственной терапии увеличивается риск появления побочных эффектов и формируется фармакофобия. Из-за этого ряд пациентов прибегают к альтернативным методам лечения, часто непроверенным, дорогим, которые усугубляют проблему лечения аллергии [57]. С ростом цен на новые лекарственные препараты и увеличением числа пациентов с аллергией приверженность к постоянной фармакотерапии уменьшается. И пациенты, и врачи стремятся к более эффективному контролю симптомов заболевания, и в то же время правильный выбор терапевтических вмешательств с долгосрочными последствиями

эффект, превышающий эффект плацебо лишь на 18% (при этом их воздействие на симптомы назального зуда менее выражено); у АСИТ влияние на симптомы на 30% выше, чем при лечении плацебо, эффективно купируются все симптомы, отмечается долгосрочный эффект [58].

Метаанализ рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований (> 5) подкожной АСИТ в сравнении с фармакотерапией, купирующей симптомы у больных с сезонным аллергическим ринитом, показал, что АСИТ даже в первом сезоне лечения контролирует симптомы болезни столь же активно, как и фармакотерапия. Эффектив-

У взрослых и детей, получающих АСИТ клещами домашней пыли и ранее использовавших для контроля заболевания топические ГКС, отмечается существенное уменьшение доз ГКС для контроля заболевания.

должен быть целью для исследователей, пациентов и всей системы здравоохранения, особенно для лиц, определяющих стратегические задачи охраны здоровья на ближайшие годы.

Сравнивая эффекты АСИТ и фармакотерапии в плацебоконтролируемых исследованиях при аллергических ринитах, можно отметить, что суммарный эффект антилейкотриеновых препаратов (АЛП) более выражен, чем эффект плацебо, примерно на 5% (при этом влияние АЛП на назальный зуд и некоторые конъюнктивальные симптомы менее значимо); действие антигистаминовых препаратов на 10% превышает эффект плацебо (при этом обратные агонисты H_1 -гистаминовых рецепторов не оказывают значимого влияния на заложенность носа); и даже применение самых эффективных фармакопрепаратов для лечения аллергического ринита – топических ГКС – обеспечивает

ность определяли как уменьшение оценки по суммарной шкале симптомов (Total Symptom Score, TSS) и по суммарной шкале назальных симптомов (Total Nasal Symptom Score, TNSS) по сравнению с плацебо в группах активного лечения (АСИТ и фармакотерапия) [59].

Симптоматическая терапия не приводит к сокращению объема используемых препаратов. Наиболее полный обзор результатов влияния подкожной АСИТ и СЛАСИТ на сокращение потребности в фармакопрепаратах, купирующих симптомы у больных с риноконъюнктивитами и астмой, представлен в недавних Кокрановских обзорах [60–62].

Профилактическая роль фармакотерапии (антигистаминных препаратов и ГКС) изучалась в крупных проспективных исследованиях, таких как ETAC (Early Treatment of the Atopic Child – Раннее лечение детей с атопи-



ей) и ЕРААС (Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study – Ранняя профилактика бронхиальной астмы у детей с атопией). Многоцентровые исследования показали, что длительное применение цетиризина может уменьшить частоту развития астмы у детей с атопическим дерматитом, сенсibilизированных к аэроаллергенам [63–65].

Левочетиризин продемонстрировал свою высокую безопасность у детей при длительном применении, но не выявил обнадеживающих результатов при профилактике [66].

Роль ингаляционных стероидов в лечении БА хорошо известна: эти препараты являются эффективными средствами третичной профилактики: они предотвращают обострения БА и ее прогрессирование у лиц, уже страдающих этим заболеванием, однако их значение для первичной профилактики БА и другие долговременные превентивные эффекты не доказаны [67, 68].

Таким образом, фармакологическое лечение не дает долгосрочных и профилактических преимуществ по сравнению с АСИТ [69]. Стоит упомянуть и о спарринг-эффектах АСИТ. Это касается лечения полисенсibilизированных пациентов, у которых монотерапия одним аллергеном может приводить к клиническим эффектам в отношении других аллергенов, о чем упоминалось выше. Кроме того, было показано, что у взрослых и детей, получающих АСИТ клещами домашней пыли и ранее использовавших для контроля заболевания топические ГКС, отмечается существенное уменьшение доз ГКС для контроля заболевания [70]. Это имеет особое значение, так как аллергическая БА часто ассоциируется с ринитом, что обуславливает необходимость одновременного применения ингаляционных и назальных ГКС. В педиатрической практике это вызывает определенную озабоченность, что связано с возможными негативными последст-

виями длительного лечения топическими ГКС у детей [71].

У АСИТ есть преимущества по сравнению с такой профилактической стратегией, как элиминация аллергенов. Удаление аллергенов из окружения больного невозможно для многих распространенных видов аллергенов, а ограничение контакта с ними, которое может быть достигнуто путем изменения привычного жизненного уклада, часто бывает сложно осуществимо для пациента [65].

Подводя итоги сравнительного анализа АСИТ и фармакотерапии, можно отметить, что АСИТ является единственным методом лечения, который вмешивается в основные патофизиологические механизмы аллергических заболеваний и тем самым несет в себе высокие потенциальные возможности в изменении течения и долгосрочного прогноза респираторной аллергии. АСИТ может (и должна) рассматриваться как первая линия терапевтического лечения аллергического риноконъюнктивита, а также как метод вторичного профилактического лечения аллергических заболеваний дыхательных путей, способный предотвратить трансформацию ринита в БА, улучшить контроль астмы. АСИТ может снизить развитие новой сенсibilизации (выявляется по результатам прик-теста или при обнаружении аллергенспецифических антител в сыворотке крови) и сопровождается долгосрочными эффектами в отношении клинических симптомов даже после окончания лечения и долгосрочным профилактическим воздействием.

На сегодняшний день наши базовые знания существенно дополнены новой информацией, в том числе и о возможностях модификации иммунологического ответа в долгосрочной перспективе [72]. Это имеет большое значение для оптимизации будущего лечения растущего числа пациентов, страдающих от респираторных аллергических заболеваний.

Что может измениться в клинической практике АСИТ в ближайшее время?

Ожидаются существенные перемены в подходах к оценке результатов клинических исследований АСИТ [31]. Всемирная организация по аллергии (World Allergy Organization, WAO) предложила модель для стандартизации клинических испытаний АСИТ при респираторных аллергических симптомах. В соответствии с этой моделью в качестве первичной конечной точки может рассматриваться общая клиническая шкала, которая включает сумму шкал клинических симптомов и использования лекарственных препаратов. Такой подход может обеспечить наиболее клинически значимые и убедительные доказательства, непосредственно связанные с основной целью клинического испытания. Однако окончательное решение вопроса о выборе унифицированной первичной конечной точки ждет нас в ближайшем будущем. Возможно, потребуется более одной интегральной оценки; каждой из таких оцениваемых переменных должно быть достаточно для того, чтобы охватить весь диапазон эффектов терапии. Так, Европейское агентство лекарственных средств (The European Medicines Agency, EMA) в своих клинических рекомендациях «Руководство по клинической разработке препаратов для специфической иммунотерапии для лечения аллергических заболеваний» (Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases) предлагает обязательно оценивать использование препаратов для оказания неотложной помощи в случае возникновения тяжелых симптомов. Не исключено, что как дополнительный критерий может рассматриваться степень корреляции между предлагаемыми основными переменными. Недавно была проведена первая проверка комбинированной шкалы «симптом/лекарство», получившей на-



АСИТ может (и должна) рассматриваться как первая линия терапевтического лечения аллергического риноконъюнктивита, а также как метод вторичного профилактического лечения аллергических заболеваний дыхательных путей, способный предотвратить трансформацию ринита в бронхиальную астму, улучшить контроль астмы.

звание Allergy-Control-SCORE® (ACS) (Шкала контроля аллергии), и опубликованы ее результаты [73].

На основании сравнения симптомов и потребности в лечении во время сезона цветения между аллергиками и контрольной группой ACS оказалась надежным и валидным инструментом для оценки степени тяжести аллергии в ходе клинических испытаний и обсервационных наблюдений при респираторной аллергии.

Возможно, выбор вторичных точек и других параметров на основе углубленной оценки результатов может оказаться полезным для создания новых гипотез и проведения будущих исследований [16, 31, 73, 74].

Крайне важно, чтобы благодаря новым, хорошо спланированным исследованиям АСИТ появилась возможность найти не только подтверждение уже известным фундаментальным знаниям, но и новую информацию, связанную с генетическими, эпигенетическими и другими характеристиками данного метода [56, 75, 76].

В ближайшее время можно прогнозировать расширение использования в клинической практике усовершенствованных водно-солевых экстрактов (например, Allergovac solubile или ALYOSTAL с ультрафильтрацией); аллергенных экстрактов, адсорбированных на фосфате

кальция (например, Фосталь) или гидроокиси алюминия (например, A.S.A.D.); ожидается появление на российском рынке модифицированных глутаральдегидом алергоидов, таких как Purethal (аллергены трав, деревьев, клещей домашней пыли) и депонированных аллергенов (Novo-Helisen Depot vaccine, DEPOT.HAL.F.I.T); разрабатываются новые адъюванты (мицеллярный адъювант Т-хелперов 1 MPL (monophosphoryl lipid A) – лишенный токсичности монофосфорил-липид А из липополисахарида Salmonella minnesota R595), направленные на совершенствование СИТ; предполагается более широкое использование полимеризованных с помощью полиоксидония аллергенов (аллерготропины, производство ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России).

В ближайшем будущем появятся усовершенствованные варианты АСИТ с использованием синтетических неметилованных олигонуклеотидов, содержащих CpG-динуклеотиды, CpG-олигодоксинуклеотиды (обнаруживаются с высокой частотой при Th1-доминирующем фенотипе). Проводятся клинические исследования эффективности иммунотерапии с использованием ИЛ-12 при поллинозах. Продолжается исследование эффективности и безопасности комбинированной терапии (АСИТ + моноклональные анти-IgE-антитела, рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела (омализумаб)) при тяжелой БА.

Перспективными являются методы иммунотерапии аллергеноподобными белками (при аллергии к насекомым); иммунотерапии пептидами с Т-клеточными эпитопами, индуцирующей энергию Т-лимфоцитов (при пыльцевой аллергии к японскому кедру); вакцинами на основе ДНК; рекомбинантными аллергенами (в перечне последних уже более 100 наименований для проведения АСИТ).

Активно изучаются гипоаллергены (рекомбинантные или химически индуцированные гипоаллергенные производные аллергена). Эти молекулы обладают активностью Т-клеточных эпитопов, а также IgG-эпитопов, способных вызывать образование блокирующих аллерген IgG и регулировать аллергенспецифический Т-клеточный ответ. Высокую иммуногенность демонстрируют гибридные молекулы, что должно обеспечить им высокий терапевтический потенциал.

В 2001 г. из синтетических пептидов были выделены мимотопы злаковых аллергенов. Мимотопы аллергенов конкурируют с родственными лигандами молекул IgE и тем самым препятствуют сшивке IgE. Результаты клинических исследований, показавших высокую эффективность этих соединений, планируются к публикации в ближайшее время. Для индукции толерантности уже используется генная терапия (на модели мышей к пыльце тимopheвки) [1, 16, 76–79].

Разрабатываются показания к альтернативным вариантам доставки аллергена: интранодулярный (паховые лимфоузлы), накожный [80]. Новые условия проведения АСИТ касаются последних клинических показаний к ее использованию, которые включают пищевую аллергию, химическую (аллергия на никель), крапивницу и атопический дерматит [1, 81–85], а также применение таблетированных форм аллергенов [86].

Новые стратегии иммуномодуляции направлены на повышение специфичности и эффективности АСИТ при одновременном улучшении профиля безопасности [87, 88], в том числе и за счет оптимизации терапии анафилаксии в случае ее возникновения при проведении АСИТ [89].

Таким образом, новые разработки будут способствовать лучшему пониманию механизмов аллергии и повышению эффективности АСИТ, что имеет большое значение для следующих поколений пациентов и врачей. 🌟