



Руководства по АСИТ в свете доказательной медицины

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – эффективный способ лечения IgE-опосредованных заболеваний, таких как аллергический риноконъюнктивит и бронхиальная астма. Метод АСИТ подразумевает введение в организм пациента аллергена, из-за чувствительности к которому развиваются определенные клинические проявления. АСИТ характеризуется длительной эффективностью и способна предотвратить прогрессирование аллергического заболевания. На пленарной сессии ведущие специалисты в области аллергологии и иммунологии представили обзор современных клинических рекомендаций по АСИТ, проанализировали ее основные принципы и перспективы клинического применения.



Профессор, д.м.н.
О.М. Курбачева

Профессор, д.м.н., заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России Оксана Михайловна КУРБАЧЕВА проанализировала международные и национальные клинические рекомендации по аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ). АСИТ – эффективный метод лечения аллергических заболеваний с обширной доказательной базой, вызывающий интерес у аллергологов и врачей смежных специальностей.

Обзор современных клинических руководств по АСИТ. Все ли вопросы решены?

Клинические рекомендации – рекомендательный документ, служащий информативной поддержкой для врача и пациента в отношении наилучшей медицинской практики, результативность которой научно обоснована. Клинические рекомендации основаны на доказательной медицине. При подготовке рекомендаций учитывают силу рекомендаций и качество соответствующих доказательств. Так, минимальным уровнем доказательности обладают мнения единичных экспертов. Четвертый уровень присваивается серии случаев, объединенных одним общим критерием. Третий уровень доказательности – исследования типа «случай – контроль» или метаанализ таких исследований. Эпидемиологические, отдельные когортные или рандомизированные клинические исследования не очень высокого качества относятся ко второму уровню доказательности. Максимальным уровнем доказательности обладают данные, полученные в адек-

ватно спланированных рандомизированных клинических исследованиях. При этом максимальный уровень 1А присваивается метаанализам, в которые включены данные ряда двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований.

В клинических рекомендациях описываются случаи наилучшей клинической медицинской практики с указанием уровня доказательности, оценкой уровня базы данных, использованной при их составлении. Это основа для подготовки локальных документов, посвященных той же проблеме. На основе клинических рекомендаций разрабатывают медицинские стандарты, оценивают применяемые технологии.

Клинические рекомендации не статичны, по мере появления новых данных они пересматриваются и подвергаются корректировке. Федеральные клинические рекомендации, посвященные АСИТ и впервые опубликованные



Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

в 2013 г., пересмотрены и опубликованы в 2016 г. в соответствии с новыми требованиями.

Предполагается, что в недалеком будущем рекомендации обретут юридическую силу. «Произойдет переход от клинических рекомендаций к клиническим руководствам, которые будут использовать страховые компании, экспертные группы, контролирующей уровень качества медицинской помощи пациентам», – подчеркнула профессор.

Впервые АСИТ как метод был описан в журнале *Lancet* в 1911 г. История АСИТ в России связана со школой академика А.Д. Адо. Под руководством А.Д. Адо проводились фундаментальные исследования природы и источников аллергенов. Для диагностики и лечения аллергических заболеваний в 1960-е гг. было налажено производство пыльцевых, пылевых, пищевых и бактериальных аллергенов. Впервые создавались, совершенствовались и внедрялись в практическое здравоохранение методы аллергенспецифической диагностики и АСИТ при поллинозах. Многолетний опыт проведения АСИТ при аллергических заболеваниях, в том числе бронхиальной астме (БА), подтвердил высокую терапевтическую эффективность метода.

Огромный мировой опыт клинического применения АСИТ нашел отражение в соответствующих рекомендациях. На сегодняшний день в нашей стране клинические рекомендации по использованию АСИТ опубликованы Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и Союзом педиатров России. Международные рекомендации подготовлены сообществами врачей аллергологов-иммунологов. При этом особый интерес представляют рекомен-

дации по АСИТ экспертных групп Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, AAAAI), Американского колледжа аллергологии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI), Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) и др. Восемь метаанализов включили все публикации за последние 20 лет: два – для подкожной иммунотерапии (ПКИТ), шесть – для сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ)¹.

Согласно Глобальной инициативе по борьбе с БА пересмотра 2017 г. (Global Initiative for Asthma, GINA), АСИТ внесена в схему ступенчатой терапии. Рекомендовано рассмотреть назначение СЛИТ больным БА с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли и аллергическим ринитом, которые испытывают обострения, несмотря на применение базисной терапии, ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС), обеспечивающих объем форсированного выдоха более 70% от должных величин.

Всемирная организация здравоохранения и WAO издадут регламентирующие и поясняющие документы, посвященные АСИТ, основанные на данных метаанализов.

По данным ряда исследований, АСИТ позволяет предотвратить прогрессирование болезни у пациента, у которого атопический марш начался с более легких клинических проявлений.

Данные крупного ретроспективного когортного исследования продемонстрировали, что АСИТ

эффективна в предупреждении развития БА у пациентов с аллергическим ринитом в условиях реальной клинической практики².

«Результаты клинических исследований долгосрочной эффективности не всегда положительны и истощающи. Доказательная медицина не может игнорировать личный опыт врачей и личное отношение пациентов к разным способам лечения, – отметила профессор О.М. Курбачева. – Путь пациента от установления диагноза до назначения АСИТ может быть долгим и необязательно включает посещение аллерголога. Только при обращении к аллергологу больному проводится специфическая диагностика и назначается АСИТ». Таким образом, до проведения АСИТ пациенты в среднем семь-восемь лет получают противоаллергические лекарственные препараты. К тому моменту 98% пациентов уже имеют опыт лечения антигистаминными препаратами, 83% испытали на себе действие ГКС. Улучшить течение аллергического заболевания можно, сократив время от постановки диагноза до назначения АСИТ.

По мнению экспертов WAO, АСИТ – единственный способ лечения пациентов с истинными атопическими заболеваниями, который предотвращает расширение спектра причинно-значимой сенсibilизации и останавливает процесс перехода от моносенсibilизации к полисенсibilизации. АСИТ предотвращает утяжеление и прогрессирование клинических проявлений аллергического заболевания. Профилактические эффекты АСИТ, применяемой на ранних стадиях заболевания, как правило, выше. СЛИТ характеризуется благоприятным профилем безопасности и режимом терапии, исключающим инъекции и частые посещения врача. Данный

аллергология и иммунология

¹ Calderón M.A., Casale T.B., Togias A. et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. № 1. P. 30–38.

² Schmitt J., Schwarz K., Stadler E., Wüstenberg E.G. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 136. № 6. P. 1511–1516.



метод более доступен и привлекателен для маленьких детей и их родственников и применяется тогда, когда на прогрессирующие заболевания можно влиять. Метод АСИТ по праву относится к так называемым болезням-модифицирующим вариантам воздействия, влияющим на механизмы формирования атопического воспаления. Недостаточная эффективность фармакотерапии не является предпосылкой для назначения СЛИТ. Кроме того, этот метод может быть предложен на начальном этапе терапии респираторной аллергии³.

По данным исследований, СЛИТ эффективна у пациентов с БА средней степени тяжести. При этом длительная эффективность отмечается при использовании таблетированного аллергена пыльцы пяти злаковых трав (300 IR). Контроль за симптомами БА у пациентов наступает уже после первого года лечения, продолжается на второй и третий год лечения. Эффект АСИТ сохраняется в течение двух последовательных лет после отмены терапии⁴.

Таким образом, АСИТ, своевременно проведенная пациентам

с респираторной аллергией, позволяет предупредить переход заболевания в более тяжелые формы и снизить (или полностью устранить) потребность в лекарственных препаратах. По завершении АСИТ удается добиться многолетней ремиссии. Важным аспектом в лечении больных аллергическими заболеваниями является их приверженность терапии. Понимание пациентами сути аллергии и АСИТ – ключевые факторы высокой комплаентности. Больные должны осознавать целесообразность длительного проведения АСИТ (от трех до пяти лет), наличие отсроченного периода начала действия метода (от одного до четырех месяцев), возможность развития местных побочных эффектов. Отсутствие коммуникации между врачом и пациентом снижает эффективность АСИТ, приводит к плохому контролю заболевания, а следовательно, усугубляет низкую комплаентность и неудовлетворенность пациента лечением.

В заключение профессор О.М. Курбачева затронула одну из актуальных проблем современной аллергологии – лечение полисенсibilизированных пациентов.

Адекватная иммунотерапия возможна только тогда, когда известны клинически значимые антигены. Алгоритм назначения АСИТ при сенсibilизации к двум и более группам аллергенов включает прежде всего определение аллергена, вызывающего наиболее интенсивные симптомы. В случае его обнаружения больному проводят АСИТ одним аллергеном или смесью родственных аллергенов. При наличии двух клинически значимых аллергенов необходимо смешать гомологичные аллергены или предусмотреть два курса АСИТ одновременно. СЛИТ можно выполнять как параллельно, так и последовательно. Как правило, лечение одновременно более чем двумя группами аллергенов не проводят. В странах Европы АСИТ более чем двумя аллергенами выполняется крайне редко по сравнению с США и Россией. Множественные спектры сенсibilизации предполагают поиск главного аллергена, вызывающего ее. Для исключения перекрестных реакций вопрос о лечении тремя-четырьмя спектрами аллергенов следует решать на основании точных диагностических данных⁵.



Профессор, д.м.н.
Н.М. Ненашева

Современные представления о механизмах ПКИТ и СЛИТ: что нового

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Наталья Михайловна НЕНАШЕВА рассказала о механизмах АСИТ.

В основе патогенеза аллергических заболеваний лежат формы аллергического воспаления. В развитии аллергического вос-

паления определенную роль играет пул Т-хелперов (Th₂), характеризующихся продукцией цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13. Эти клетки и продуцируемые ими цитокины ответственны за воздействие на другие клетки, участвующие в аллергических реакциях. Наиболее важными эффекторными клетками в данном иммунологическом процессе являются

³ Canonica G.W., Cox L., Pawankar R. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update // World Allergy Organ. J. 2014. Vol. 7. № 1. P. 6.

⁴ Didier A., Malling H.J., Worm M. et al. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score // Clin. Transl. Allergy. 2015. Vol. 5. P. 12.

⁵ Demoly P., Passalacqua G., Pfaar O. et al. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2016. Vol. 12. ID2.



Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

сы эозинофилы, тучные клетки и базофилы. Th₂-клетки имеют решающее значение в стимуляции синтеза В-лимфоцитами аллергенспецифических IgE, развитии фазы сенсибилизации. При повторном поступлении аллергена на тучных клетках и базофилах образуются комплексы IgE с аллергеном (перекрестное связывание FcεR1 антигеном), вызывающие дегрануляцию клеток.

В настоящее время развитие иммунной толерантности – основная цель профилактики и лечения аллергических заболеваний. АСИТ влияет на все этапы развития аллергического ответа, в том числе на иммунологическую фазу, что приводит к переклещению иммунного ответа с Th₂ на Th₁ и тормозит как раннюю, так и позднюю фазу аллергического ответа. Регуляторные Т-клетки играют ключевую роль в механизме эффекта АСИТ, подавляя Th₂-ответ. Изменение ответа Т-клеток на аллерген наблюдается при достижении клинического положительного эффекта от АСИТ и предполагает уменьшение пролиферативного ответа Т-клеток и образования ИЛ-4 и одновременно увеличение образования ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста (transforming growth factor, TGF) бета. Баланс между аллергенспецифическими эффекторными Т-лимфоцитами и регуляторными Т-лимфоцитами, продуцирующими ИЛ-10, имеет решающее значение в развитии или супрессии аллергического воспаления.

Аллергенспецифический иммунный ответ включает ряд сложных механизмов, к которым относятся структурные особенности и доза

аллергена, путь его поступления и сроки экспозиции, наличие стимуляторов врожденного иммунного ответа в аллергене и микросреде, генетическая предрасположенность организма. Таким образом, иммунная толерантность к аллергенам представляет собой развитие долгосрочной клинической толерантности. В ее основе лежат иммунологические изменения в аллергенспецифическом Т- и В-ответе, а также снижение порога активации тучных клеток и базофилов, которые в результате не приводят к высвобождению медиаторов и формированию клинических проявлений аллергии.

АСИТ индуцирует клиническую и иммунологическую толерантность через активацию нескольких последовательных механизмов. Ответ начинается с механизма быстрой десенсибилизации эффекторных клеток (тучных клеток, базофилов, медиаторов). В первые недели проведения АСИТ проявляется механизм ранней толерантности. Впоследствии на фоне формирования у пациентов устойчивой и продолжительной толерантности эти механизмы развиваются.

АСИТ сопровождается увеличением продукции IgG-антител, аллергенспецифических IgG4-антител в сыворотке крови, супрессией повышения уровня специфических IgE-антител, сменяющейся при длительной АСИТ снижением их продукции, уменьшением количества медиаторов, высвобождаемых тучными клетками и базофилами в тканях при экспозиции с причинно-значимыми аллергенами, тканевого воспаления⁶.

Ранняя десенсибилизация эффекторных клеток в про-

цессе АСИТ может быть обусловлена ингибирующим влиянием H₂-гистаминовых рецепторов, которые в большом количестве экспрессируются в первые часы проведения АСИТ. По данным исследования, в течение первых шести часов фазы наращивания доз при АСИТ ядами наблюдается быстрая апрегуляция (повышенная экспрессия) H₂-гистаминовых рецепторов, что подавляет FcεR1-индуцированную активацию и высвобождение медиаторов базофилами. В отличие от H₁-рецепторов, наделенных провоспалительными свойствами, H₂-гистаминовые рецепторы обладают сильной иммунорегуляторной активностью в отношении Т-клеток, дендритных клеток и базофилов⁷.

Ранняя эффективность АСИТ подтверждена при использовании аллергена пяти злаковых трав 300 IR. До проведения АСИТ пациентам выполнили провокационный тест. Больных аллергическим риноконъюнктивитом разделили на группу плацебо и группу активного лечения. Эффективность АСИТ оценивали в провокационной аллергенной камере. Значительное положительное влияние на симптомы риноконъюнктивита СЛИТ таблетированным аллергеном пяти трав (300 IR) отмечалось с первого месяца лечения. Эффективность СЛИТ значимо превосходила таковую плацебо. При этом индукция антигенспецифических IgG коррелировала с клиническим эффектом⁸.

Показано, что ПКИТ аллергеном трав индуцирует Foxp3-экспрессирующие CD4-, CD25-клетки в назальной слизистой оболочке. Наличие локальных клеток Foxp3 + CD3 + CD25 в сли-

аллергология и иммунология

⁶ Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoconomics // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 137. № 2. P. 358–368.

⁷ Novak N., Mete N., Bussmann C. et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2 // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 130. № 5. P. 1153–1158.

⁸ Horak F., Ziegelmayer P., Ziegelmayer R. et al. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol. 124. № 3. P. 471–477.



зистой оболочке носа, увеличение их числа после АСИТ, а также их связь с клинической эффективностью и подавлением сезонного аллергического воспаления свидетельствуют о ключевой роли регуляторных Т-клеток в индукции аллергенспецифической толерантности⁹.

СЛИТ аллергенами трав также снижает Th-ответ в результате генерации регуляторных Т-лимфоцитов¹⁰.

В формировании длительной толерантности к аллергенам участвуют не только регуляторные Т-лимфоциты. В ответ на высокие дозы аллергена в процессе АСИТ увеличивается число В-регуляторных клеток, продуцирующих ИЛ-10 и TGF-бета. В-регуляторные клетки проявляют разные регулирующие функции. В частности, ИЛ-10 характеризуются выраженными супрессивными свойствами в отношении антигенспецифических CD4+ Т-клеток и способности продуцировать специфические IgG₄¹¹.

На сегодняшний день наиболее распространенными методами АСИТ являются ПКИТ и СЛИТ. Медицинским аллергологическим сообществом активно изучаются новые методы АСИТ, такие как эпикутанный и внутрилимфатический. ПКИТ и СЛИТ имеют общие механизмы действия в отношении переключения Th-клеточного ответа и индукции блокирующих IgG-антител. В ходе исследований зарегистрировано повышение числа перифе-

рических антигенспецифических IgG и IgA в процессе СЛИТ аллергеном трав¹².

Кроме того, при использовании СЛИТ зафиксировано снижение содержания эозинофилов и молекул адгезии в назальной слизистой оболочке и конъюнктиве¹⁰. На фоне применения СЛИТ в периферической крови снижается уровень специфических Th₂- и повышается уровень Th₁-клеток, которые синтезируют интерферон гамма. СЛИТ аллергеном березы и клеща приводит к раннему появлению регуляторных Т-лимфоцитов с 4–6-й недели лечения¹³.

Особенности применения СЛИТ обусловлены физиологическими свойствами орального иммунного ответа. Слизистая оболочка ротовой полости представлена толерогенными антигенпрезентирующими клетками. Физиология орального иммунного ответа предопределяет контакт большинства аллергенов с верхним слоем слизистой оболочки, поглощение и процессирование аллергена в течение 30–60 минут толерогенными дендритными клетками, то есть прежде, чем аллерген достигает провоспалительных тучных клеток и эозинофилов, отсутствие непосредственного проникновения в кровотоки.

Безопасный профиль и эффективность СЛИТ обусловили ее включение в последние рекомендации GINA. Основанием для включения СЛИТ на третьей-четвертой ступени терапии БА послужили результаты исследования,

проведенного под руководством профессора J.C. Virchow. Почти у тысячи взрослых больных БА, обусловленной аллергией к аллергену клещей домашней пыли, не контролируемой ингаляционными ГКС, добавление СЛИТ к базисным препаратам (ингаляционным ГКС) увеличивало время до первого среднетяжелого или тяжелого обострения заболевания в период снижения или отмены ГКС, с предполагаемым абсолютным снижением на 9–10%. Уменьшение рисков было обусловлено главным образом влиянием на умеренные обострения БА. При этом связанные с лечением побочные эффекты носили обычный (локальный) характер и не зависели от дозы СЛИТ¹⁴.

Подводя итог, профессор Н.М. Ненашева подчеркнула, что АСИТ – иммунообусловленная биологическая терапия, в основе которой лежит сложное взаимодействие Т- и В-регуляторных клеток и тканевых эффекторно-опосредованных механизмов. Результаты большинства фармакоэкономических исследований показывают экономическую эффективность АСИТ в течение шести лет от начала лечения.

Понимание барьеров и сильных сторон АСИТ имеет значение для дальнейшего развития этой области медицины. Прогресс в области биотехнологий и знание механизмов АСИТ открывают новые возможности для разработки методов безопасной и эффективной специфической иммунотерапии.

⁹ Radulovic S., Jacobson M.R., Durham S.R., Nouri-Aria K.T. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 121. № 6. P. 1467–1472.

¹⁰ Suárez-Fueyo A., Ramos T., Galán A. et al. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation // J. Allergy Clin. Immunol. 2014. Vol. 133. № 1. P. 130–138.

¹¹ Wawrzyniak P., Akdis C.A., Finkelman F.D., Rothenberg M.E. Advances and highlights in mechanisms of allergic disease in 2015 // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 137. № 6. P. 1681–1696.

¹² Möbs C., Ipsen H., Mayer L. et al. Birch pollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1 activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies // J. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 130. № 5. P. 1108–1116.

¹³ Bohle B., Kinaciyan T., Gerstmayr M. et al. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. Vol. 120. № 3. P. 707–713.

¹⁴ Virchow J.C., Backer V., Kuna P. et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial // JAMA. 2016. Vol. 315. № 16. P. 1715–1725.



Сателлитный симпозиум компании «Сталлержен»

Персонализированная терапия в аллергологии: миф или реальность

Пленарную сессию продолжил заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И.М. Воронцова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор Геннадий Айзикович НОВИК. Он отметил, что перспективы развития медицины всегда волновали медицинское сообщество в частности и мировую общественность в целом. Начало 2000-х гг. ознаменовалось развитием инновационных методов биотехнологии и методик, подразумевающих индивидуальный подход к каждому пациенту. В 2002 г. американский генетик Джордж Макдональд Черч (George McDonald Church) из Гарвардского университета предположил, что медицина должна быть предиктивной и персонализированной, назвав свою концепцию 2П. Спустя несколько лет к концепции добавилась третья буква П. По мнению ученого, медицина должна быть предиктивной, персонализированной, профилактической. В 2008 г. известный ученый, президент Института системной биологии в Сиэттле Лерой Худ (Leroy Hood) предложил концепцию, основанную на принципах 4П: медицина должна стать предиктивной (предсказательной), профилактической, партнерской (требующей активного участия пациента) и персонализированной. В современной специализированной литературе встречается несколько определений персонализированной медицины. Согласно определению, предложенному Коалицией персонализированной медицины (Personalized Medicine Coalition), под персон-

ализированной терапией понимается использование новых методов молекулярного анализа с целью улучшения лечения пациента или выявления предрасположенности к болезни. В свою очередь эксперты Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration) рассматривают персонализированную терапию как создание методов лечения с учетом индивидуальных генетических и анатомо-физиологических особенностей пациента, что позволяет обеспечить его препаратом в адекватной дозе и в необходимое время. Закон США о персонализированной медицине (2006 г.) объясняет термин в более широком смысле: применение геномных и молекулярных методов исследования для создания таргетной терапии и выявления предрасположенности пациента к конкретному заболеванию. В нашей стране 1 декабря 2016 г. издан Указ президента РФ, в соответствии с которым в стратегию научно-технологического развития РФ включен переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения. Широкий интерес к вопросу персонализированной медицины обусловлен недостаточной эффективностью стандартных методов медикаментозного лечения. Согласно статистическим данным, эффективность антидепрессантов не превышает 38%, противоопухолевых препаратов – 75%, медикаментозной терапии в лечении БА – 40%, сахарного диабета – 43%, артрита – 50%, болезни Альцгеймера – 70%¹⁵.



Профессор, д.м.н.
Г.А. Новик

По мнению экспертов Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health), термин «персонализированная медицина» может быть неверно истолкован. Под ним не следует понимать подбор методов профилактики и лечения для каждого пациента. В то же время термин «высокоточная медицина» подразумевает главным образом определение наиболее эффективных подходов в зависимости от генетических, экологических факторов и образа жизни пациента.

Ведущим направлением персонализации терапии, в частности, аллергических заболеваний является исследование индивидуальных фенотипических характеристик заболевания с выделением эндотипов. Так, эндотипом БА называют подтип болезни, который может относиться к определенному фенотипу, но каждый из которых имеет определенный биологический механизм реализации заболевания. Концепция фенотипов и эндотипов в настоящее время признана перспективной платформой для выявления критериев персонализированного назначения противоастматической терапии¹⁶.

В 2008 г. рабочей группой из 44 экспертов из 20 стран Practical

¹⁵ Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical application of pharmacogenetics // Trends Mol. Med. 2001. Vol. 7. Issue 5. P. 201–204.

¹⁶ Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 127. № 2. P. 355–360.



Allergology Pediatric Asthma Group (PRACTALL) были разработаны Международные рекомендации по БА у детей. В документе выделены различные фенотипы БА у детей в возрасте старше двух лет, распознавание которых может помочь в более точной оценке прогноза и стратегий терапии заболевания: вирусиндуцированная БА, БА, индуцированная физической нагрузкой, БА, индуцированная аллергенами, неуточненная БА¹⁷.

В соответствии с Международным консенсусом по астме у детей (International consensus on pediatric asthma), к вышеперечисленным фенотипам добавляют мультитриггерный фенотип астмы и ожирение¹⁸.

Таким образом, «пазлы» формирования фенотипов заболевания складываются из многочисленных внешнесредовых факторов и генотипа конкретного пациента.

Докладчик отметил, что в основе персонализированной медицины лежит последовательный процесс – выявление молекулярных механизмов формирования заболевания, диагностические и лечебные мероприятия с применением стандартизированных препаратов высокого качества.

Консенсус PRACTALL 2016 г. был посвящен высокоточной медицине основных аллергических заболеваний, таких как БА, аллергический ринит и атопический дерматит. По мнению экспертов, углубление знаний о механизмах патогенеза аллергических болезней с определением биомаркеров – основополагающий принцип высокоточной медицины¹⁹.

Расшифровка фенотипов и эндотипов заболевания предполагает безусловный положительный

ответ на препараты, блокирующие ключевые механизмы развития заболевания.

На сегодняшний день АСИТ – единственный метод лечения аллергических заболеваний, который можно по праву назвать методом высокоточной медицины. Это подтверждает тот факт, что АСИТ подразумевает идентификацию молекулярного механизма заболевания, использование диагностических методов (определение специфических молекул – компонентная диагностика), которые позволяют выбрать тактику лечения в зависимости от фенотипа и эндотипа аллергического заболевания и прогнозировать эффект АСИТ на его клиническое течение. При АСИТ

используют стандартизированные препараты, блокирующие аллергическую реакцию. Если в прошлом для лечения аллергии применяли определенный набор лекарственных средств исходя из опыта врача, современная медицина предлагает персонализированную терапию (АСИТ), основанную на фенотипических характеристиках и воздействующую непосредственно на причину развития аллергии.

В заключение профессор Г.А. Новик отметил, что в будущем большинство перспективных исследований в области персонализированной медицины будут основаны на данных постгеномных технологий – протеомики, транскриптомики, метаболомики.

Заключение

На сегодняшний день помимо подкожной АСИТ эффективным способом проведения АСИТ признан сублингвальный. Он заключается во введении аллергена сублингвально в виде раствора или таблеток. Обязательные условия для проведения СЛИТ – здоровая ротовая полость, отсутствие хронических воспалительных заболеваний полости рта и глотки. Иммунотерапию можно проводить взрослым и детям с пятилетнего возраста.

Компания «Сталлержен Грир» (Франция) производит лечебные аллергены как для подкожной, так и для сублингвальной иммунотерапии. Для СЛИТ возможно использование препаратов Сталораль «Аллерген пыльцы березы» и Сталораль «Аллерген клещей» в виде раствора, а также препарат ОралеЙр – для лечения

аллергии к злаковым травам. Таблетка препарата содержит стандартный экстракт пяти трав (ежа сборная, тимофеевка луговая, мятлик луговой, плевел многолетний (райграс), душистый колосок) в равных пропорциях. Концентрация препарата 300 IR определена с учетом оптимального соотношения эффективности и безопасности от проводимого лечения, что продемонстрировано в многоцентровых клинических исследованиях взрослого и детского населения Европы, в том числе России, с симптомами аллергии к луговым травам. Показано, что АСИТ препаратом ОралеЙр приводит к уменьшению симптомов ринита и ринokonъюнктивита, снижению потребности в лекарственных препаратах и повышению качества жизни больных. 🌸

¹⁷ Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // Allergy. 2008. Vol. 63. № 1. P. 5–34.

¹⁸ Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma // Allergy. 2012. Vol. 67. № 8. P. 976–997.

¹⁹ Muraro A., Lemanske R.F., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 137. № 5. P. 1347–1358.