

УДК 616-056.3-022.854-085

**АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ
КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ
МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОЛЛИНОЗА****Бачева М.В., Свирепова О.И.***ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь, e-mail: maria.bacheva@mail.ru*

В данной статье рассмотрены понятие, этиология, патогенез поллиноза и основные симптомы данного заболевания. Изложено понятие, принципы лечения, условия проведения, механизмы действия и основные эффекты аллерген-специфической иммунотерапии. Выделены достоинства и недостатки аллерген-специфической иммунотерапии. Показана роль аллерген-специфической иммунотерапии в педиатрической практике. Указаны показания, противопоказания и побочные эффекты аллерген-специфической иммунотерапии. Рассмотрены основные способы проведения аллерген-специфической иммунотерапии при поллинозе. Проведено сравнение подкожного и сублингвального видов аллерген-специфической иммунотерапии. Показаны преимущества сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии в педиатрической практике.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия, поллиноз.

**ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY AS AN EFFECTIVE
ETIOPATHOGENETIC METHOD OF TREATMENT OF POLLINOSIS****Bacheva M.V., Svirepova O.I.***Perm state medical university, Perm, e-mail: maria.bacheva@mail.ru*

This article demonstrates meaning, etiology, pathogenesis of pollinosis and main symptoms of this disease. Meaning, the conception of the treatment, conditions, the action mechanisms and main effects of an allergen-specific immunotherapy were described. The advantages and flaws of an allergen-specific immunotherapy were shown. The article provides the role of an allergen-specific immunotherapy in paediatric practice. The indications, contra-indications and side effects were shown. The main ways of an allergen-specific immunotherapy were demonstrated. Sublingual and subcutaneous immunotherapies were compared. The advantages of sublingual immunotherapy in paediatric practice were shown.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, pollinosis.

Поллиноз – это аллергическая реакция, возникающая у лиц с увеличенной проницаемостью внешних барьеров (кожи, слизистых оболочек пищеварительного и дыхательного тракта) при взаимодействии с пылью растений, которая вызывает острые аллергические воспалительные изменения в слизистых оболочках дыхательных путей и глаз. Повышенная проницаемость наружных барьеров (кожи, слизистых оболочек пищеварительного и дыхательного тракта) облегчает поступление аллергена к антигенпрезентирующим клеткам. Поллиноз наследственно обусловлен, однако решающую роль играет антигенная стимуляция организма в детском возрасте.

Поллиноз развивается по I типу аллергических реакций (реагиновому, немедленному, анафилактическому, ГНТ).

Патогенез поллиноза

Стадия иммунных реакций. Дендритная клетка сталкивается с нативным антигеном (аллергеном), при этом происходит его эндцитоз с последующим процессингом,

и он презентуется на наружной мембране антигенпрезентирующей клетки в виде комплекса с HLA II для предоставления Т-хелперам второго типа (Th2) (CD4+). Th2 после представления им антигена становятся аллергенспецифическими Т-лимфоцитами. Это обусловлено наличием специфических костимулирующих молекул на поверхности дендритных клеток (CD80/B7.1, CD86/B7.2, ICOS, OX40) и рецепторами к ним на поверхности Th2 (CD28, ICOS, OX40) [5]. В дополнение к приобретенному, в этом процессе участвует врожденный иммунитет, вовлекая клетки эндотелия, которые под действием различных аллергенов продуцируют тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-25, IL-31, IL-33. Эти цитокины направляют приобретенный иммунный ответ по Th2 типу и, в частности, стимулируют образование как Т-хелперами 2, так и клетками врожденного иммунитета, IL-4, IL-13, и IL-5, которые нужны для регуляции.

В это же самое время происходит взаимодействие аллергена с В-лимфоцитами, после чего запускаются процессы актива-

ции и дифференцировки в плазматические клетки для начала синтеза антител. Активированные аллергенспецифические Th2-клетки переключают синтез антител на изотип IgE при помощи продукции IL-4 и IL-13. Синтезированные IgE проникают в ткани и «сажаются» на FcεRI-рецепторы, которые расположены на цитоплазматических мембранах различных клеток. Самая высокая аффинность к антителам класса E у рецепторов на тучных клетках и базофилах крови (в связи с чем они названы клетки-мишени I порядка). Такие клетки, как макрофаги, моноциты, эозинофилы, тромбоциты и лимфоциты также имеют на своей поверхности рецептор для IgE, но их аффинность ниже, поэтому данные клетки названы клетки-мишени II порядка. Таким образом, происходит сенсибилизация организма.

Когда аллерген во второй и во все последующие разы попадет в организм человека, образуется комплекс «антиген-антитело», при этом антитело (IgE) будет связано с рецептором на поверхности тучной клетки (или базофила). Для активации каскада патологической реакции аллергену достаточно связать 2 IgE, прикрепленных к рецепторам на соседних клетках.

В стадию биохимических реакций особенно важны процессы, проходящие в базофилах и тучных клетках. В цитоплазме этих клеток имеются гранулы, которые содержат различные медиаторы: например, гистамин, гепарин, фактор хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ), фактор хемотаксиса нейтрофилов (ФХН). После того, как с рецептором соединился аллерген, он приобретает ферментативную активность и запускает внутриклеточные реакции. Происходит активация мембраносвязанных ферментов, таких как фосфолипаза C и аденилатциклаза, которые являются катализаторами для реакций с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата, 1,2-диацилглицерина и цАМФ. Инозитол-1,4,5-трифосфат и цАМФ фосфорилируют и активируют белок кальмодулин, который затем мобилизует Ca²⁺ из эндоплазматического ретикула в цитоплазму. Это приводит к активации протеинкиназы C при участии цАМФ и 1,2-диацилглицерина. В дальнейшем протеинкиназа C фосфорилирует и активирует некоторые другие внутриклеточные ферменты, в частности Ca²⁺-зависимую фосфолипазу A₂. За счет сокращения микротрубочек, запущенного Ca²⁺, гранулы приближаются к мембране клетки, а объединение гранул с цитоплазматической мембраной, через которую

в дальнейшем произойдет высвобождение медиаторов, происходит под воздействием 1,2-диацилглицерина, продуктов его расщепления (моноацилглицерин, лизофосфатидиловая кислота) и активации фосфолипазы A₂ (лизофосфатидилхолин). Медиаторы бывают двух типов: первичные и вторичные. Первичные медиаторы уже содержатся в гранулах, а вторичные образуются только после активации клетки. Вторичные медиаторы – продукты распада жиров: фактор активации тромбоцитов (ФАТ), простогландины, тромбоксаны и лейкотриены.

Клиническая картина является результатом воздействия медиаторов на различные структуры ткани и клетки. Главным из всех медиаторов, несомненно, является гистамин. Он вызывает расширение сосудов, увеличивает сосудистую проницаемость, способствует выходу плазмы за пределы сосудистого русла в ткани, этим определяется развитие отека. Вместе с лейкотриенами и простогландами гистамин стимулирует гиперпродукцию слизи в воздухоносных путях. Эозинофилы, привлеченные в место реакции с помощью фактора хемотаксиса эозинофилов, начинают выделять вещества для подавления аллергической реакции. Для инактивации некоторых медиаторов аллергии выделяются, например, эозинофильная гистаминаза (инактивирует гистамин), арилсульфатаза (инактивирует лейкотриены). Так же эозинофилы выделяют медиаторы воспаления (IL-4, IL-5, TGF-α, TGF-β) и воспалительные белки (катионные белки, пероксидазу, главные основной белок эозинофилов), которые повреждают выстилку дыхательных путей. TGF-β, выделенный эозинофилами, индуцирует апоптоз клеток эпителия. Все это потенцирует аллергическое воспаление. Основными проявлениями поллиноза являются: слезоточивость, чихание, зуд и покраснение в глазах и носоглотке, слизистые выделения из носа.

АСИТ: понятие, суть, механизмы действия

АСИТ (Аллерген-специфическая иммунотерапия) – единственный на сегодняшний день стратегический этиопатогенетический метод лечения аллергических заболеваний. Применение этого метода началось достаточно давно – более 100 лет назад – при этом он показывает высокую эффективность в лечении. Аллерген-специфической иммунотерапией достигается стойкая ремиссия или как минимум останавливается прогрессирование тяжелых аллергических

заболеваний [3]. Суть данного метода заключается в перестройке иммунного ответа с атипического на физиологический, что достигается введением пациенту того аллергена, который и вызывает у него аллергию. Однако эффекты достигаются при выполнении следующих условий: количество вводимого аллергена должно существенно превышать количество аналогичного аллергена, попадающего в организм в естественных условиях; изменяется путь введения аллергена – при аллерген-специфической иммунотерапии препарат вводят подкожно либо сублингвально; аллерген вводят с определенной периодичностью достаточно длительное время. Данный вид терапии особенно эффективен при поллинозе, то есть при аллергическом рините, аллергическом риноконъюнктивите, аллергической астме. Актуально использование этого метода лечения у детей, так как это способствует предотвращению морфологических изменений в детском организме, связанных с аллергическими заболеваниями, и снижает или исключает применение другой лекарственной терапии, что улучшает развитие ребенка, качество его жизни и значительно влияет на прогноз развития заболевания.

Эффекты от АСИТ являются следствием нескольких иммуноопосредованных механизмов. Главная роль в перестройке иммунного ответа при АСИТ принадлежит изменению Т-клеточного ответа. В результате применения АСИТ происходит перестройка дифференцировки Th0-лимфоцитов с Th2-лимфоцитов на Tregs, чем достигается как увеличение Tregs, так и снижение Th2-лимфоцитов, ответственных за развитие аллергической реакции. Соответственно, снижается количество продуцируемых Th2-лимфоцитами цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13), направленных на дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтезирующие IgE, и повышается количество продуцируемых Tregs цитокинов, в частности IL-10, TGF- β и IL-35. Эффекты АСИТ как раз и обеспечены в основном действием этих цитокинов. С их помощью Tregs подавляют активность дендритных клеток, вызывают супрессию Th1-лимфоцитов, Th2-лимфоцитов, Th17-лимфоцитов (кроме того, могут вызывать их апоптоз), тучных клеток, базофилов, эозинофилов, подавляют миграцию эффекторных Т-клеток в ткани. TGF- β индуцирует продукцию тучными клетками IgA, что увеличивает протективные свойства слизистых. IL-10 способствует уменьшению продукции IgE,

снижению экспрессии Fc ϵ RI рецепторов на тучных клетках и увеличению продукции IgG4. Последний также играет значительную роль в снижении выраженности аллергической реакции, так как он связывается с аллергенами, которые являются лигандами IgE, прежде чем это сделают сами IgE. Следовательно, активации и дегрануляции клеток-мишеней первого (тучные клетки, базофилы) и второго (нейтрофилы, эозинофилы) порядков не происходит. Кроме того, связанные IgG4 аллергены не могут быть поглощенными, переработанными и представленными в комплексе с HLA-II Th0-лимфоцитам дендритными клетками, что также ведет к угнетению дифференцировки Th0-лимфоцитов по пути Th2.

Следует отметить, что эффекты АСИТ разделяют на ранние и поздние. Ранние в большей степени опосредованы изменением соотношения популяций Т-клеток, десенсибилизацией тучных клеток, базофилов, эозинофилов [2]. Поздние – с изменениями В-клеток и продуцируемыми ими иммуноглобулинами [2].

Особенности применения АСИТ

Как уже было сказано, в основном введение аллергена при аллерген-специфической иммунотерапии осуществляют сублингвально (СЛИТ) либо парентерально – подкожно (ПКИТ). Предпочтительным является сублингвальное применение АСИТ по ряду причин:

- Низкая реактогенность: малая вероятность системных и низкая частота возникновения местных реакций при проведении СЛИТ;
- Возможность амбулаторного применения СЛИТ, меньшая потребность к посещению врача-аллерголога;
- СЛИТ – неинвазивная методика.

Кроме того, существуют также пероральное, интраназальное и эндотрахеальное введение препаратов при АСИТ.

Среди противопоказаний к проведению АСИТ выделяют абсолютные: возраст до 2 лет, неконтролируемая бронхиальная астма, аутоиммунные заболевания в активной форме, злокачественные новообразования; и относительные: возраст с 2 до 5 лет, частично-контролируемая бронхиальная астма, аутоиммунные заболевания в фазе ремиссии, терапия бета-блокаторами, заболевания сердечно-сосудистой системы, ВИЧ-инфекция [3]. Отдельно стоит выделить временное противопоказание – вакцинацию.

К побочным эффектам АСИТ относят местные и системные реакции. Местные реакции чаще возникают при ПКИТ и протекают в виде гиперемии, зуда, отека в месте инъекционного введения препарата. Системные реакции возникают за пределами области введения аллергена и включают в себя заложенность носа, слезотечение, сухость и першение в горле. Такие тяжелые реакции, как анафилактический шок встречаются крайне редко при лечении аллергеном из яда ос и пчел либо при некорректном проведении ПКИТ [3].

У пациентов с поллинозами АСИТ проводится в зимний период в связи с тем, что это исключает попадание естественного аллергена в составе пыльцы растений в организм. При избыточном попадании аллергена возможны нежелательные местные и системные реакции.

Стоит указать, что лечение при АСИТ может осуществляться как моноаллергеном, так и комбинированным препаратом, то есть препаратом, содержащим несколько аллергенов. При этом отмечается большая эффективность при использовании комбинированных препаратов, например, препарата с экстрактом аллергенов из смеси пыльцы нескольких растений, наиболее эндемичных данному региону.

Таким образом, поллинозы имеют достаточно сложный многоступенчатый патогенез, обусловленный реакцией гиперчувствительности немедленного типа. При этом только такой метод терапии, как антиген-специфическая иммунотерапия, способен либо предотвратить развитие поллиноза, либо свести до минимума проявления

данного заболевания, действуя непосредственно на механизмы патологических иммунных реакций, изменяя атипичный иммунный ответ на физиологический. Стоит добавить, что эффекты АСИТ обусловлены многогранностью действия этого вида терапии на различные стадии патогенеза поллиноза. Следовательно, АСИТ позволяет уменьшить применение или полностью отказаться от использования других видов терапии при поллинозе, тем самым исключить множество нежелательных последствий этих методов. АСИТ влечет за собой минимальное количество побочных эффектов, особенно при сублингвальном пути введения аллергена. Исходя из перечисленного, особенно эффективно проводить АСИТ в педиатрической практике.

Список литературы

Княжеская Н.П., Потапова М.О., Яковенко И.В. Поллиноз [электронный ресурс] // практическая пульмонология: научн. журн. 2005 N1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pollinoz> (дата обращения: 17.11.2017).

Пичужкина О.В., Гушин И.С., Курбачева О.М. Реаранжировка иммунного ответа в результате проведения аллергенспецифической иммунотерапии [Электронный ресурс] // Иммунология: научн. журн. 2013 N 1. С. 43-48. URL: <https://cyberleninka.ru/journal/n/immunologiya> (дата обращения: 17.11.2017).

Царев С.В. АСИТ – решение в лечении аллергии [Электронный ресурс] // Медицинский совет: научн. журн. 2017 N 9. С. 116-119/ DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-116-119

Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии: учебник: Изд-во Перм. Гос. Ун-т, 2011.

Corrado Pelaia, Alessandro Vatrella, Nicola Lombardo, Rosa Terracciano, Paolo Navalesi, Rocco Savino, Girolamo Pelaia. Biological mechanisms underlying the clinical effects of allergen-specific immunotherapy in asthmatic children // Expert Opinion on Biological Therapy. 2017. DOI: 10.1080/14712598.2018.1402003