Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Кафедра геронтологии и гериатрии
с курсом аллергологии и профпатологии

Л.В.Маслова

АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2013

УДК 616.2-056.3-085.37(075.9)
ББК 54.12я73
М 12

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 4 от 25.04.2013г.

Автор:
доцент кафедры геронтологии и гериатрии с курсом аллергологии и профпатологии БелМАПО, кандидат медицинских наук Л.В. Маслова

Рецензенты:
1-ая кафедра внутренних болезней БГМУ
зав. клинической лабораторией профпатологии ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены» к.м.н., доцент Т.М. Рыбина

Маслова Л.В.
М 12 Аллергенспецифическая иммунотерапия атопических заболеваний дыхательных путей: учеб.- метод. пособие./ Л.В.Маслова. Минск: БелМАПО, 2013.- 48 с.

ISBN 978-985-499-739-1

Аллергенспецифическая иммунотерапия имеет принципиальные преимущества перед всеми другими методами лечения аллергии, т.к. действует не на симптомы заболевания, а видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, вмешивается в собственно патогенез заболевания и потому влияет на все патогенетические звенья аллергического процесса, имеет профилактическую направленность. В учебном пособии представлены современные подходы к сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии аллергических заболеваний.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей терапевтического профиля.

УДК 616.2-056.3-085.37(075.9)
ББК 54.12я73

ISBN 978-985-499-739-1

© Маслова Л.В., 2013
© Оформление БелМАПО, 2013

Содержание

Перечень сокращений…… … 4

Введение…… . .5

1. Механизмы АСИТ……... 7
2. Альтернативные подходы к иммунотерапии…… 11
3. Сублингвальная иммунотерапия (SLIT)…… 13
4. Механизмы сублингвальной иммунотерапии …… 14
5. Эффекты АСИТ на клинические и иммунологические параметры …… 21
6. АСИТ и фармакотерапия …… 22
7. Общая характеристика препаратов для SLIT…… 24
8. Стандартизация аллергенов ……25
9. Подбор лечебной аллерговакцины ……26
10. Показания к проведению SLIT …… 30
11. Противопоказания для АСИТ ……32
12. Режим проведения SLIT…… 34
13. Практические аспекты 36
14. Осложнения SLIT 36
15. Профилактика развития осложнений SLIT 37
16. Эффективность АСИТ 38
17. Преимущества SLIT 40

Заключение…… 41

Приложения…… 42

Литература…… 47

Перечень сокращений

АЗ – аллергические заболевания

ARIA – аллергический ринит и его влияние на астму

АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия

EAACI - Европейская Академия Аллергологии и Клинической Иммунологии

ESK - единица стандартного качества

ECP – эозинофильный катионный протеин

FasL- Fas-лиганд

Ig – иммуноглобулин

IFN- γ – интерферон-гамма

IL – интерлейкин

IP – индуцибельный протеин 10

ITac - IFN-гамма- индуцибельный хемоатрактант

Mig – монокин, индуцированный IFN-гамма

PNU-единица белкового азота

SCIT – подкожная иммунотерапия

СЛАСИТ – сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия

TGF-β – трансформирующий фактор роста – бета

Th – Т-хелперы

Treg –Т- регуляторные

Введение

Лечение аллергических заболеваний (АЗ) включает 4 направления: образование больных, элиминационную терапию, аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ) и фармакотерапию. Для достижения ремиссии АЗ, очевидно, можно рассчитывать только на средства, подавляющие аллергическое воспаление. Однако, при всех достоинствах этих групп препаратов и признании того факта, что благодаря им современная аллергология сделала существенный шаг вперед, следует констатировать, что и они не способны вызывать сколько-нибудь длительную ремиссию АЗ. Их применение, к тому же, должно быть относительно постоянным. Если существующие сегодня препараты для лечения аллергических заболеваний оказывают, главным образом, симптоматический эффект и не влияют или мало влияют на иммунологическую фазу аллергических реакций, то единственным методом, который может принципиально изменить состояние чувствительности больного к аллергенам и действует практически на все фазы аллергической реакции, является АСИТ.

АСИТ или аллерговакцинация осуществляется путем введения пациентам возрастающих доз аллергена/ аллергенов (экстракта или вакцины аллергена) до достижения гипосенсибилизации, проявляющейся уменьшением симптомов в течение естественного воздействия аллергена/аллергенов. Метод АСИТ имеет 100-летнюю историю и принадлежит к числу эффективных, активно применяемых современных способов лечения таких иммуноглобулин-Е (IgE) - опосредованных заболеваний, как риноконъюнктивиты, вызванные сезонным воздействием пыльцы деревьев и трав, а также круглогодичным контактом с домашней пылью, перхотью животных, плесенью, атопическая бронхиальная астма, реакция на яды жалящих насекомых.

Лечение подобного подобным с использованием возрастающих доз вещества известно человечеству с давних времен. Например, американские индейцы жевали ядовитые травы в малых дозах, чтобы при их случайном попадании в пищу не развивалось тяжелое отравление. Таким же способом,

если верить художественной литературе, «приучал» себя к ядам небезызвестный Григорий Распутин.

История АСИТ началась в первые годы 20-го столетия, базировалась на идее вакцинации против инфекционных агентов. Действительно, Леонард Нун имел в виду вакцинацию против «воздушных токсинов» и по этой причине выбрал подкожный путь введения.

В 1819г. Босток, страдавший сезонным аллергическим ринитом, описал его как сенную лихорадку. В 1869г. Блекли, пытаясь выяснить причину сенной лихорадки, поставил на себе первые кожные пробы. Безредка в 1907г. в Париже первым стал работать над созданием пыльцевой аллерговакцины. Подкожное введение возрастающих доз экстракта пыльцы травы для лечения аллергического ринита провел в 1911г. Леонард Нун, и завершил его исследования Джон Фримен. Тимофеевку луговую вводили предсезонно или сезонно. Это лечение было впоследствии распространено на другие сезонные и круглогодичные аллергены и на лечение аллергических астмы и ринита. Англичане Леонард Нун и Джон Фримен впервые в 1911г. опубликовали в журнале «Lancet» сведения о лечебном применении АСИТ у 20 больных сенной лихорадкой. Нун и Фримен работали в лаборатории одного из ведущих бактериологов Англии – Алмрота Райта, энтузиаста вакцинотерапии. Возможно, именно это помогло им разработать методику дозирования препарата и тестирования его активности с помощью конъюнктивальной реакции. Экстракт аллергенов готовился путем кипячения пыльцы в воде. Впервые АСИТ при астме была использована Кауфилдом в 1921г. Открытие в 1966г. IgE дало мощный толчок развитию и совершенствованию метода АСИТ.

Хотя теоретическое обоснование АСИТ было неверным, эта терапия сразу была признана эффективной в снижении симптомов сенной лихорадки, ее применение быстро распространилось и подкожная иммунотерапия (SCIT) стала стандартной практикой.

Поскольку иммунотерапия вначале оценивалась по клинической эффективности, в 1960-ые годы окончательные двойные слепые исследования с

использованием пыльцевых экстрактов установили, что иммунотерапия является эффективной формой лечения. Многие двойные слепые плацебо-контролируемые исследования подтвердили эффективность SCIT в лечении аллергического ринита и аллергической астмы. Эти исследования показали эффективность экстрактов различной пыльцы, эпидермальных, клещевых и грибковых аллергенов. Кроме того, несмотря на небольшое число исследований, были получены положительные результаты лечения пациентов аллергенами Cladosporium и Alternaria, исследования иммунотерапии экстрактами других грибковых аллергенов отсутствовали.

Механизмы АСИТ

Наряду с доказательством эффективности пришло понимание возможного механизма действия SCIT, изменяющего течение заболевания. Раннее объективное доказательство иммунного ответа отмечал Нун, иммунотерапия снижала конъюнктивальную чувствительность к экстракту тимофеевки. Соответственно, наблюдения показывали снижение чувствительности кожи к вводимым аллергенам или снижение чувствительности конъюнктивы, назальной слизистой или легких к топическим аллергенам. Наблюдались также гуморальные реакции с начальным повышением и последующим снижением специфического иммуноглобулина Ig E и генерации блокирующих IgG антител. Кроме того, было недостаточно исследований, касающихся корреляции этих реакций с клиническим улучшением.

Многие исследователи указывают, что при проведении АСИТ происходит:
•увеличение выработки блокирующих антител;
•уменьшение выделения медиаторов аллергии;
•повышение активности супрессорных клеток и механизмов;
•увеличение количества клеток, продуцирующих IL-2;
•усиление функции Th1-лимфоцитов и снижение – Th2;
•переключение CD4+ клеток с Th2- на Th1-фенотип;
•повышение функциональной активности Т-лимфоцитов;

• уменьшение бластообразования лимфоцитов под влиянием специфического аллергена;

•индуцирование толерантности В-лимфоцитов, которые продуцируют IgE;

•усиление функции изотипических Т-супрессоров;

•регуляция индукции IgE идиотипическими антителами;

•снижение реактивности медиатор-продуцирующих клеток.

Указывают также, что после АСИТ снижается число базофилов и эозинофилов в слизистых оболочках, тучных клеток в коже, уменьшается IgE-опосредованное высвобождение гистамина из базофилов и реакция на антиген.

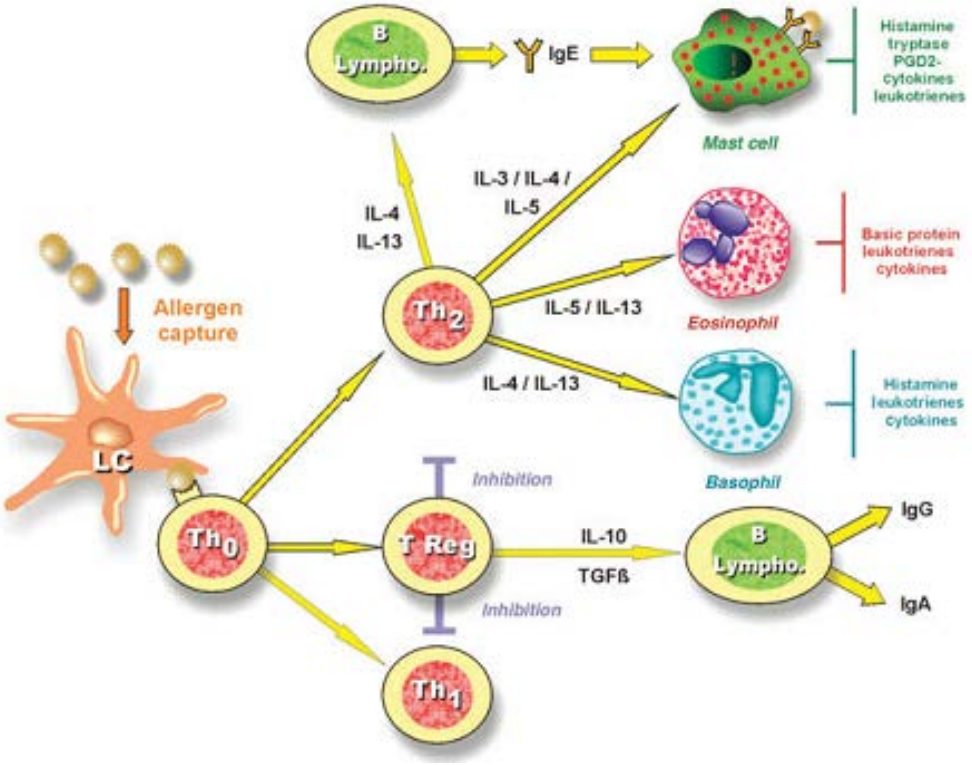

Рис.1 - Гуморальный и клеточный иммунные механизмы, вовлеченные в 1 тип аллергии и иммунотерапии

Модифицируется ответ основных клеточных элементов, определяющих особенности иммунного ответа Т-лимфоцитов, антиген-представляющих клеток (АПК) и В-лимфоцитов, а также число и функции эффекторных клеток, реализующих аллергические реакции. АСИТ может модифицировать ответ Т-лимфоцитов, повышая соотношение индуцированных аллергеном Th1/Th2 цитокинов, индуцируя эпитоп специфическую анергию Т-клеток, а также

стимулируя образование аллерген-специфических Т-регуляторных (reg), которые подавляют ответ эффекторных Т-лимфоцитов на действие аллергена. После АСИТ повышается продукция клетками крови и тканей интерлейкина (IL)-10, ингибирующего IgE-зависимую активацию тучных клеток, и синтез IL-5; при этом более интенсивно происходит гибель эозинофилов в результате апоптоза. В последние годы показана важная роль АПК, особенно дендритных клеток (ДК), в контроле как периферической толерантности, так и иммунитета. ДК распределены в коже и слизистых оболочках, при воздействии аллергена они захватывают его и в течение 12 ч мигрируют в Т-клеточные зоны лимфатических узлов. В отсутствие провоспалительных сигналов (что имеет место при АСИТ) ДК оказывают преимущественно толерогенное воздействие на Т-лимфоциты лимфатических узлов. При этом индуцируется образование Treg, которые могут быть важными регуляторами благоприятного действия АСИТ. В клинических исследованиях было показано, что АСИТ увеличивает продукцию IL-10 антиген-презентирующими клетками – феномен, который может приводить к повышенному образованию IL-10 Treg. Ингибирующие эффекты блокирующих антител при проведении АСИТ распространяются на различные механизмы аллергических реакций. Показано, что эти антитела уменьшают дегрануляцию тучных клеток, опосредованную IgE. Данные антитела обнаруживаются в секрете слизистых оболочек дыхательных путей, что сопровождается уменьшением симптомов аллергического воспаления. В присутствии блокирующих антител снижается степень повышения концентрации IgE в сыворотке после воздействия аллергена. Наряду с этим, снижается эффективность связанного с IgE представления аллергена Т-лимфоцитам, а также количество аллерген-специфических В-клеток памяти, дифференцированных в направлении синтеза IgE-антител. Блокирующие антитела относятся преимущественно к IgG1, особенно IgG4, после АСИТ их концентрация увеличивается в 10-100 раз. Кроме IgG, блокирующим действием могут обладать также антитела класса IgA, образование которых стимулируется ТФР-β. Под влиянием IL-10 у

сенсибилизированных лиц происходит повышение образования IgG4 при снижении синтеза IgE. В то же время, при действии IL-10 на наивные Т-лимфоциты отмечается переключение изотипа на IgG1, что может объяснить значительное увеличение концентрации IgG1 после АСИТ. В противоположность IL-10, интерферон подавляет образование IgG1 и усиливает синтез IgG2. По-видимому, действие интерферона в процессе АСИТ тормозится другими цитокинами, такими как IL-4 и IL-10.

Современные исследования сосредоточены на изменениях реакции Т-лимфоцитов и изменениях 2 различных моделей, которые могут произойти последовательно. Событие, которое происходит в течение 7 дней при высокой дозе аллергена и в течение 2-4 недель при низкой дозе аллергена – генерация регуляторных Т-клеток, секретирующих интерлейкин (IL)-10 и трансформирующий ростовой фактор (TGF)-ß, сопровождающих супрессию аллерген-индуцированной поздней кожной реакции. Это следует на 6-12 неделе после инициирующей терапии при соответствующем повышении аллерген-специфических IgG4 и IgA, которые вызывают более отсроченную супрессию аллерген-индуцированной ранней кожной реакции. Второй и, возможно, более поздний иммунологический ответ – иммунное отклонение аллергенспецифических Т-клеток от доминирующих Т хелперов (Th)2 к Th1. SCIT супрессирует аллергическое Th2-опосредованное воспаление и повышает антигенспецифический IgG, возможно, посредством индукции Т регуляторных, иммунного отклонения (от Th2 к Th1) и/или апоптоза Т-лимфоцитов.

SCIT изменяет естественное течение аллергического заболевания. Некоторые исследования показали, что SCIT, когда назначается моносенситизированным пациентам, снижает вероятность развития новой сенситизации. Кроме того, снижение новой сенситизации продолжается как минимум 3 года после прекращения лечения. Подобный подавляющий эффект проявляется по отношению к астме у детей, страдающих только аллергическим ринитом. SCIT пыльцой тимофеевки или березы снижает вероятность развития астмы в течение 3 лет лечения и снижает риск развития астмы с небольшим

снижением эффекта в течение более 7 лет после лечения. Благотворное влияние SCIT на симптомы аллергии сохраняются в течение многих лет после ее прекращения. В проспективном плацебо-контролируемом исследовании субъекты, прекратившие лечение пыльцой тимофеевки, после 3-4 лет имели тот же уровень симптомов в течение следующих 3 сезонов поллинации трав, как и группа продолжающих ежемесячно получать поддерживающие инъекции.

Альтернативные подходы к иммунотерапии

Несмотря на клиническую и болезнь-модифицирующую эффективность, SCIT имеет некоторые недостатки: недостаточная приверженность пациентов из-за регулярных инъекций, которые могут вызывать опасение среди детей и некоторых взрослых; непрямые расходы, такие как дорога в офис доктора и потеря рабочего/учебного времени. Использование SCIT также ограничено из-за длительного времени, необходимого для создания необходимого для достижения поддерживающих уровней лечения, и из-за отрицательных побочных реакций. Попытки улучшить лечение привели к исследованиям с ускоренными схемами лечения, в то время как последние были направлены на модификацию аллергенных экстрактов и их введение другим, неинъекционным способом. Альтернативой еженедельной инъекции аллергена было проведение 2 или 3 инъекций, обычно через 30 минут, в течение одного визита к врачу с последующим визитом через несколько недель. Эта схема не ассоциировалась с повышением случаев отрицательных реакций. Однако, более быстрая инициирующая фаза, уже через один или несколько дней приводящая к поддерживающей фазе, ассоциировалась с повышением реакций, даже если лечение проводилось с премедикацией. Модификация экстракта включала адсорбцию экстракта алюминием с достижением пролонгированного эффекта и модификация экстракта формальдегидом или глютаральдегидом для снижения реактивности специфических IgE. С помощью рекомбинантных технологий в настоящее время создают видоизмененные протеины или пептиды, которые содержат Т-клеточные эпитопы, но они долго не распознаются специфическими IgE. Другой подход – комбинация аллергена, чаще всего, с

монофосфариллипидом А или GpG мотивами, которые стимулируют иммунную систему в сторону Th1ответа.

Иной подход к назначению экстрактов – альтернативный путь, например, оральный или сублингвальный с медленной абсорбцией и презентацией экстракта различным компонентам иммунной системы. Другой альтернативный подход к назначению экстракта – непосредственно в респираторную слизистую, а также в верхний или нижний респираторный тракт. Этот способ может индуцировать аллергические респираторные симптомы.

Идея применения аллергенных экстрактов неинъекционными способами не является новой. Первые описания орального пути применения появились в начале 1900-х, и первые клинические попытки были оглашены несколько лет спустя. Позже были предложены другие пути введения: локальный бронхиальный – в течение 1950-х и локальный назальный – в течение 1970-х. Общим разумным объяснением этих попыток было обнаружение более безопасного и удобного пути проведения АСИТ. Эти пути имели различные названия: альтернативный, непарентеральный, неинъекционный или локальный. Сегодня признаны наиболее адекватными термины: локальный и неинъекционный, которые эквивалентны; тогда как слово альтернативный забыто, поскольку оно может предполагать другое нетрадиционное лечение. Оральный путь был исследован и представлен несколькими клиническими испытаниями в течение 1980-х, но клинические результаты были неоднозначными, и в некоторых случаях было сообщено о гастроинтестинальных побочных реакциях. По этой причине оральный путь был постепенно забыт. В 1986г. Британский комитет по безопасности лекарств сообщил о нескольких смертельных случаях, связанных с подкожной иммунотерапией, и возросли серьезные опасения о безопасности и соотношении риск/польза АСИТ, также на фоне того, что более дешевые и эффективные лекарственные средства (например, оральные Н1-антигистамины и топические кортикостероиды) стали доступнее для лечения респираторной аллергии.

Сублингвальная иммунотерапия (SLIT)

Интерес к неинъекционным способам иммунотерапии вновь вырос, и в 1986г. было опубликовано первое рандомизированное контролируемое исследование сублингвального пути иммунотерапии. Это исследование было проведено с очень низкими дозами экстракта клещей. Оригинальная идея SLIT была достичь быстрой абсорбции вакцины через сублингвальную слизистую, как это происходит, например, с нитроглицерином или нифедипином. В самом деле, 10 лет спустя исследования с мечеными аллергенами показали, что прямое поглощение экстракта через слизистую оболочку полости рта отсутствует или незначительно, и что клинический эффект следует скорее отнести к взаимодействию аллергена со слизистой иммунной системы. Тем не менее, с клинической точки зрения, эффективность SLIT была подтверждена в нескольких контролируемых исследованиях с использованием либо капель либо таблеток, и первое педиатрическое исследование появилось в 1990г.

В последующие годы число двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (DBPC-RCT) росло, и SLIT начала упоминаться в официальных документах. В 1993г. Европейская Академия Аллергии и Клинической Иммунологии (EAACI) утвердила в своем базовом документе, что SLIT можно рассматривать как «перспективный метод» десенситизации.

Пять лет спустя ВОЗ на основе результатов 8 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований заявила, что SLIT можно рассматривать как возможную альтернативу инъекционному пути у взрослых. В том же году EAACI выработала основополагающий документ по неинъекционному пути, заявив, что использование SLIT в клинической практике является оправданным, поскольку установлена ее эффективность и благоприятный профиль безопасности. В 2001г. в ARIA принято положение, что использование SLIT у взрослых и детей является альтернативой SCIT и это подтверждается в более позднем пересмотре ARIA. При SLIT аллергенный экстракт (капли или таблетки) находится под языком 1-2 минуты и затем

проглатывается, этот путь также называется сублингвальным проглатыванием. В некоторых исследованиях другой метод был выдвинут, аллерген держали под языком и затем выплевывали. Сегодня используется только сублингвально-глотательный путь, поэтому аббревиатура SLIT относится к сублингвально-глотательному варианту.

В настоящее время в литературе имеется более чем 50 DBPC-RCT. Их результаты были также объединены и оценены в нескольких мета-анализах, которые подвели итог о том, что SLIT существенно эффективнее, чем плацебо при рините и астме у взрослых и детей. Исследования продемонстрировали эффективность SLIT аллергенами пыльцы трав (каплями или таблетками) и что более важно, показали связь между дозой и эффектом. Относительно безопасности все клинические исследования и постмаркетинговые заключения показали, что SLIT безопасна и большинство побочных эффектов являются локальными и легкими.

Многие аспекты SLIT требуют исследования, включая оптимальную дозу, продолжительность эффекта, профилактическое действие и точные механизмы действия. Этот относительный недостаток информации не удивителен, если учесть, что истории SLIT только более 20 лет, и что большинство исследований были направлены на демонстрацию эффективности и безопасности лечения. Для эффективной SLIT дозы аллергенов должны быть выше чем для SCIT (в 5-300 раз). Действительно, мы, как правило, говорим о высоко дозовой SLIT. С другой стороны, недавно опубликованные большие исследования указали правильное направление для изучения: исследование дозы, стандартизация и унификация схем назначения и использование режимов без повышения дозы.

Механизм сублингвальной иммунотерапии

Оральная слизистая является естественным местом иммунной толерантности (клетки Лангерганса, FcR1, IL-10, IDO [индолеамин 2, 3-диоксигеназа]). Сублингвальная иммунотерапия в оптимальных дозах является эффективной и может индуцировать ремиссию после прекращения и предупреждать новую

сенситизацию, характерной особенностью является индукция толерантности. SLIT ассоциирована с

- сохранением аллергена в сублингвальной слизистой в течение нескольких часов;
- отмечено раннее повышение антиген-специфического IgE, снижение сезонного IgE;
- небольшое повышение антиген-специфической IgG4 и IgE-блокирующей активности;
- ингибиция эозинофилов, снижение адгезионных молекул в шоковом органе;
- некоторое подтверждение повышения IL-10 в периферических Т-клетках;
- SLIT индуцирует некоторые системные изменения, согласующиеся с SCIT, но дополнительно, вероятно, важны локальные механизмы в оральной слизистой и/или региональных лимфатических узлах.

Данный способ позволяет аллергену тесно контактировать с иммунокомпетентными клетками сначала лимфоглоточного кольца, а затем – кишечника. Феномен пероральной иммунологической толерантности был открыт в 1911г. Wells. После перорального введения аллергена в пределах GALT (иммунной системы, ассоциированной с желудком и кишечником) формируются специфические супрессорные клетки, подавляющие выработку антител классов IgG, IgM и IgE или индуцирующие клеточный иммунный ответ после введения соответствующего аллергена. Зрелые В-лимфоциты покидают GALT и расселяются в собственной пластинке слизистых оболочек различных органов. Некоторые исследователи отмечают, что при прохождении аллергена через пищеварительный тракт может развиваться общая толерантность. Проявляется она, вероятно, в виде супрессии как клеточного, так и гуморального иммунитета. С другой стороны, следует учитывать анатомо-физиологические особенности орофарингеальных образований человека,

благодаря которым при пероральной/сублингвальной АСИТ создается возможность для поступления аллергена в иммунокомпетентные клетки двумя путями: непосредственно через лимфоглоточное кольцо и через кишечник при глотании слюны.

Тем не менее, механизмы SLIT менее изучены, чем SCIT. Пока нет единого мнения относительно механизма SLIT, хотя, такие наиболее авторитетные в мире аллергологии организации, как ВОЗ, EAACI, признали этот метод. Локальная окружающая среда полости рта рассматривается как среда естественной иммунной толерантности. Несмотря на продолжающееся воздействие микроорганизмов и множественных чужеродных субстанций, оральная слизистая остается невоспаленной с относительной недостаточностью эффекторных клеток по сравнению с другими слизистыми.

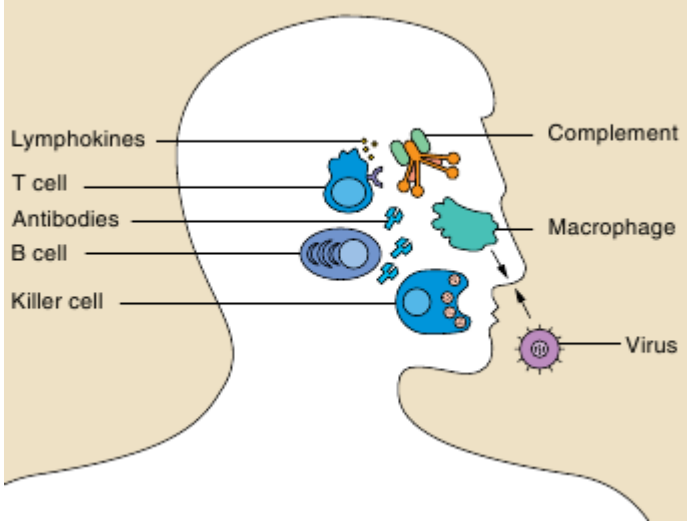

Рисунок 2 – Иммунологические составляющие оральной слизистой

Наличие сложной сети клеток Лангерганса, эпителиальных клеток и моноцитов, способных продуцировать IL-10, TGF-ß, и может играть активную роль в поддержании оральной толерантности. Локальный секреторный IgA может также оказывать противовоспалительный эффект.

Оральные клетки Лангерганса человека конституитивно экспрессируют FcεR1, главный комплекс гистосовместимости (MHC) класс 1 и 2, костимулирующие и коингибирующие молекулы, что делает возможным

эффективную антигенную презентацию Т-клеткам. Перекрестное связывание FcεR1 на моноцитах индуцирует продукцию IL-10 и индолеамина 2, 3-диоксигеназы, последние ассоциированы со снижением уровней триптофана и последующим снижением Т-клеточной стимуляторной активности. Клетки Лангерганса оральной слизистой человека продуцируют IL-10. Связывание Toll-like рецептора 4 на изолированных оральных клетках Лангерганса усиливает продукцию IL-10 и в экспериментальной культуре снижает Т-клеточную пролиферацию (в реакционной смеси лимфоцитов) с параллельной индукцией Т-клеток с регуляторным фенотипом. Согласно одной из гипотез, врожденные рецепторы усиливают тенденцию толерантности к презентируемому антигену в оральной среде.

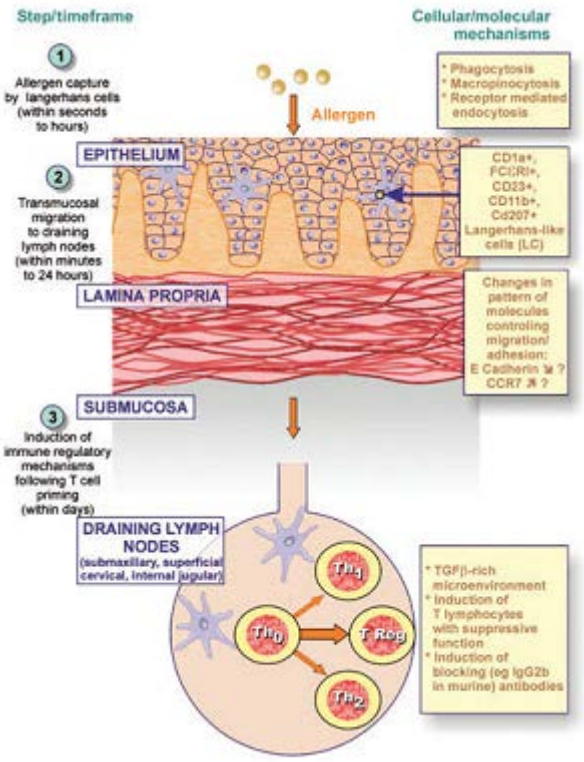

Рис.3 - Особенности поступления аллергена в организм пациента при SLIT

1 – захват аллергена клетками Лангерганса (от нескольких секунд до нескольких часов); 2 – миграция в регионарный лимфатический узел (от нескольких минут до 24 ч); 3 – индукция иммунорегуляторных механизмов (дни).

Взаимодействие дендритных клеток с клетками Лангерганса и Т-клетками может проявляться локально в пределах оральной слизистой, тогда

как исследования на животных показали, что у них такое взаимодействие осуществляется в пределах региональных лимфатических узлов. Вполне возможно, что взаимодействие оральных клеток Лангерганса с наивными Т-клетками приводит к генерации аллергенспецифических регуляторных Т-клеток. Кроме того, взаимодействие с аллергенспецифическими клетками памяти Th2 может приводить к снижению функции или к переориентации в сторону регуляторного или Th1 фенотипа.

В настоящее время механизмы сублингвальной иммунотерапии до конца не изучены. Однако считается, что контакт аллергена со слизистой ротовой полости и желудочно-кишечного тракта является залогом успешной иммунотерапии.

Фармакокинетические исследования показали, что около 20% применяемого аллергена в течение 20-40 часов сохраняется в слизистой оболочке полости рта и может связываться с дендритными клетками. Дендритные клетки слизистой оболочки полости рта захватывают аллерген, созревают и мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где представляют аллерген Т- и В-лимфоцитам. В региональных лимфоузлах происходит продукция блокирующих антител и активация Т-лимфоцитов, обладающих супрессивной функцией. Также, в оральных дендритных клетках, в отличие от своих кожных аналогов, постоянно отмечается высокий уровень экспрессии рецепторов 1 типа к Fc-фрагменту IgE, а также ко-стимулирующих молекул, которые и обуславливают особенности местного иммунитета слизистой оболочки полости рта.

При SLIT происходит увеличение аллергенспецифических IgE, однако сопровождающийся более лимитированным влиянием на специфический IgE ответ. Мета-анализ 6 исследований SLIT с детальным изучением гуморального иммунного ответа, позволил сделать заключение о постоянном увеличении уровня аллергенспецифических IgG4. В некоторых других исследованиях SLIT была показана дозозависимая индукция аллергенспецифических IgA в сыворотке крови больных. Аллергенспецифические IgG4 и IgA антитела могут

конкурировать с IgE-антителами за связывание с антигеном, таким образом предотвращая дегрануляцию тучных клеток и базофильных лейкоцитов, захват антигена и презентацию его Т-лимфоцитам антигенпрезентирующими клетками. Такие антитела могут действовать как блокирующие антитела, связывая низко-аффинные Fc-рецепторы для иммуноглобулинов на В-лимфоцитах, базофилах или тучных клетках.

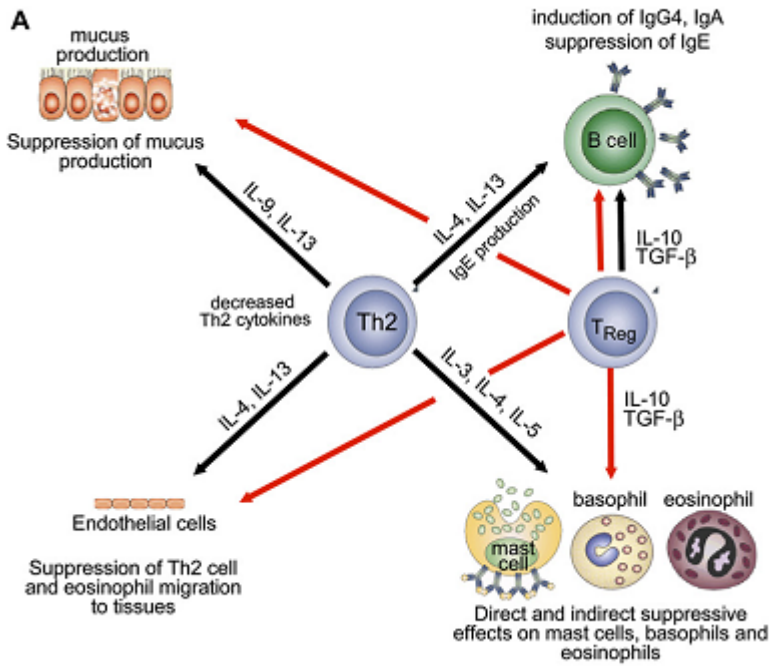

Рисунок 4 – Супрессия Th2-опосредованных признаков аллергического воспаления Treg клетками

Treg клетки используют многочисленные супрессивные факторы для регуляции активности эффекторных Th2 клеток. lL-10 и TGF- ß супрессируют IgE продукцию и индуцируют IgG4 и IgA соответственно. Оба цитокина непосредственно супрессируют аллергическое воспаление, индуцированное эффекторными клетками, такими как тучными клетками, базофилами и эозинофилами. К тому же, Th2 клетки супрессированы Treg клетками и поэтому могут недолго обеспечивать такими цитокинами как IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13. Эти цитокины необходимы для дифференциации, выживания и

активации тучных клеток, базофилов, эозинофилов и слизь-продуцирующих клеток, также как для тканевого хоминга Th2 клеток и эозинофилов.

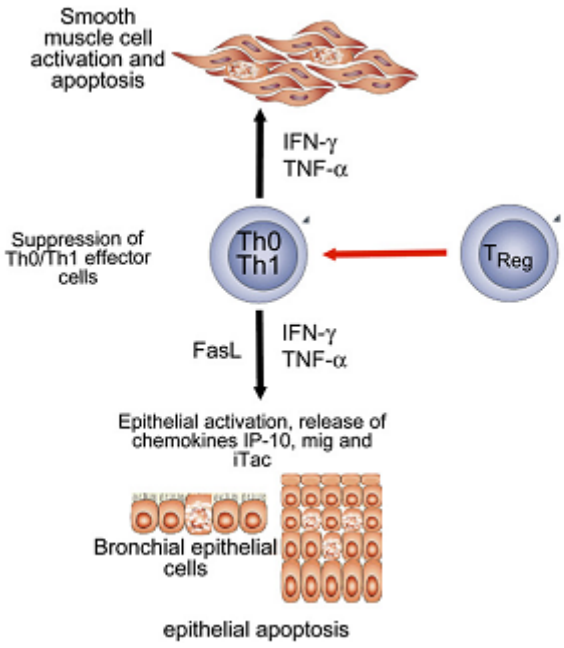

Рисунок 4 – Супрессия Th1 клеточно-опосредованных признаков аллергического воспаления Treg клетками

Th1цитокины: IFN- γ в комбинации с TNF-α и/или FasL индуцируют апоптоз гладкомышечных клеток, кератиноцитов и клеток бронхиального эпителия основных повреждаемых тканей при астме и атопическом дерматите.

Успешная АСИТ ассоциирована с уменьшением тучных клеток, базофилов и эозинофилов в коже, слизистой носа, бронхов, конъюнктиве в ответ на провокацию или естественную экспозицию аллергена в ответ на провокацию или естественную экспозицию аллергена.

Сублингвальная иммунотерапия предотвращает эозинофильную инфильтрацию слизистой носа и глаз после провокации специфическим аллергеном, уменьшает локальный и системный уровень ECP. Пока нет формальных свидетельств, что SLIT способна индуцировать Т-регуляторные клетки, как это происходит при подкожной АСИТ. Тем не менее, на основе собственных характеристик, иммунная система слизистой ротовой полости

проявляет склонность к индукции активных механизмов толерантности к аллергенам и антигенам окружающей среды.

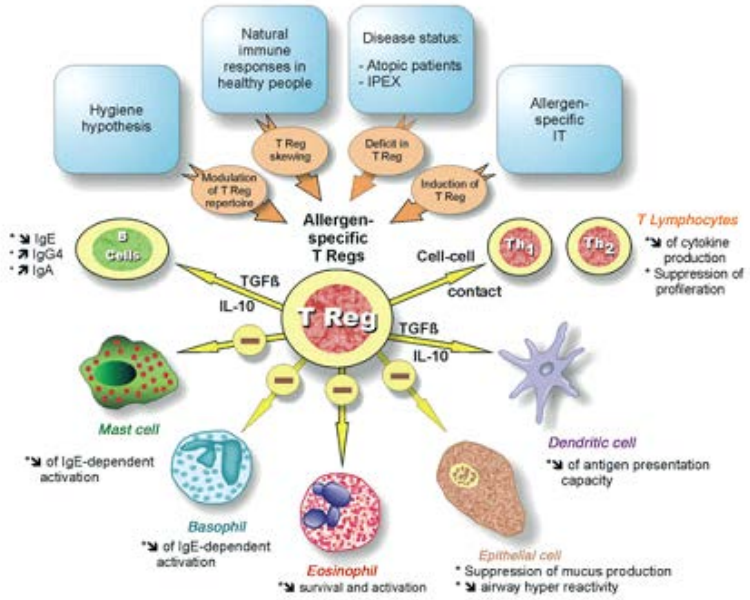

Рис.5 - Иммунный механизм SLIT

Соответственно с этим, существуют предварительные свидетельства, что SLIT усиливает IL-10 продукцию Т-клетками у человека и аллергенспецифическую продукцию TGF-β Т-клетками. Кроме того, экспозиция аллергена непосредственно с иммунной системой кишечника приводит к стимуляции Th3-ответа.

Таблица 1 - Эффекты АСИТ на клинические и иммунологические параметры

Клинические параметры	• Долгосрочный эффект лечения • Снижение реакции на аллергологические тесты • Уменьшение величины клеточного инфильтрата в коже в позднюю фазу реакции • Снижение кожной реакции гиперчувствительности 1типа • Улучшение качества жизни
Тучные клетки	• Очень ранний эффект десенситизации • Уменьшение их количества в тканях • Уменьшение высвобождения медиаторов • Снижение продукции провоспалительных цитокинов
Базофилы	• Очень ранний эффект десенситизации

	• Уменьшение высвобождения медиаторов • Снижение продукции провоспалительных цитокинов
Эозинофилы	• Снижение их числа в тканях • Уменьшение высвобождения медиаторов
Т-клетки	• Снижение аллерген-индуцированной пролиферации • Индукция Treg клеток • Повышение секреции IL-10 и TGF- β • Супрессия Th2 клеток и цитокинов • Снижение числа Т клеток в поздней фазе реакции
В-клетки	• Раннее повышение и позднее снижение в сыворотке специфического IgE • Повышение сывороточного специфического IgG4 • Повышение сывороточного специфического IgG1 (в меньшей степени чем IgG4) • Повышение сывороточного специфического IgA • Супрессия IgE-зависимой антигенной презентации
Дендритные клетки	• Различные типы клеток могут быть целью в зависимости от типа адъюванта • Супрессия IgE-зависимой антигенной презентации
Моноциты	• Повышение IL-10 продукции

АСИТ и фармакотерапия

АСИТ и фармакотерапия совместимы.

В таблице 2 приведены достоинства как АСИТ, так и фармакотерапии АЗ.

Таблица 2 - Преимущества АСИТ и фармакотерапии при лечении АЗ

№	Параметр	АСИТ	Фармакотерапия
1	Воздействие на этиологию	Нет	Нет
2	Воздействие на патогенез	На все звенья	Противовоспалительное, антимедиаторное (ГКС). Антигистаминное, антилейкотриеновое у соответствующих препаратов
3	Уменьшение и ликвидация клинических проявлений	Да	Уменьшение
4	Длительность	До 10 лет и более	Исчисляется днями, иногда –

	вызванной ими ремиссии		неделями
5	Стоимость	В первый год лечения дешевле фармакотерапии на 30-50%. В последующие годы – во много раз дешевле фармакотерапии	В лучшем случае – без изменений, чаще – возрастание стоимости за счет тахифилаксии, необходимости расширения фармакотерапии
6	Побочные реакции	Минимальны и, как правило, не требуют отмены АСИТ	При низких дозах – минимальны. Оригинальные препараты вызывают минимум побочных реакций, генерики – значительно больше
7	Возможность достичь быстрого эффекта	Нет	Да
8	Эффективность при несвоевременно выявленных и осложненных АЗ	Минимальна или отсутствует	Эффективна

Как видно из приведенного выше, оба метода имеют как преимущества, так и недостатки, в связи с чем они оба должны применяться при лечении АЗ, где каждый из них имеет свою нишу. АСИТ можно сочетать с фармакотерапией, если в этом возникает необходимость.

Таблица 3 - Применение фармакологических препаратов и АСИТ

Фармакологические препараты	Влияние на АСИТ
Минимизируют воспалительный процесс в слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей	Создают условия для начала АСИТ
Позволяют в первые годы проведения АСИТ защитить больного в период поллинации растений при поллинозе, обострении «бытовых» ринитов и БА	Позволяют продолжить АСИТ
Улучшают клиническую структуру больных с БА	Увеличивают контингент больных, которым показана АСИТ
Позволяют взять под контроль течение АЗ	Улучшают прогноз лечения пациентов
Позволяют активно купировать обострения АЗ	«Страхуют» врача при проведении АСИТ
Позволяют уменьшить дозу, сделать лечение интермиттирующим и даже отменить препарат	Экономический эффект

Общая характеристика препаратов для SLIT

Сублингвальные аллергены состоят из экстрактов соответствующих аллергенов и содержат 50 объемных процентов глицерола. В группе пыльцевых аллергенов устранены путем ультрафильтрации частицы, молекулярная масса которых ниже 5 000 дальтон. Растворителем выступает фосфатный буферный раствор натрия хлорида, или бикарбонатный буферный раствор натрия хлорида (для аллергенов пыльцы), растворенный с глицеринов в соотношении 1:1.

Состав смеси трав 1:

- Arrhenatherum elatius – французский райграс высокий;
- Dactylis glomerata – ежа сборная;
- Festuca sp. – овсяница;
- Lolium sp. – райграс плевел;
- Phleum pretense – тимофеевка;
- Secale cereale – рожь.

Состав смеси полыни:

- Artemisia absinthium – полынь горькая
- Artemisia vulgaris - чернобыльник

Состав смеси клещей домашней пыли:

- Acarus Siro;
- Dermatophagoides farinae;
- Dermatophagoides pteronyssinus.

Состав смеси плесневых грибков домашних:

- Aspergillus fumigatus;
- Aspergillus niger;
- Penicillium sp.;
- Mucor sp.;
- Rhizopus sp.

Рисунок 6 – Аллергены для SLIT

Стандартизация аллергенов

PNU-единица белкового азота-1 PNU=0,00001 мг протеинового азота в 1 мл аллергена.

ESK (единица стандартного качества) - биологическая активность 1 000 ЕСК соответствует такой же активности стандартизованного аллергена, которая при кожном тесте, проведенном методом прик-теста, вызывает в рандомизированной популяции появление папулы средним диаметром 5,5 мм.

Стандартизированные аллергены гарантируют однородность всех изготовленных партий препаратов. Это возможно благодаря тому, что каждая новая изготовленная партия аллергена подвергается сравнению со стандартом и неизменно во всех случаях фокусируется на одинаковые величины качества контролируемых параметров (например, количество мажоритарных аллергенов, общая биологическая активность). Одновременно в качественном плане обеспечивается присутствие всех преобладающих, а также мироритарных компонентов аллергена.

Для каждой производственной партии стандартизированных аллергенов обеспечен:

- Одинаковый белковый профиль
- Наличие главных аллергенов

- Одинаковая общая биологическая активность, выраженная в единицах стандартного качества

Дозировка аллергенов

- В 1 мл препарата содержится 17-21 капля аллергена.
- В 1 мл препарата содержится от 0,1 -1-10-100-1 000-10 000 ЕСК, либо PNU.

Подбор лечебной аллерговакцины

Всем пациентам проводится кожное тестирование с диагностическими стандартизированными экстрактами пыльцевых (Д-АЛ pollens), клещевых (Д-АЛ mites), эпидермальных (Д-АЛ animal hair), грибковых (Д-АЛ myco) аллергенов (Д-АЛ Прик-тест диагностический, «Севафарма», Чешская Республика). Применяются диагностические грибковые аллергены: Alternaria sp., Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger, Botrytis cinerea, Candida albicans, Candida tropicalis, Candida Krusei, Cladosporium sp., Fusarium sp., Chrysonilia sitophila (Monilia), Mucor sp., Penicillium sp., Rhizopus sp. Стандартизированные аллергены гарантируют однородность всех изготовленных партий препаратов. Каждая партия аллергена подвергалась сравнению со стандартом и неизменно во всех случаях фокусировалась на одинаковые величины качества контролируемых параметров. Одновременно в качественном плане обеспечивается присутствие всех преобладающих, а также миноритарных компонентов аллергена. Диагностические аллергены содержат активные вещества, экстрагированные в водном растворе карбонатного буферного раствора (пыльцевые аллергены) или фосфатного буферного раствора (остальные аллергены). Диагностические аллергены для прик-тестов содержат 50 объемных процентов глицерола. В качестве антисептического средства применяется фенол с максимальной концентрацией 0,4 мг/мл. У всех видов пыльцевых аллергенов с помощью ультрафильтрации устранены балластные компоненты молекулярной массы ниже 5000 Da. Содержание активных компонентов стандартизованных аллергенов выражено в биологических единицах, обозначенных в качестве JSK (ЕСК) – единиц стандартного качества.

В качестве биологической активности 1000 JSK принимается такая активность которая вызывает у сенсибилизированных к данному аллергену лиц папулу величиной в 5,5 мм.

Противопоказания для проведения кожного тестирования:

- анафилактическая реакция после предыдущего кожного тестирования одинаковым аллергеном;
- острое лихорадочное заболевание;
- системное заболевание в стадии обострения или декомпенсации;
- острая аллергическая реакция;
- острый или обострение хронического дерматита в месте проведения кожных проб.

Тестирование проводится на дорсальной поверхноси предплечья. После местной дезинфекции спиртом капли аллергенов наносились на кожный покров. Стерильными ланцетами одноразового пользования через капли аллергенов делались тонкие перпендикулярно направленные бескровные проколы кожи. Реакцию оценивали через 20 минут, результат тестирования грибковыми аллергенами оценивали не только через 20 минут, но и через 24ч., 48ч. и 72ч. Для учета реакции решающим фактором является величина папулы. Диаметр и размер папулы обусловлены максимальным диаметром (D1) и диаметром, перпендикулярным к максимальному диаметру (D2). Средний размер D=(D1+ D2):2. Диаметры измеряется с помощью масштабной линейки. Размер эритемы имеет дополнительное значение. В случае поздней реакции (24ч.) оценивается величина инфильтрата. Кожный тест с релевантным аллергеном проводился при обязательном наличии отрицательного и положительного контроля для оценки неспецифической реактивности кожи и возможности влияния лекарственных средств.

Интерпретация результатов прик-теста представлена ниже.

Таблица 4 – Интерпретация результатов прик-теста

	Папула	
	Контроль	Аллерген
Валидация теста	Положительный >3мм	Положительный >3мм
	Отрицательный <3мм	Отрицательный <3мм

Количественное определение сывороточных циркулирующих аллергенспецифических IgE антител к основным ингаляционным аллергенам (панель №2): Клещ Derm.pteronyssinus [D1], Клещ Derm.farinae [D2], Ольха [T2], Береза [T3], Лещина [T4], Дуб [T7], Смесь трав [Gx], Рожь [G12], Полынь [W6], Подорожник [W9], Кошка-эпителий и шерсть [E1], Лошадь-эпителий и шерсть [E3], Собака-эпителий и шерсть [E5], Морская свинка [E6], Хомяк [E84], Кролик [E82], Грибок Penicillium notatum [M1], Грибок Cladosporium herbarum [M2], Грибок Aspergillus fumigatus [M3], Грибок Alternaria alternate [M6] проводится методом иммуноблотинга. Принцип метода заключается в том, что при изготовлении иммуноблота (R-Biopharm, Германия) специфические аллергены наносятся на поверхность тестовой нитроцеллюлозной мембраны кассеты. Когда сыворотка пациента наносится на тестовую нитроцеллюлозную мембрану кассеты и инкубируется при комнатной температуре, аллергенспецифические IgE-антитела, содержащиеся в сыворотке, вступают в реакцию с аллергенами, нанесенными на тестовую нитроцеллюлозную мембрану кассеты, и связываются с ними. Несвязанные аллергенспецифические IgE-антитела удаляются путем тщательной промывки. После этого на тестовую нитроцеллюлозную мембрану кассеты наносятся антитела к человеческим IgE, меченные биотином, и инкубируются при комнатной температуре. Они вступают в реакцию с соответствующими специфическими IgE, связавшимися после первой инкубации пробы сыворотки крови с соответствующими аллергенами на тестовой нитроцеллюлозной мембране. Несвязавшиеся антитела к IgE удаляются путем тщательной промывки. При нанесении на следующем этапе на тестовую нитроцеллюлозную

мембрану кассеты стрептавидина, конъюгированного со щелочной фосфатазой, и инкубации при комнатной температуре стрептавидин связывается с биотином, вступившим в реакцию с комплексом аллерген/аллергенспецифические IgE, и оставшимся на тестовой нитроцеллюлозной мембране кассеты после предыдущей инкубации, а также с положительным контролем. Несвязавшийся стрептавидин-конъюгат удаляется путем тщательной промывки. На следующем этапе при нанесении на тестовую нитроцеллюлозную мембрану кассеты субстрата и инкубации при комнатной температуре происходит специфическая ферментативная реакция окрашивания щелочной фосфатазы, что ведет к формированию преципитата на мембране кассеты (проявление полосок, каждая из которых соответствует определенному аллергену). Интенсивность окрашивания полосок прямо пропорциональна содержанию специфических IgE антител в сыворотке крови пациента. После полного высушивания мембраны кассеты производится оценка результатов теста с помощью RIDA X Screen – измерительного устройства для получения цифрового фотографического изображения тестовой нитроцеллюлозной мембраны, анализируется интенсивность окрашивания каждой полоски, проявившейся на тестовой мембране. Это позволяет получить количественное значение концентрации соответствующих специфических IgE в сыворотке крови пациента.

Сканирование аллергопанелей и учет результатов проводятся с использованием прибора RIDA X-Screen.

Таблица 5 – Интерпретация результатов определения специфического IgE

Концентрация Specific IgE (IU/ml)	Класс	Интерпретация
0,00-0,34	0	Отрицательный
0,35-0,69	1	Пороговый уровень
0,70-3,49	2	Умеренно увеличенный

		уровень
3,50-17,49	3	Значительно увеличенный уровень
17,5-49,9	4	Высокий уровень
50,0-100,0	5	Очень высокий уровень
>100	6	Исключительно высокий уровень

На лечение следует брать пациентов с соответствующим аллергологическим анамнезом и клинической манифестацией болезни, положительным кожным тестом – размер папулы больше чем 3 мм в диаметре (в prick-тесте) и специфические IgE антитела min кл.3 (т.е. от 3,5 IU/ml).

Факторы, которые оценивались перед началом АСИТ:

- Болезнь имеет IgE-опосредованную природу (аллергический ринит, аллергическая астма)
- Симптомы вызываются определенным аллергеном
- Исключены другие причины заболевания
- Тяжесть и продолжительность болезни
- Ответ на элиминацию аллергенов и медикаментозную терапию
- Наличие противопоказаний
- Соотношение стоимость/эффект
- Согласие пациента
- Наличие стандартизированных аллергенов

Показания к проведению SLIT

1. Терапевтические показания

- 1-ый (IgE-опосредованный) тип аллергических реакций (Gell and Coombs classification): риниты, конъюнктивиты, риноконъюнктивиты, астма сезонной или круглогодичной природы.

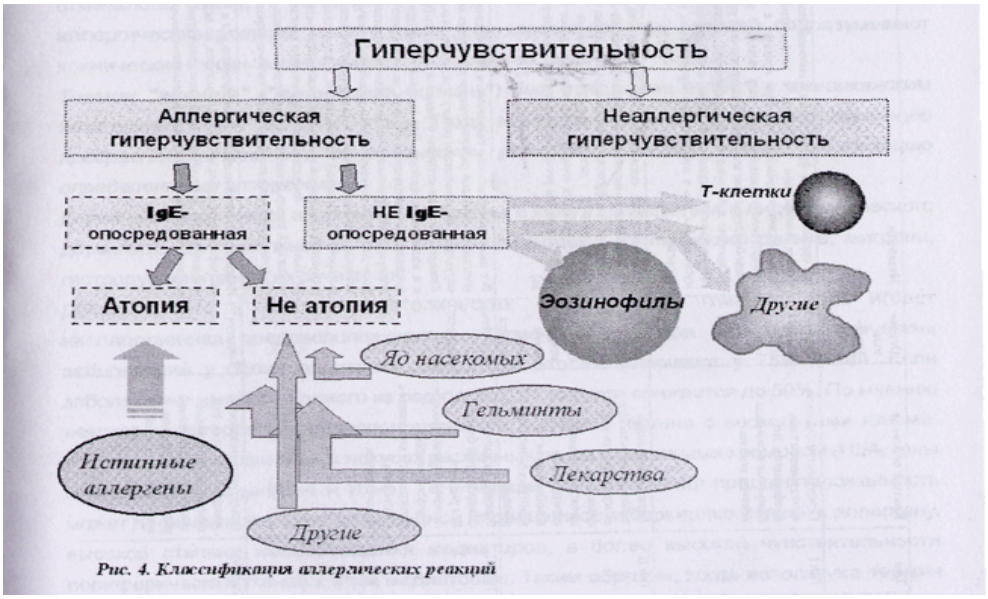

Рисунок 7 – Варианты гиперчувствительности

Таблица 6 - Показания при аллергическом рините (в соответствии с руководством ARIA)

ARIA POSITION PAPER	Специфическая иммунотерапия Сублингвальная Подкожная
легкие интермиттирующие симптомы	не рекомендовано
умеренные/тяжелые интермиттирующие симптомы	показано
легкие персистирующие симптомы	
умеренные/тяжелые персистирующие симптомы	

Таблица 7 - Показания при аллергической астме (в соответствии с рекомендациями ВОЗ)

Степень тяжести астмы	Специфическая иммунотерапия Сублингвальная Подкожная
Степень 1: интермиттирующая	не рекомендовано
Степень 2: легкая персистирующая	показано
Степень 3: умеренная персистирующая	
Степень 4: тяжелая персистирующая	не показано

Учитывая риск возникновения неблагоприятных реакций в ходе проведения АСИТ, а также ряд особенностей этого вида лечения, проводить его может только врач аллерголог-иммунолог, имеющий достаточный опыт и знания приемов специфического обследования и лечения.

АСИТ – длительный вид лечения, оптимальная продолжительность его все еще до конца неизвестна. На сегодняшний день 3-5 летний курс лечения считается оптимальным. Эффект успешно проведенного курса АСИТ продолжается несколько лет.

Противопоказания для АСИТ

1.Общие противопоказания

А – для подкожной и сублингвальной специфической иммунотерапии

- Иммунные и иммунодефицитные заболевания4
- Злокачественные заболевания;
- Выраженные психические нарушения;
- Лечение β-блокаторами в любой форме;
- Тяжелая неконтролируемая фармакотерапией астма и/или необратимая обструкция дыхательных путей (ОФВ1 ниже 70% должной величины)
- Кардиоваскулярные заболевания, повышающие риск побочных эффектов адреналина
- Плохой комплайнс.

В – дополнительные противопоказания для сублингвальной АСИТ

- Персистирующее повреждение buccal mucosa: язвы, erosive lichen;
- Персистирующие периодонтальные заболевания.

2.Относительные противопоказания

А – для подкожной и сублингвальной специфической иммунотерапии

- Возраст: дети до 5 лет%
- Беременность не считается противопоказанием для продолжения хорошо переносимойиммунотерапии, но начинать лечение в период беременности не рекомендуется.

Эти относительные противопоказания не применимы к иммунотерапии в случае аллергии к яду перепончатокрылых в связи с потенциальным риском для жизни.

3.Временные противопоказания

А – для подкожной и сублингвальной специфической иммунотерапии

- Нестабильная астма;
- Обострение любого другого аллергического заболевания;
- Лихорадка;
- Вакцинация (не показана иммунотерапия в тот же день).

В – дополнительные противопоказания для сублингвальной АСИТ

- Открытая рана в полости рта;
- Недавняя экстракция зуба;
- Кровоточащий гингивит.

Абсолютные противопоказания для проведения АСИТ:

- одновременная терапия бета-адреноблокаторами

(в т.ч. топическими);

- противопоказания к назначению адреналина;
- аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания ;
- злокачественные заболевания;
- выраженные психические нарушения;
- тяжелая неконтролируемая фармакотерапией астма и/или необратимая обструкция дыхательных путей (ОФВ1 ниже 70% должной величины);
- кардиоваскулярные заболевания, повышающие риск побочных эффектов адреналина;
- плохой комплайнс;
- персистирующее повреждение buccal mucosa: язвы, erosive lichen;
- персистирующие периодонтальные заболевания.

2.Относительные противопоказания для проведения АСИТ:

- возраст: дети до 5 лет;

- беременность не считается противопоказанием для продолжения хорошо переносимой иммунотерапии, но начинать лечение в период беременности не рекомендуется.

3.Временные противопоказания для проведения АСИТ:

- нестабильная астма;
- обострение любого другого аллергического заболевания
- лихорадка;
- вакцинация;
- открытая рана в полости рта;
- недавняя экстракция зуба;
- кровоточащий гингивит.

Режим проведения SLIT

Независимо от выбранной схемы проведения SLIT проводится двухфазно:

1 фаза: *инициирующая* – введение повышающихся концентраций аллергена вплоть до достижения максимально допустимой дозы;

2 фаза: *поддерживающая* – максимально допустимая доза вводится в течение нескольких лет в более длительные интервалы времени.

Концентрация и доза аллергена обеих фаз являются индивидуально специфичными в соответствии с типом аллергена, формой введения и состоянием пациента.

При проведении SLIT аллергенами пыльцы растений и клещей минимальная концентрация аллергена составляет 1 PNU, максимальная – 10 000 PNU. При проведении SLIT аллергенами плесневых грибов наименьшая концентрация равняется 0,1 PNU, а наивысшая концентрация – 1 000 PNU.

SLIT начинают с самой низкой концентрации и дозы и продолжают до наивысшей концентрации и допустимой дозы.

Пациент начинает с приема 1 капли минимальной концентрации и каждый день повышает дозу на 1 каплю (до 10 капель), после чего переходит на прием следующей повышенной концентрации. По достижении максимальной

концентрации и дозы, пациент переходит на поддерживающую дозу и в зависимости от переносимости получает ее через определенные временные интервалы (по инструкции рекомендован прием поддерживающей дозы 3 раза в неделю). Одного флакона с наивысшей концентрацией аллергена хватает на 16 приемов, что составляет 90 000 PNU. Оставшегося после инициирующей фазы препарата с наивысшей концентрацией хватает на 6 приемов (60 000 PNU). Препарат принимается одной дневной дозой (утром или вечером) не менее чем за 30 мин до приема пищи.

- На чайную ложку из флакона капают соответствующее количество капель аллергенного препарата – лучше всего в небольшое количество сладкой жидкости. Содержимое ложки оставляют под языком для всасывания 1-2 минуты, а затем проглатывают. Для всасывания как можно большего количества активных веществ необходимо обеспечить наиболее продолжительный контакт препарата со слизистой оболочкой полости рта, главным образом в подъязычной области.
- Препарат не заедают и не запивают.
- Каждую концентрацию препарата начинают применять всегда с одной капли в день, и каждый последующий день количество капель увеличивают на одну каплю.
- После достижения количества 10 капель (10-й день), на следующий день сразу же назначают одну каплю препарата следующей, более высокой концентрации.
- Недопустимы интервалы между приемами аллергена с разными концентрациями!
- Если пациент лечение переносит хорошо, то и в сезоне цветения можно принимать максимальную дозу аллергена.

Выбор схемы проведения SLIT зависит от типа сенсибилизации, переносимости лечения и желания пациента.

Хорошо известно, что суммарная доза аллергена при SLIT должна быть в 50-100 раз выше, чем при классической подкожной АСИТ, чтобы достичь того же

уровня эффективности. Высокодозовые режимы SLIT могут способствовать захвату достаточного количества аллергена дендритными клетками слизистой ротовой полости и индукции выраженного и длительного Т-клеточного ответа.

Практические аспекты SLIT

1. Аллергены для лечения хранятся, транспортируются и используются в соответствии с инструкцией изготовителя.
2. Лечебные аллергены для SLIT должны удерживаться в ротовой полости (под языком) в течение не менее 2-х минут, а затем проглатываться.
3. Для уменьшения фрагментации аллергенов в желудочно-кишечном тракте, рекомендуется применение SLIT после небольшого приема пищи, которая уменьшает кислотность желудочного содержимого.
4. При приеме аллергенов вечером перед сном достигается лучший эффект, что связано с более низкой продукцией пепсиногена и выработкой соляной кислоты. Этот способ обеспечивает непрерывное всасывание в течение всей ночи.
5. После приема аллергена желательно в течение 1,5 часов не употреблять пищу.
6. Возможно применение сублингвальных аллергенов в различные временные точки в течение суток.

Осложнения SLIT

Отмечаются редко. За 20 лет использования SLIT не зарегистрировано ни одного тяжелого или жизнеугрожающего осложнения. При SLIT побочные эффекты встречаются менее чем у 10% пациентов и имеют, преимущественно, диспепсические и местные проявления. Данные органы находятся в прямом контакте с аллергеном, поэтому подобные реакции не являются неожиданностью. Наиболее частыми побочными эффектами при SLIT являются зуд в полости рта, который проходит после первой дозы. Позднее могут иметь место абдоминальные проявления (боли в животе, диарея, тошнота), которые отчасти являются дозозависимыми.

А – Локальные реакции

Это реакции общие и наблюдаются, главным образом, в течение инициирующей фазы.

- Зуд в полости рта и/или губ;
- Жжение в полости рта и губ;
- Отек губ или сублингвальный отек;
- Гастроинтестинальные реакции: абдоминальная боль и диарея.

B – системные реакции

- Риноконъюнктивит;
- Астма.

Побочные эффекты у детей и взрослых одинаковые.

Что делать в случае неблагоприятных реакций?

В случае легкой локальной реакции:

- Эпизод со спонтанным улучшением: АСИТ продолжаем без изменений;
- Повторные эпизоды: возвращение к предыдущей хорошо переносимой дозе, затем повышаем через день до полной дозы.

В случае легкой/умеренной локальной и системной реакции:

- Вернуться к предыдущей хорошо переносимой дозе на 2 дня, затем возобновляем процедуру повышения дозы.

В случае тяжелой локальной и системной реакции:

- Прекращение лечения на 48 часов;
- Если симптомы регрессируют после перерыва, возобновляем лечение с половинной последней дозы и возобновляем процедуру повышения дозы;
- Если симптомы не регрессируют даже после прекращения лечения, искать возможные альтернативные причины, вряд ли АСИТ явилась причиной реакции. Возобновляем иммунотерапию.

Профилактика развития осложнений SLIT

1. Получить информационное согласие пациента на планируемое лечение.
2. Добиться хорошего сотрудничества между врачом и пациентом.
3. Соблюдать правила дозировки, хранения и использования аллергенов.

4. Проводить курс АСИТ только при условии соблюдения элиминационных мероприятий.
5. Учитывать перекрестную реактивность аллергенов, возникающую между:
   а. различными видами пыльцы,
   б. пыльцой и некоторыми пищевыми продуктами,
   в. клещами и другими членистоногими
6. Хранить аллергены в недоступном для детей месте.

Эффективность АСИТ

Главной целью АСИТ является формирование у больного максимально длительной ремиссии АЗ. Многочисленные доказательные научные исследования последнего десятилетия показали следующее:

• эффективная АСИТ приводит к снижению чувствительности пациента к данному аллергену, исчезновению клинической симптоматики в период естественного воздействия аллергена или уменьшению ее выраженности и снижению потребности в противоаллергических лекарственных препаратах;

• АСИТ высокоэффективна при инсектной аллергии, аллергических сезонных и круглогодичных ринитах, а также при аллергической бронхиальной астме (БА);

• в отличие от всех существующих методов лечения АЗ, положительный эффект АСИТ сохраняется на длительный (по крайней мере, в течение нескольких лет) период;

• чем меньше возраст пациента и чем более ранняя стадия заболевания у него наблюдается, тем более выражено лечебное действие АСИТ;

• клинически лечебное действие АСИТ достигается по завершении лечения в течение 3-5 лет, но может проявиться и раньше.

Таким образом, в последние годы были научно подтверждены, расширены и углублены сведения, изложенные еще в 1997 г. в официальном документе ВОЗ (WHO Position paper in Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases, 1997), о **преимуществах АСИТ**:

• сохранение длительной (иногда на десятки лет и даже на всю жизнь) ремиссии после завершения успешных курсов АСИТ;

• предупреждение расширения спектра антигенов, к которым формируется повышенная чувствительность;
• предупреждение ухудшения течения заболевания и перехода более легких проявлений аллергии в более тяжелые;
• уменьшение потребности в фармакологических препаратах.

Многократно был подтвержден и постулат ВОЗ, что только АСИТ может естественным образом изменить течение АЗ.

В этой связи неудивительно, что метод АСИТ не только переживает своеобразный «ренессанс», но и представляет интерес для ряда крупнейших фармацевтических фирм, поскольку имеет потенциальный экономический эффект.

Основные позиции АСИТ отражены в официальном документе ВОЗ (WHO Position paper in Allergen immunotherapy).

В соответствии с официальным документом ВОЗ, эффективность АСИТ составляет:

- при поллинозе – 85-95%;
- при круглогодичном рините – 70-80%;
- при бронхиальной астме – 70-75%

АСИТ при пероральном/сублингвальном методе не уступает по эффективности парентеральному, а по показателям уровня специфических IgE в сыворотке крови даже превосходит его. Первые результаты рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований сублингвальной иммунотерапии (SLIT) были опубликованы в 1986г. SLIT безопасна и удобна. SLIT была признана ВОЗ альтернативой SCIT в руководстве, опубликованном в 1998г., и затем была включена в документ ARIA (рис.1). С 1986г. было опубликовано 60 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований.

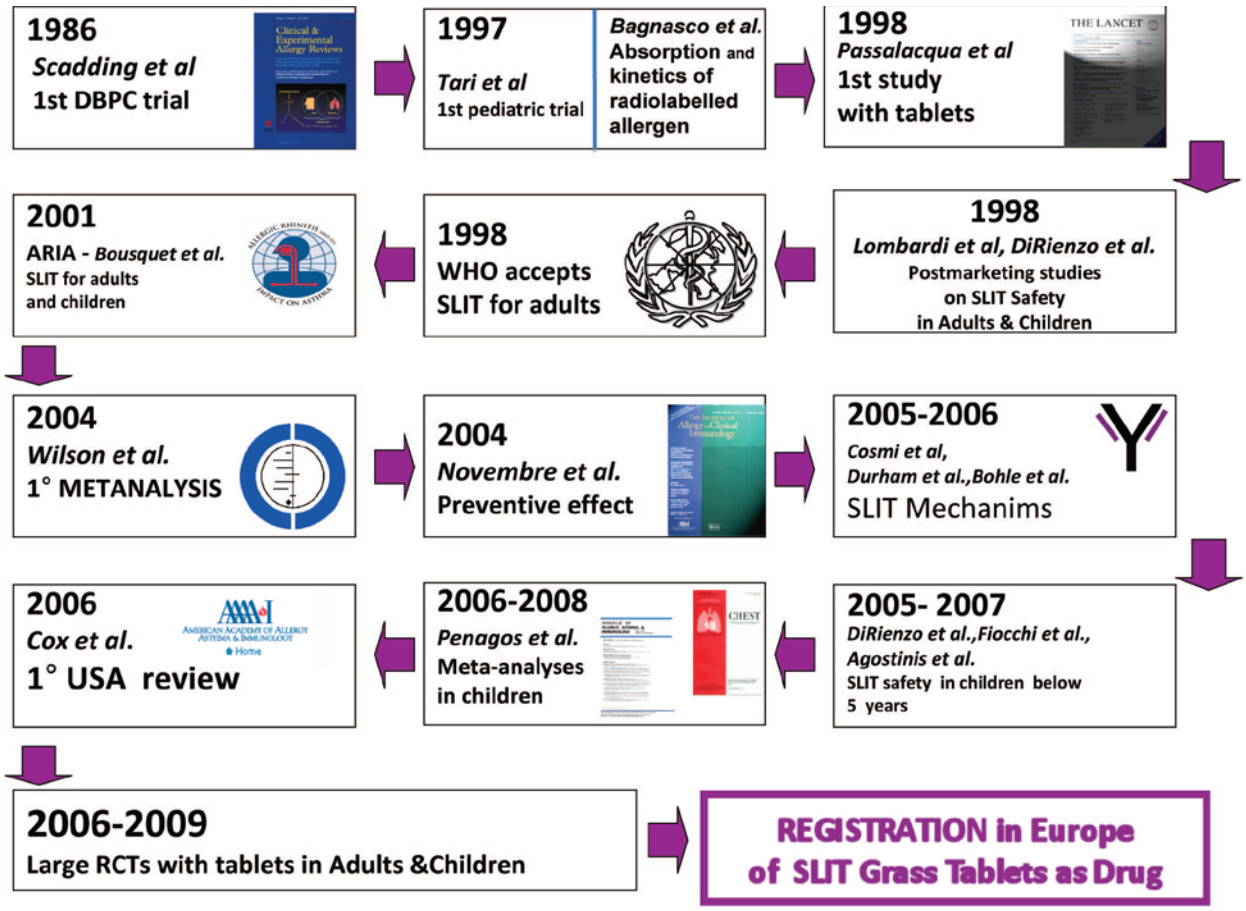

Рисунок 8 – История SLIT

Очень важен экономический аспект АСИТ, особенно пероральной/сублингвальной. Ее стоимость существенно меньше базовой фармакотерапии поллиноза, круглогодичного АР и аллергической БА, так как интенсивность (следовательно, и стоимость) АСИТ с годами уменьшается, а фармакотерапии – в лучшем случае остается неизменной. Этот вид базисного лечения относится к вторичной профилактике аллергии и астмы, направленной на снижение заболеваемости лиц, сенсибилизированных к тому или иному аллергену. SLIT вызывает клиническую и иммунологическую толерантность, обладает длительной эффективностью и может предотвратить прогрессирование аллергического заболевания, таким образом, улучшая качество жизни пациента.

Преимущества SLIT

- простота и безболезненность применения;
- меньший риск возникновения реакций гиперчувствительности, отсутствие тяжелых системных реакций;

- отсутствие риска переноса опасных для жизни инфекций, существующего при инъекционном введении препарата;
- хорошая переносимость больными лечебных доз препаратов;
- возможность достижения очень высоких курсовых доз аллергена;
- больше возможностей комбинирования с фармакотерапией;
- возможность самостоятельного применения аллергена в домашних условиях; меньшая потребность в контроле со стороны аллерголога;
- экономия времени пациента;
- высокая приверженность лечению;
- удобство для медицинского персонала и пациентов;
- большая эстетичность метода, меньше неприятных ощущений (уменьшается количество больных, отказывающихся от АСИТ, можно проводить многолетние курсы терапии, метод более приемлем для детей); Конечно же, метод АСИТ постоянно развивается, как в отношении лечебных форм аллергенов, так и технологий. Значительные исследования проводятся в направлении создания рекомбинантных форм аллергенов, добавления к аллергенам адъювантов, вакцинации ДНК, кодирующей аллерген, и многих других.

Таким образом, АСИТ является самым эффективным методом лечения аллергических заболеваний, протекающих по первому IgE-зависимому типу аллергических реакций. Сублингвальный (пероральный) путь введения аллерговакцины делает это лечение более доступным и безопасным.

Заключение

SLIT является высокоэффективным, безопасным и доступным лечением аллергических заболеваний, а значит, должна шире применяться в аллергологической практике.

Приложение 1. **РЕКОМЕНДАЦИИ БОЛЬНОМУ С АЛЛЕРГИЕЙ К КЛЕЩАМ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ**

(Цель – снизить концентрацию клещевых аллергенов в доме)

1. Основные мероприятия:
    - По возможности регулярно (раз в 1-2 недели) стирайте постельное белье при температуре 55-60 0С, чтобы уничтожить клещей (при стирке в холодной воде разрушается лишь 90% клещевых аллергенов, в то время как в процессе стирки при 55-60 0С гибнут сами клещи).
    - Стирайте подушки и одеяла в горячей (55-60 0С) воде; упаковывайте подушки и матрасы в специальные защитные чехлы.
    - Постоянно проветривайте жилое помещение, чтобы в нем не было сырости; поддерживайте влажность в квартире менее 50%.
2. Дополнительные мероприятия:
    - Используйте мощные пылесосы (по возможности с высоко эффективным сухим воздушным фильтром).
    - Проводите влажную уборку в квартире.
    - Замените ковровое покрытие на легко моющийся линолеум или деревянное покрытие.
    - Уберите ковры и не используйте шторы в спальне.
    - Замените покрытие мягкой мебели на кожаное или виниловое.
    - Вынесите из спальни мягкие игрушки; постирайте их при 55-60 0С или поместите на некоторое время в морозильную камеру, чтобы уничтожить клещей.
    - Не пускайте в спальню домашних животных.
    - Клещи домашней пыли лишены естественной защиты от солнечного света. Периодически выносите матрасы, ковры и

шторы на улицу и подвергайте их воздействию прямого солнечного света в течение по меньшей мере 3 часов, чтобы уничтожить клещей.

Приложение 2. **РЕКОМЕНДАЦИИ БОЛЬНОМУ ПОЛЛИНОЗОМ**

(Цель – создать механический барьер для пыльцевых аллергенов)

1. В сезон цветения не открывайте окна в квартире, особенно вечером, когда переносимая по воздуху пыльца циркулирует на небольшом расстоянии от земли.
2. Чтобы пыльца не попадала в глаза, надевайте обычные или солнцезащитные очки.
3. В сезон цветения надевайте маску, защищающую нос и рот, чтобы предупредить вдыхание пыльцы.
4. При аллергии на пыльцу не следует самостоятельно подстригать газоны.
5. Если это возможно, установите в машине фильтры, не пропускающие пыльцу.

Приложение 3. **Непереносимость пищевых продуктов и лекарственных растений при поллинозе**

Аллергия к пыльце	Пыльца, листья, стебли растения	Пищевые продукты	Лекарственные растения
Деревьев	Береза, ольха, лещина, яблоня и др.	Березовый сок, яблоки, груши, киви, черешня, сливы, персики, абрикосы, вишня, маслины, оливки, фундук, грецкие орехи, миндаль, морковь, зелень и специи (сельдерей, укроп, карри, анис. Тмин, лук), картофель, помидоры, огурцы.	Березовый лист, березовые почки, ольховые шишки, кора крушины и др.
Злаковых трав	Тимофеевка, овсяница, ежа, овес, пшеница, ячмень, рожь, кукуруза и др.	Пиво, квас, кукуруза, арахис, бобовые, крупяные каши и макаронные изделия; хлеб и хлебобулочные изделия или другие продукты из злаков или продукты, в состав которых входит их мука; клубника, земляника, цитрусовые, щавель.	Все злаковые травы
Сорных трав	Полынь, лебеда, амброзия, георгин, ромашка, одуванчик, хризантема, василек, подсолнечник и др.	Подсолнечное масло и халва, майонез, горчица, цикорий; напитки, приготовленные с использованием полыни (вермуты, бальзамы); бахчевые культуры; зелень и специи (сельдерей, укроп, тмин, петрушка, кари, перец, анис, мускатный орех, корица, имбирь и кориандр), морковь, чеснок, цитрусовые, бананы, свекла, шпинат, кабачок.	Полынь, ромашка, календула, мать-и-мачеха, девясил, череда, тысячелистник, пижма, подорожник и др.

Приложение 4. **Рекомендации больному с аллергией на шерсть домашних животных**

(Цель – снизить концентрацию аллергенов шерсти домашних животных в доме)

1. Если это возможно, подыщите для домашнего животного другое жилище и не приводите домой других животных.

2. Не пускайте домашних животных в спальни и по возможности содержите животного вне помещения.

3. С помощью пылесоса необходимо регулярно чистить ковры, матрасы и обивку мягкой мебели.

4. Переоденьтесь перед тем, как пойти в школу/на работу, если до этого Вы осуществляли уход за лошадью/кошкой/собакой.

Приложение 5. **Рекомендации больному с аллергией на плесневые грибы**

(Цель – воспрепятствовать росту плесневых грибов и предотвратить распространение спор по воздуху)

1. В помещении:

- Если относительная влажность воздуха в помещении превышает 50%, используйте осушители воздуха.
- Убедитесь, что используемые в помещении системы обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха функционируют на должном уровне.
- Для обработки ванных комнат и других мест скопления плесени рекомендуется применять 5% раствор аммиака.
- Замените ковры на полу твердым покрытием, а стены покрасьте, не наклеивая обои.
- Постарайтесь как можно быстрее устранять последствия ущерба, нанесенного водой.

2. Вне помещений:

- Не принимайте участия в садовых работах поздним летом и осенью, когда в перегнивающей листве скапливаются споры плесневых грибов.

Приложение 6. **Схема проведения SLIT**

1JSK, PNU	**День/дата**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
	Кол-во капель	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
10 JSK, PNU	**День/дата**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**
	Кол-во капель	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
100 JSK, PNU	**День/дата**	**21**	**22**	**23**	**24**	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**
	Кол-во капель	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
1000 JSK, PNU	**День/дата**	**31**	**32**	**33**	**34**	**35**	**36**	**37**	**38**	**39**	**40**
	Кол-во капель	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
10000 JSK, PNU	**День/дата**	**41**	**42**	**43**	**44**	**45**	**46**	**47**	**48**	**49**	**50**
	Кол-во капель	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
10000 JSK, PNU	**День/дата**	**53**	**56**	**59**	**62**	**65**	**68**	**71**	**74**	**77**	**80**
	Кол-во капель	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**

ЛИТЕРАТУРА

1. Akdis, M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy / M. Akdis, C.A. Akdis // J Allergy Clin Immunol. – Vol. 119, №4. – P. 780-789.

2. Allergic rhinitis and the common cold-high cost to society / J. Hellgren [et al.] // Allergy Eur. J. of Allergy and Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 65, №6. – P. 776–783.

3. Allogeneic apoptotic thymocyte-stimulated dendritic cells expand functional regulatory T cells / T.B. Costa [et al.] // Immunology. – 2011. – Vol. 133, № 1. – P. 123–132.

4. Are asymptomatic airway hyperresponsiveness and allergy risk factors for asthma? A longitudinal study / L. van den Nieuwenhof [et al.] // European Respiratory J. - 2008. - Vol. 32, №1. – P. 70–76.

5. Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein / W.G. Shreffler [et al.] // J. of Allergy and Clinical Immunology. – 2009. – Vol. 123, №1. – P. 43–52.

6. Busse, W.W. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation / W.W. Busse // Chest. – 2010. – Vol. 138, № 2. – P. 4–10.

7. Canonica, G.W. Minimal Persistent Inflammation in Allergic Rhinitis / G.W. Canonica // J. Of the World Allergy Organization. - 2006. - Vol. 18, №4. – P. 169–171.

8. Characterization of dendritic cells from oral human mucosa: a new Langergans cell type with high constitutive Fc RI expression / J.P. Allam [et al.] // J. Allergy Clin. Immunology. – 2003. – Vol. 112. – P. 141-148.

9. Dahl, R. Treating all the airways / R. Dahl // J. of Asthma and Allergy. – 2011. – Vol. 4. - P. 61–63.

10. Damera, G. Does airway smooth muscle express an inflammatory phenotype in asthma? / G. Damera, R. A. Panettieri // BJP British J. of Pharmacology. – 2011. – Vol. 163, № 1. - P. 68–80.

11. Double-blind, placebo-controlled evaluation of grass pollen specific immunotherapy with oral drops administered sublingually or supralingually / P. Panzner [et al.] // Respiratory Medicine. – 2011. – Vol. 66, № 2. – P. 214–221.

12. **12.** Efficacy and safety of sublingual immunotherapy / G. Passlacqua [et al.] // Ann. Allergy Asthma & Immunology. – 2004. – Vol. 93. – P. 3-12.

13. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in poly-sensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis / J. Kueher [et al.] // J. Allergy Clin. Immunology. – 2002. – Vol. 109. – P. 274-280.

14. Efficacy and Safety of Sublingual Immunotherapy with Grass Allergen Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis / R. Dahl [et al.] // J. of Allergy and Clinical Immunology - 2006. - Vol. 118, №2. – P. 434–440.

15. Elers, J. Management of asthmatic adolescents / J. Elers, V. Backer // Annals of Respiratory Medicine. – 2010. – Vol. 1, № 1. – P. 61–68.

16. Epidermal grouwth factor receptor signalling contributes to house dust mite-induced epithelial barrier dysfunction / I.H. Heijink [et al.] // European Respiratory J. - 2010. - Vol. 36, №5. – P. 1016–1026.

17. Evidence that IgE molecules mediate a spectrum of effects on mast cell survival and activation via aggregation of the Fc RI / J. Kitaura [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 12911-12916.

18. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E.D. Bateman [et al.] // European Respiratory J. - 2008. - Vol. 31, №1. – P. 143–178.

19. Grass pollen counts, air pollution levels and allergic rhinitis severity / I. Annesi-Maesano [et al.] // International Archives of Allergy and Immunology. – 2012. – Vol. 158, № 4. – P. 397–404.

20. Grass pollens immuno-therapy remains effective 3 years after discontinuation: a double-blind, placebo-controlled withdrawal study / S. Durham [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – Vol. 88. – P. 43-53.

Учебное издание

Маслова Людмила Вячеславовна

АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Л.В.Маслова

Подписано в печать 25. 04. 2013. Формат 60x84/16. Бумага потребительская.
Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 3,3,06. Уч.- изд. л. 2,18. Тираж 100 экз. Заказ 133.
Издатель и полиграфическое исполнение –
Белорусская медицинская академия последипломного образования.
ЛВ № 23 от 27.01.2004. 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.