

І.В. Корицька, к.м.н., доцент,

Д.О. Гацька

кафедра фтизіатрії з курсом клінічної імунології

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Специфічна імунотерапія як єдиний патогенетичний метод лікування алергічних захворювань

Чим більше вникаєш в суть специфічної імунотерапії, чим більше задумуєшся над проблемами, тим правдоподібніше звучить теза про те, що «мистецтву лікування ні в яких книгах не навчитись». Існує багато деталей, тонкощів, спірних питань. Успішно встановити істину можливо лише в тому випадку, коли увага лікарів буде прикута до цього достойного методу лікування.

Загально визнано, що основним патогенетичним методом лікування atopічних захворювань є алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) – метод, який полягає у введенні в організм пацієнта у дозах, що поступово збільшуються, екстрактів алергенів (АГ), до яких у хворого відмічається підвищена чутливість і які відповідають за клінічні прояви захворювання [3].

Історична довідка

АСІТ (синонім: алерговакцинація) розпочинає свою історію з початку ХХ ст., коли вперше були опубліковані обнадійливі результати, отримані в експериментальних роботах А.М. Безредка в інституті ім. Л. Пастера по виробленню протиалергічного імунітету. А.М. Безредка довів: якщо при анафілаксії вводити малі дози причинного АГ, гіперчутливість до нього знижується. Перший досвід практичного застосування АСІТ був описаний англійськими лікарями Нуном та Фріменом, які застосували цей метод лікування у хворих на поліноз, а дещо пізніше – німецькими вченими Кауффілдом та Гуго Камероном.

В 1918 р. американський лікар Роберт Кук вперше застосував АСІТ для лікування бронхіальної астми (БА). Оскільки метою даного виду лікування було зниження чутливості пацієнта до природної експозиції АГ, Р. Кук дав йому назву «специфічна гіпосенсибілізація». В 1935 р. Р. Кук виявив у сироватці хворих на поліноз (після дробного введення їм АГ

з лікувальною метою) новий вид антитіл – «захисні», або «блокуючі».

Під назвою «специфічна гіпосенсибілізація» цей метод лікування існував тривалий час. У 1931 р. G. Freeman запропонував скорочену схему специфічної гіпосенсибілізації, що полягала в зменшенні інтервалів між ін'єкціями АГ та в збільшенні доз АГ, що вводяться хворому, в чітко визначені часові інтервали [7]. Розпочинаючи з 1943 р., коли було встановлено, що «блокуючі» антитіла термостабільні, були визначені й інші їх властивості, які відрізняли ці антитіла від реагінів. З часом (з 1975 р.), по мірі накопичення відомостей про те, що в основі лікувальної дії цього методу лежать переважно імунологічні механізми, метод стали йменувати АСІТ [5]. Оскільки введенням АГ досягається переважно імунологічно-опосередкована підвищена стійкість до АГ, в цьому була розглянута схожість самої процедури з вакцинацією, а алергенних екстрактів – з вакцинами. Тому нині досить часто замість термінів «алергенні екстракти» чи «лікувальні АГ» почали використовувати термін «алергенні вакцини».

Важливою сходинкою на шляху підвищення якості АСІТ були роботи Н. Vgoun та співавт. (1960), які вперше ввели принципи подвійного сліпого методу в АСІТ, який дав змогу покращити об'єктивні дані про ефективність проведеної терапії, співставити результати спостережень з АСІТ, отриманих у різних клініках, різними спеціалістами [14]. Але найважливішою подією в розумінні методів АСІТ слугували роботи К. Ishizaka, S.G. Johanson (1968) по вивченню ІgЕ-антитіл та більш поглибленому аналізу механізмів алергічних реакцій негайного типу та АСІТ [19].

У колишньому СРСР впровадження цього методу лікування було тісно пов'язано з ім'ям академіка А.Д. Адо, який у 1967 р. організував першу в країні науково-дослідну алергологічну лабораторію АМН СРСР. А.Д. Адо

вважав, що одним з основних питань оптимізації лікування хворих на БА є своєчасне призначення АСИТ [1]. У педіатрії одним з лідерів впровадження АСИТ у клінічну практику була професор Т.С. Соколова та колеги, який вона очолювала в алергологічному відділенні Інституту педіатрії АМН СРСР. Ними вперше АСИТ була застосована у 1969 р. в хворій на БА дитини.

Період 70–90-х років характеризувався великою кількістю робіт з удосконалення лікувальних АГ. Велика увага приділялася стандартизації АГ. На різних континентах, у різних країнах існують свої принципи та методи стандартизації [18]. Алергенні екстракти, які випускаються вітчизняними виробниками, стандартизують за вмістом у препараті одиниць білкового азоту, а їх активність встановлюють за результатами шкірного тестування на чутливих до цього АГ хворих. Перелічені дії дали змогу знизити частоту системних побічних реакцій [34].

Модифікація АГ досягається різноманітними засобами:

- полімеризацією АГ;
- застосуванням різноманітних природних та синтетичних носіїв, АГ-IgG-умісних комплексів;
- використанням замість самих кодууючих їх плазмідної ДНК, IgE-зв'язувальних алергенних гаптенів, отриманих за допомогою біотехнологічних прийомів окремих молекул АГ та їх фрагментів [37].

З 90-х років минулого сторіччя здійснюється випуск комерційних полімеризованих АГ (алергоїдів), які мають знижену алергенну активність, але збережену – імуногенну. Завдяки цьому *алергоїди* можуть використовуватись в більш високих підтримувальних дозах, ніж водно-сольові екстракти [24]. Зокрема, в Інституті імунології МОЗ РФ протягом останніх років розробляють новий принцип модифікації АГ шляхом приєднання білкових, пептидних чи полісахаридних молекул до синтетичного електроліту-імунomodulatory [15]. Це дасть змогу отримати виражену імунну відповідь на антигенну частину комплексу.

Також в останні десятиріччя відмічається підвищена цікавість до місцевих (неінвазивних) методів алерговакцинації [16]. Ідея призначення АГ методом, інакшим від парентерального, не нова. Перше повідомлення про пероральний шлях введення АГ з'явилося ще в 1900 р., дещо пізніше були виконані перші клінічні дослідження неінвазивної АСИТ [2], були запропоновані інші шляхи введення АГ – місцевий бронхіальний та місцевий назальний. Але з часом назальна та бронхіальна імунотерапія отримали суперечливі результати й не знайшли широкого застосування.

Клінічне застосування сублінгвальної АСИТ (СЛІТ) було описано в 1969 р. Девідом Моррісом. В 60–70-ті роки вперше були здійснені спроби проведення пероральної гіпосенсибілізації харчовими АГ. Але ефективність такої АСИТ була невисокою, а сам метод – трудомістким, займав багато часу, і тому на той час не зарекомендував себе з позитивного боку. Перше повідомлення про лікування полінозу пероральним методом належить V. Curtis. У 1981 р. К. Shelly запропонував схему пероральної АСИТ для лікування полінозу: пацієнти приймали АГ, що містились в капсулах, 1–3 рази на добу протягом 6 тиж.

В нашій країні пероральний метод в лікуванні амброзійного полінозу з успіхом використовував Е.Л. Михайлов, який встановив, що алергенна

активність пилку амброзії не змінюється під впливом ферментів шлунково-кишкового тракту, а пероральний метод за ефективністю не поступається парентеральному [22].

У 1991 р. С.Н. Купріянов та співавт. запропонували використовувати орофарингеальну аплікацію АГ, що вводяться в ротову порожнину на цукрі-рафінаді.

У 2006 р. Комітет експертів ВООЗ опублікував документ, в якому була викладена позиція ВООЗ щодо АСИТ АГ [7]. АСИТ як метод лікування алергічних захворювань (АЗ) включена в програму Національного консенсусу по глобальній стратегії з БА, а також в проект Національної програми [16]. Сублінгвальний метод введення лікувальних АГ також включений в стандарти, що регламентують клінічну практику алергологів Європи. А прийнята в 2011 р. Декларація ЕААСІ ще раз підкреслила, що АСИТ є знаковою сферою в лікуванні АЗ, яка здатна потенційно впливати на перебіг АЗ [9].

Кращі традиції АСИТ збереглися й розвинулися і в Україні. Цьому сприяли певна спрямованість підготовки алергологів та розвиток виробництва АГ, спектр та якість яких відповідають високим стандартам, а пероральні АГ у вигляді драже не мають прямих аналогів у світі [21].

Таким чином, історичний аналіз впровадження АСИТ показує, що удосконалення методів АСИТ здійснювалось паралельно з появою нових даних про механізми алергічних реакцій. Розробка нових наукових напрямів забезпечить підвищення ефективності АСИТ, розширить її використання в комплексі протиалергічних лікувальних та профілактичних заходів.

Механізми АСИТ

Механізми лікувальної дії АСИТ вивчають з 1937 р. Провідною патогенетичною ланкою в механізмах розвитку клінічних проявів алергії є активація синтезу імунoglobulinів класу Е (IgE). При дослідженнях вмісту IgE в сироватці крові хворих, які отримували АСИТ, було продемонстровано, що їх рівень на початковому етапі лікування не завжди знижується, як очікувалось, а іноді й підвищується. [30]. У подальших дослідженнях було встановлено, що IgE-відповідь при алерговакцинації носить двофазовий характер: підвищення на початку проведення АСИТ та зниження при продовженні лікування. Відмічається супресія сезонного приросту IgE на тлі піку цвітіння у пацієнтів, які отримували АСИТ [16]. Але чіткого взаємозв'язку між клінічною ефективністю та рівнем циркулюючих IgE-антител на сьогодні не виявлено [5]. У низці випадків позитивна динаміка клінічних симптомів відмічалась і тоді, коли рівень сироваткового IgE залишався підвищеним у порівнянні з початковими показниками до лікування [18, 34].

У результаті зменшення зв'язування IgE з базофілами відбувається гальмування вивільнення медіаторів алергії [27]. Ця гіпотеза була підтверджена в роботі із застосування АСИТ протягом 6 міс АГ *Cladosporium herbarum*, в якій відмічено значне підвищення рівня IgE-антител у крові, в той час коли на базофілах їх кількість залишалась незмінною [8]. У пацієнтів, які отримували плацебо, в період сезонного загострення підвищення циркулюючих алерген-специфічних

антитіл супроводжувалося трикратним збільшенням їх кількості на поверхні ефекторних клітин. У низці досліджень відмічається невідповідність високого рівня циркулюючих IgE-антитіл на опасистих клітинах у легенях та шкірі [37]. Можливо, останній факт і пояснює зниження чутливості шкіри до причинних АГ під час проведення АСІТ, навіть при підвищеному рівні сироваткових IgE-антитіл. Механізми зниження афінитету IgE-антитіл у процесі алерговакцинації невідомі. Висловлюється думка про утворення лізоформ IgE-антитіл з різноманітними фізіологічними властивостями [24]. Обговорюється участь «блокуючих» і (чи) антиідіотипових антитіл у цих процесах [36].

Згідно з сучасною уявою, продукція IgE чи IgG при імунній відповіді визначається Т-лімфоцитами-хелперами, які в результаті розпізнавання антигену можуть диференціюватись з Th0 в Th1 чи Th2 [7]. Th1-опосередкований варіант імунної відповіді призводить до підвищеної чутливості сповільненого типу. Цитокіни Th1 сприяють диференціюванню Th0 в Th1 і пригнічують утворення Th2. При атопії спостерігається переважно диференціювання проліферуючих Th0-лімфоцитів в Th2, які беруть участь у підтримці продукції IgE-антитіл [11]. Th2, опасисті клітини, еозинофіли за допомогою цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13), мембранозв'язувальних молекул та IgE-антитіл, що секретируются В-лімфоцитами, створюють мережу взаємоспрямованих позитивних сигналів, які підтримують алергічне запалення [19].

Дія АСІТ охоплює власне імунологічну стадію й призводить до переключення імунної відповіді з Th2 на Th1 зі зміною профілю відповідних цитокінів [11].

Низка дослідників вказують на важливе значення в механізмі АСІТ секреторних IgA- та IgG-антитіл, яким також відводиться роль «блокуючих» антитіл, причому їх рівень особливо збільшується при застосуванні локальних методів алерговакцинації [16]. Але стійка кореляція між рівнем секреторних IgA- та IgG-антитіл і ступенем ефективності АСІТ не прослідковується.

Принципово значущою є дія АСІТ на ефекторні клітини, які беруть участь у формуванні хронічного алергічного запалення. Відмічається гальмування вивільнення медіаторів з опасистих клітин респіраторного тракту та базofilів при стимуляції їх причинно-значущими АГ чи неспецифічним провокаційним агентом [9]. Доведено пригнічення хемотаксичної активності по відношенню до еозинофілів та нейтрофілів у сироватці крові таких пацієнтів. У хворих з сенсibiliзацією до отрути комах, АГ пилку рослин і кліщів домашнього пилу після курсу алерговакцинації знижується вивільнення гістаміну та лейкотрієну С4 лейкоцитами периферійної крові в умовах їх специфічної стимуляції відповідними АГ *in vitro* [10]. Паралельно зі зниженням чутливості опасистих клітин та базofilів відбувається зниження їх кількості в «шокових» органах [13].

АСІТ здійснює вплив і на таку ефекторну клітину алергічного запалення, як еозинофіл [4]. Відмічається зниження кількості еозинофілів у «шокових» органах у хворих на алергічний риніт та БА при проведенні АСІТ, що підтверджується гістологічними дослідженнями біоптатів слизової оболонки носа, цитологічними дослідженнями назального та бронхіального

лаважу [13]. У низці досліджень доведено, що АСІТ АГ кліща домашнього пилу і пилку знижує адгезивні властивості еозинофілів [27].

Іншим важливим фактором є пригнічення накопичення медіаторів у тканинах, яке пов'язане з гальмуванням активності ефекторних клітин. Представлені результати досліджень, в яких у пацієнтів з пилковою БА при позитивному клінічному ефекті АСІТ відбувалось пригнічення сезонного підвищення вмісту еозинофільного катіонного протеїну (ЕКП) в бронхоальвеолярній рідині в порівнянні з контрольною групою, де було відмічено збільшення його рівня [12]. ЕКП є маркером вираженості алергічного запалення в «шоковому» органі й, завдяки пошкодjuвальній дії на епітелій бронхів, сприяє формуванню неспецифічної тканинної гіперреактивності [11]. Позитивні клінічні результати тривалої імунотерапії пилкової БА супроводжуються зниженням рівня ЕКП та показників неспецифічної реактивності бронхів у сезон цвітіння, в той час як у групі пацієнтів, що АСІТ не отримували, ці показники збільшувались. Аналогічні результати були отримані в ході експериментальних досліджень моделі БА у тварин [24].

Протягом останніх 10 років проводяться наукові дослідження АГ на молекулярному рівні з використанням молекулярного клонування, для того щоб створити та оцінити рекомбінантні АГ з діагностичною та лікувальною метою [17]. Автори вважають, що можливість створення рекомбінантних та синтетичних похідних АГ зі значно зниженою алергенною активністю може бути використана з лікувальною метою. Такі гіпоалергенні похідні дають змогу не лише лікувати пацієнтів відповідно до рівня індивідуальної сенсibiliзації, але й зможуть сприяти зниженню частоти побічних анафілактичних ефектів.

Дослідження останніх років впевнено свідчать, що антитіла можуть виконувати функцію ферментів і здатні каталізувати низку біохімічних перетворень, регулювати ступінь проникності мембран клітин крові й ендотелію судин, брати участь у процесах хемотаксису й регуляції фагоцитозу [14].

АСІТ діє практично на всі патогенетично значущі ланки алергічного процесу, пригнічує клітинні та медіаторні компоненти алергічного запалення, гальмує як ранню, так і пізню фази алергічної реакції [17]. Після проведення АСІТ знижується виділення гістаміну базофилами у відповідь на антигенну дію, гальмується хемотаксична активність по відношенню до еозинофілів та нейтрофілів. Це призводить до пригнічення накопичення в тканинах клітин запалення, зменшення вмісту ЕКП в секретах, внаслідок чого зменшується неспецифічна тканинна реактивність, гальмується пізня фаза алергічного запалення.

Достовірно доведено, що АСІТ пригнічує спричинену АГ проліферацію Т-лімфоцитів і одночасно підвищує кількість алерген-специфічних CD8-Т-лімфоцитів, які, можливо, мають деяку супресорну активність. Клітинна перебудова при АСІТ включає пригнічення викликаної АГ інфільтрації, підвищення вмісту клітин, які продукують IL-12, підвищує експресію HLA-DR (антиген-презентуючі клітини), рецепторів для IL-12 та появу Th1-клітин [18].

Останнім часом у модельних експериментах на сенсibilізованих мишах вдалося після додаткового системного чи локального введення етіологічно значущих АГ при вивченні співвідношення специфічних IgE/IgG-антитіл у крові показати перевагу IgE-відповіді, пов'язану зі значним підвищенням рівнів IL-4 та IL-5, тобто встановлена активація Th2-клітин. Експериментальні моделі використовують для пошуку нових патогенетичних підходів до імунотерапії алергічних станів. З цієї метою тваринам вводять розчинні молекули, наприклад рецептори до IL-4 чи моноклональні антитіла до IL-4, а також намагаються здійснити переключення імунної відповіді з Th2 на Th1 за допомогою введення гамма-інтерферону [24]. Результати модельних досліджень свідчать про те, що імунотерапія на рівні інгібіції експресії та дії патогенетично значущих цитокінів є важливим перспективним напрямом у лікуванні алергії, але ці підходи поки що не запроваджені в клінічну практику.

Важливу інформацію про механізми АСІТ дають результати досліджень активності клітин периферійної крові, які здійснюють в умовах *in vitro*. При інкубації мононуклеарів крові хворих на алергію до пилку лучних трав з фізіологічними концентраціями природніх АГ та їх хімічних похідних алергоїдів встановлено, що алергоїди спричиняють значно нижчі рівні продукції цитокінів Th2 (IL-4 та IL-5) у порівнянні з природніми АГ [14]. Відмічено дозозалежну дію антигенів: низькі дози АГ та алергоїдів зумовлюють розвиток імунної відповіді переважно Th2-типу, максимально високі дози, навпаки, сприяють активації експресії IL-12 та розвитку Th1-типу імунної відповіді з підвищеним синтезом гамма-інтерферону як у здорових осіб, так і в пацієнтів, сенсibilізованих до пилку лучних трав.

R.S. Norman та співавт. (1996) проводили (не дивлячись на сумніви щодо використання пептидів для лікування алергії у людини) оцінку імунотерапії за допомогою пептидів у пацієнтів з АЗ, викликаними АГ кішки та амброзії. Автори провели оцінку двох пептидів відносно великих розмірів – IRC-1 та IRC-2, які були синтезовані на основі головного АГ кішки Fed d1 [34]. Після 4 ін'єкцій пептидів у 3 різних дозах клінічна ефективність спостерігалась лише при введенні найвищих доз. У результаті проведеного лікування спостерігалось послаблення назальних та легеневих симптомів, хоча лікування спричинило розвиток значних побічних ефектів. Подальші дослідження цих авторів дали змогу виявити зменшення продукції IL-4, IRC-1, IRC-2 специфічними лініями Т-клітин після лікування [32]. Повідомлення про таке саме зниження продукції IL-4 було опубліковане Rene et al. [35].

В умовах *in vivo* також активно вивчають антиген-специфічні регуляторні механізми розвитку толерантності при проведенні АСІТ (наприклад, у хворих з алергією на бджолину отруту). При АСІТ у таких хворих в якості АГ, що вводяться, як правило, використовують фосфоліпази А2 бджолиної отрути. При успішній АСІТ приблизно через 2 міс після початку лікування у пацієнтів розвивається стан анергії Th2-клітин, що пов'язано зі змінами в TCR-сигнальному шляху, зниженням антиген-специфічної проліферативної активності Т-клітин, значним підвищенням синтезу IL-10.

На сьогодні існує велика кількість даних, отриманих шляхом визначення «блокуючої» активності сироватки крові хворих, які пройшли повторні курси АСІТ (біологічне тестування чи метод імунохімічного визначення протиалергічних IgG-антитіл), які підтверджують уявлення про те, що продукція IgG-антитіл є важливою складовою протиалергічної дії АСІТ. Встановлено, що під час алерговакцинації збільшується кількість IgG-антитіл, які належать до підкласів IgG₁ та IgG₄ [34]. Відмічено, що переважне підвищення IgG₄-антитіл розпочинається на 1–3-му місяцях лікування та досягає максимуму через 2–3 роки проведення АСІТ. Надалі рівень цих антитіл залишається стабільним чи знижується до початкового рівня протягом 6 років.

Вважають, що рання IgG-відповідь при АСІТ представлена IgG₁-антитілами, а пізня – IgG₄. На основі цих фактів була висловлена думка, що IgG₄-антитіла у високій концентрації можуть гальмувати синтез IgE-антитіл. Водночас низка досліджень не змогла виявити чітку кореляцію між рівнем специфічних IgG-антитіл, зниженням вмісту IgE та клінічною ефективністю [26]. У зв'язку з цим обговорюють антиідіотипові властивості IgG₄-антитіл, які виконують роль анти-IgE-автоантитіл. Однак припущення про їх суттєву роль у механізмах АСІТ не доведено і потребує подальшого вивчення.

Більш правомірним є припущення про високу здатність «блокуючих» антитіл конкурувати з IgE-антитілами при зв'язуванні з АГ і утворенні комплексу IgG₄–АГ–АГ, що перешкоджає IgE-залежній активації опасистих клітин. У багатьох дослідженнях доведено, що більш високі дози АГ, що вводяться, індукують підвищену продукцію IgG-антитіл, що супроводжується найбільш вираженим покращенням симптомів [63]. У зв'язку з цим приріст рівня IgG₄-антитіл розглядається як один з найбільш значущих імунологічних критеріїв ефективності АСІТ. Сукупність перерахованих механізмів визначає специфічний компонент алерговакцинації.

У 1911 р. Wells відкрив феномен пероральної імунологічної толерантності. Як вказує Г.М. Драннік, після перорального введення АГ формуються специфічні супресорні клітини, які пригнічують здатність виробляти антитіла класів IgG, IgM, IgE або формують клітинну імунну відповідь після введення відповідного АГ [18]. Після дозрівання В-лімфоцити залишають імунну, асоційовану з шлунком та кишківником, систему і через лімфатичні судини та грудну лімфатичну протоку потрапляють у селезінку, звідки розселяються у власну слизову пластинку оболонки різних органів: дихальних, травних, сечовидільних та ін. М. Якобісяк (2004) відмітив, що при проходженні АГ через шлунково-кишковий тракт може виникати загальна толерантність. На думку автора, вона полягає в супресії імунної відповіді, як клітинної, так і гуморальної. Автор наголошує, що у випадках використання малих доз АГ відповідають механізми супресії, в яких головну роль відіграють лімфоцити Th2, які продукують IL-4, IL-10.

Багато дослідників підтверджують існування «оральної толерантності» чи «орального допуску» [6]. На сьогодні не існує єдиної думки щодо механізму АСІТ при пероральному введенні АГ, хоча, як вказують R. Fadel,

С. Andre (2003), такі найбільш авторитетні в світі алергологічні організації, як WAO, EAACI, ARIA, визнали цей метод лікування. В основі успішного проведення перорального методу АСИТ лежать, по-перше, особливості імунної системи травного тракту. При такому шляху потрапляння АГ забезпечується кращий його контакт з імунокомпетентними клітинами, ніж при парентеральному методі. По-друге, певну роль відіграють механізми оральної толерантності, які сприяють відновленню «терпимості» макроорганізму до відповідних екзоалергенів.

Одним з механізмів АСИТ є зміна реактивності базифільних гранулоцитів, лаброцитів, що проявляється в зменшенні властивості вивільняти гістамін та інші медіатори негайної алергічної реакції при ефективній АСИТ [11, 27]. Передбачається, що від щільності специфічних рецепторів ІgЕ-антитіл на мембрані базифільного гранулоцита залежить специфічність гіпосенсибілізації, оскільки відмічена відповідність ступеню вивільнення гістаміну базифільними гранулоцитами в процесі проведення АСИТ рівню специфічних ІgЕ-антитіл: підвищення на початку і зниження в подальшому.

І.С. Гушин розглядає участь клітин, які продукують медіатори, в розвитку АСИТ під іншим кутом, вважаючи, що систематичне введення АГ, яке супроводжується вивільненням медіаторів, призводить у кінцевому рахунку до зниження чутливості тканинних рецепторних структур до медіаторів алергії [3].

Інші зміни в організмі при АСИТ, зокрема біохімічні, вивчені значно менше, хоча, згідно з небагаточисленими даними, і вони спостерігаються при ефективному варіанті цього виду терапії АЗ. Так, при проведенні АСИТ змінюється вміст у плазмі сумарних та блок-зв'язуючих ІІ-ОКС, підвищується концентрація АКТГ, збільшується вміст у крові катехоламінів [7]. Дослідження останніх років впевнено довели, що антитіла здатні виконувати функцію ферментів і каталізувати низку біохімічних перетворень, регулювати ступінь проникності мембран клітин крові, ендотелію судин, брати участь у процесах хемотаксису, регуляції фагоцитозу. Після успішно проведеної АСИТ зменшується протеолітична активність ІgG, що свідчить про можливість участі ІgG-абзимів у механізмах толерантності до АГ. На думку вчених, проблема вивчення ферментативних властивостей імуноглобулінів при АСИТ потребує подальшого вивчення.

Методи проведення АСИТ

Нині існують ін'єкційні та неін'єкційні методи проведення АСИТ. Проведення ін'єкційної АСИТ потребує частих повторних візитів до лікаря-алерголога, що в сучасному суспільстві можливо не для всіх пацієнтів. Крім того, сама по собі процедура некомфортна (особливо для дітей) та не завжди безпечна. Тому останнім часом підвищився інтерес до альтернативних, неінвазивних методів введення АГ. На сьогодні описані наступні **методи неінвазивної АСИТ**:

- **пероральний**, який передбачає одномоментне проковтування спеціально виготовленого АГ в краплях, капсулах чи таблетках;
- **сублінгвальний**, при якому АГ утримується в ротовій порожнині сублінгвально декілька хвилин, а потім проковтується (при застосуванні драже бажано

утримувати його в ротовій порожнині до повного розсмоктування);

- **інтраназальний**, при якому водна, гліцерінова чи порошкоподібна форма АГ вводиться в ніс за допомогою спеціального пристрою, назальної плівки чи піпетки;
- **ендобронхіальний**, при якому АГ у рідкій чи порошкоподібній формі доставляється в бронхи за допомогою спеціального інгалятора.

Ендоназальний та ендобронхіальний шляхи введення АГ не показали бажаної ефективності. Крім того, вони продемонстрували високий ризик розвитку реакцій з боку шоківих органів, в які безпосередньо вводиться АГ, хоча анафілактичні реакції зустрічались вкрай рідко. Можливо, тому ці методи не знайшли широкого застосування в клінічній практиці. Інтерес практикуючих алергологів та виробників АГ зосередився на СЛІТ.

За останні роки було проведено близько 60 подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень з оцінювання ефективності та безпеки СЛІТ при алергічному риніті, БА з сенсибілізацією як до пилок АГ, так і до АГ кліщів домашнього пилу. Причому, дози АГ, які пацієнти отримують під час СЛІТ, в 100 і більше разів перевищують сумарні дози при ін'єкційній АСИТ [14]. Результати всіх цих досліджень свідчать про високу клінічну ефективність та безпеку лікування цим методом у дорослих та у дітей.

Зручність у застосуванні, високий рівень безпеки робить сублінгвальний метод особливо актуальним у педіатричній практиці.

Особливо важливо, що високий рівень безпеки спостерігається і в дітей віком до 5 років. Дослідження показали відсутність розбіжностей профілю безпеки у віковій групі до 5 років при лікуванні різними видами АГ [87]. У пілотному дослідженні, яке було проведене в одній з клінік Мілану в 2005 р. і включало 65 дітей віком від 38 до 80 міс, було показано, що частота побічних реакцій у дітей молодших 5 років не перевищувала таку в групі старших дітей. При цьому ефективність АСИТ у ранньому віці значно вища.

На думку І.П. Кайдашева, Г.М. Дранніка (2007), сьогодні існує багато доказів на підтримку значної безпечності СЛІТ.

За більш ніж 20 років клінічного використання не було повідомлено про тяжкі або загрозові для життя наслідки використання СЛІТ. Побічна дія спостерігається у менш ніж 10% хворих та менше 1 на 1 000 доз.

При проведенні СЛІТ слід брати до уваги, що цей метод є свого роду методом самолікування без постійного контролю лікаря (на відміну від ін'єкційної АСИТ). Тому перед призначенням лікування необхідно спробувати оцінити соціальний статус сім'ї, оскільки ефективність лікування значною мірою залежить від розуміння та мотивації батьків.

На сьогодні в Україні існує можливість проводити СЛІТ власними, регіональними АГ (пилковими, побутовими), виготовленими за унікальною технологією, що не мають аналогів у світі. АГ для лікування випускають у вигляді драже з різним вмістом РНУ: 0,2; 2; 20; 200, 1000. АСИТ проводиться у 2 етапи: фаза ініціації (характеризується поступовим підвищенням дози та

Побічні реакції АСІТ

Побічні реакції	Клінічні прояви
Місцева (розвивається в перші 30 хв після введення АГ)	Слабка: свербіж, почервоніння, пухир, набряк менше 3–5 см у діаметрі в місці ін'єкції. Минають протягом декількох год, максимально – до 24–48 год (відстрочені реакції). Лікування не переривають, дози не змінюють. Сильна: більше 5 см в діаметрі. Доза АГ змінюється лише у випадку вираженого дискомфорту пацієнта. Можливе накладання льоду для зниження всмоктування АГ чи накладання джгута. Спостереження за пацієнтом протягом 60 хв
Системна (розвивається в перші 30 хв після ін'єкції, але можливо й пізніше)	Легка та помірна: головний біль, відчуття дискомфорту, обмежена кропив'янка, легкі прояви риніту, астми. При риніті, кропив'янці – призначення антигістамінних препаратів, при БА – бронхолітиків. Виражена: генералізована кропив'янка, набряк Квінке, тяжке загострення БА, анафілактичний шок. Потребує накладання джгута та негайного введення епінефрину/адреналіну. Подальша терапія як при анафілактичних реакціях. У всіх випадках системних реакцій необхідно зменшити дозу АГ. При виражених системних реакціях необхідно прийняти рішення про продовження/відміну АСІТ

концентрації АГ) та підтримувальна фаза (характеризується багаторазовим прийомом максимально переносимої дози). При проведенні СЛІТ можливий як цілорічний, так і сезонний варіанти лікування.

Безпечність АСІТ

Перш ніж розпочати проведення АСІТ, як перед лікарем, так і перед пацієнтом постає питання про ризик виникнення побічних реакцій у період введення лікувальних АГ.

Ризик виникнення *небажаних реакцій при проведенні АСІТ* можливий у період збільшення доз АГ та при введенні підтримувальних доз. Але зазвичай побічні ефекти спостерігають під час нарощування початкової дози АГ. Слід розрізняти безпечну місцеву реакцію та реакцію шоків органу (риніт, кон'юнктивіт, реакцію з боку бронхів), а також системні, які загрожують життю, стани (анафілактичний шок; див. таблицю).

За результатами власних досліджень, при проведенні підшкірної АСІТ (за 12 років спостережень) місцеві реакції у вигляді гіперемії, набряку в місці введення АГ спостерігали в 4,5% пацієнтів, системні реакції у вигляді кропив'янки, набряку Квінке, алергічного риніту – в 0,5%, частота анафілактичного шоку – 0% [37]. Що стосується застосування неінвазивної АСІТ, то за більш ніж 20-річний період її застосування в клінічній практиці було зареєстровано лише 6 випадків анафілаксії (без летальних наслідків), більшість з яких була пов'язана з використанням нестандартизованих АГ. В огляді, опублікованому в 2008 р., представлені 66 досліджень її безпеки [94]. В 49 дослідженнях, які надали інформацію про загальну кількість пацієнтів з побічними реакціями,

12% (529 з 4 378) пацієнтів повідомили про будь-які побічні прояви. Показано, що частота системних реакцій становить 0,056% (169 з 314 959) від загальної кількості отриманих доз.

Найбільш частим побічним ефектом неінвазивної АСІТ є свербіж ротової порожнини, який зазвичай проходить після перших доз. Пізніше можуть виникнути абдомінальні прояви, які частково є дозозалежними.

В Україні найбільш широкомасштабні клінічні дослідження з вивчення ефективності та безпеки пероральної АСІТ за допомогою драже охопили 1 194 пацієнти з респіраторними формами алергії (575 дітей та 619 дорослих). Згідно з отриманими результатами, під час застосування пероральної АСІТ в жодному випадку не було зареєстровано погіршення клінічного перебігу АЗ, побічні реакції зафіксовані лише в 0,75% випадків, що проявлялися загостренням хронічного гаймориту, болем у горлі та свербіжем ротової порожнини [17].

Враховуючи унікальність профілактичної дії АСІТ, яка забезпечує обмеження розширення спектру сенсibilізації та прогресування патологічного процесу, розпочинати її необхідно якомога раніше (на ранніх стадіях формування патологічного процесу). Обов'язковою умовою вибору тактики лікування залишається індивідуальний підхід до кожного хворого, який має включати клінічні особливості форми, ступеню тяжкості, а також психологічні та соціальні аспекти для даного хворого.

Список літератури – у редакції