

УДК 616.2-056.3-085.37-092

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Сивакова Л.В.^{1,2}, Сторожев Е.Р.¹, Ушакова Я.Е.¹, Гуляева И.Л.¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера», Пермь;

²ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Пермь, e-mail: sivakova.lv@yandex.ru

К аллергическим заболеваниям респираторного тракта, протекающим по реактивному типу, относятся в частности atopическая бронхиальная астма и аллергический ринит. К важным диагностическим методам, позволяющим выявить гиперчувствительность к определенным ингаляционным аллергенам и определить показания к проведению аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), относятся кожные аллергологические пробы. Снижение контроля регуляторными Т-клетками синтеза IgE - антител к различным аллергенам приводит к увеличению уровня антител этого класса. АСИТ приводит к переключению иммунного ответа с Th2 на Th1; в дальнейшем цитокины Т-хелперов 1 типа подавляют активность Т-хелперов 2 типа. При клеточном, Th1 – иммунном ответе, преобладает секреция интерферона ИФН γ , одним из эффектов которого является активация продукции иммуноглобулинов IgG плазматическими клетками. При переключении иммунного ответа с IgE на IgG последние выступают в роли блокирующих антител. Аллерген-специфические блокирующие антитела IgG блокируют контакт аллергена с антителами IgE, что в свою очередь блокирует реакции аллергического воспаления. В результате проведения АСИТ уменьшается выраженность клинических проявлений при контакте с аллергеном, что приводит к улучшению качества жизни пациентов. Таким образом, АСИТ является эффективным методом патогенетической терапии с долгосрочным эффектом аллергических Ig E-опосредованных заболеваний.

Ключевые слова: аллергические заболевания, аллерген-специфическая иммунотерапия, блокирующие антитела IgG, иммунный ответ Th2, патогенетическая терапия

PATHOPHYSIOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE USE OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN ALLERGIC DISEASES OF THE RESPIRATORY TRACT

Sivakova L.V.^{1,2}, Storozhev E.R.¹, Ushakova Ya.E.¹, Gulyaeva I.L.¹

¹Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm;

²Perm State National Research University, Perm, e-mail: sivakova.lv@yandex.ru

Reagin-mediated allergic diseases of the respiratory tract include, in particular, atopic bronchial asthma and allergic rhinitis. Skin allergological tests are the important diagnostic methods that can detect hypersensitivity to certain inhalable allergens and determine indications for allergen-specific immunotherapy (ASIT). The reduction of Treg control of the IgE antibody synthesis leads to increased IgE levels. ASIT contributes to the immune response switching from Th2 to Th1 type; subsequently, type 1 T-helpers' cytokines suppress the activity of type 2 T-helpers. The secretion of interferon IFN γ , the cytokine that activates IgG production by plasma cells, is greatly increased during the Th1-mediated immune response. When the immune response switches from IgE to IgG secretion, the latter act as the blocking antibodies. IgG are allergen-specific blocking antibodies that block the allergen contact with IgE antibodies, thus inhibiting allergic inflammation. ASIT results in a decrease in the severity of clinical manifestations following the contact with an allergen, improving patients' quality of life. Thus, ASIT is an effective therapeutic method of allergic IgE-mediated diseases with a long-term positive effect.

Keywords: allergic diseases, allergen-specific immunotherapy, IgG blocking antibodies, Th2 immune response, pathogenetic therapy

В настоящее время аллергические заболевания широко распространены и не имеют тенденции к снижению. Согласно классификации P.G.H. Gell и P.R.A. Coombs, выделяют 4 основных типа аллергических реакций – реактивный, цитотоксический, иммунокомплексный и клеточно-опосредованный, каждая из которых включает иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую стадии. В ходе реакций первых трех типов вырабатываются аллергенспецифические антитела, а при четвер-

том типе – сенсibilизированные лимфоциты. Наиболее распространенным является IgE-опосредованный реактивный тип аллергических реакций.

В частности, по реактивному типу протекают аллергические заболевания респираторного тракта. Наиболее значимыми аллергенами при этой патологии являются аллергены ингаляционные – пыльца растений, пыль бытовая и производственная, промышленные аллергены, эпидермальные аллергены (шерсть животных). Так, гипер-

чувствительность к ингаляционным аллергенам наблюдается при аллергическом рините (аллергическое заболевание слизистой оболочки носа) и атопической бронхиальной астме (заболевание, связанное с хроническим воспалением слизистой оболочки дыхательных путей, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов).

Цель исследования – рассмотреть основные механизмы аллерген-специфической иммунотерапии, проводимой при аллергических заболеваниях респираторного тракта, протекающих по реактивному типу.

Материалы и методы исследования

Материалы и методы исследования: по данной теме проанализированы научные литературные источники, в том числе из баз данных Scopus, Web of Science, PubMed.

Результаты исследования и их обсуждение

Аллергические реакции реактивного типа относятся к Th2-зависимым, которые сопровождаются взаимодействием антигенпрезентирующих клеток (АПК), Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа и В-лимфоцитов. Итогом взаимодействия этих клеток является образование плазматических клеток, синтезирующих IgE и IgG4.

В иммунологическую фазу аллерген взаимодействует с АПК, чаще дендритной клеткой, или в роли АПК могут выступать макрофаги. Дендритные клетки осуществляют эндоцитоз, процессинг и презентацию аллергена в составе молекулы главного комплекса гистосовместимости МНС-II Т-лимфоцитам-хелперам 2 типа, которые, выделяя интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-5), стимулируют В-лимфоциты к дифференцировке в плазматические клетки и В-клетки памяти. Плазматические клетки синтезируют иммуноглобулины IgE и IgG4. Значимыми в плане развития аллергической реакции являются именно IgE, которые фиксируются на клетках, имеющих к ним рецепторы, - на тучных клетках и базофилах. Именно рецепторы для IgE тучных клеток и базофилов обладают высокой связывающей способностью.

При повторном поступлении аллерген взаимодействует с IgE, фиксированными на тучных клетках и базофилах. Следствием этого является открытие кальциевых каналов, в результате чего ионы кальция стимулируют эндомембранную проэстеразу, трансформируемую в эстеразу; эстераза посредством фосфолипазы D способствует гидролизу мембранных фосфолипидов, обеспечивающих истончение и разрыхление мембраны, что облегчает

экзоцитоз гранул [1, с. 13]. Итак, образование иммунных комплексов на тучных клетках и базофилах приводит к активации и дегрануляции этих клеток и тем самым к реализации патохимической фазы аллергической реакции, итогом которой является выброс медиаторов как накопленных, так и вновь образующихся.

При дегрануляции тучных клеток высвобождаются следующие важнейшие медиаторы: гистамин, гепарин, факторы хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов. Среди эффектов гистамина (гистамин относится к медиаторам, вызывающим быстрые реакции после поступления аллергена) можно выделить повышение проницаемости сосудистой стенки, сокращение гладкой мускулатуры, увеличение секреции слизи. К медиаторам, вызывающим позднюю фазу аллергической реакции, относятся в частности лейкотриены, тромбоксаны и простагландины. Среди медиаторов поздней фазы особенно важную роль играют лейкотриены, к наиболее значимым эффектам которых при аллергических заболеваниях респираторного тракта относятся сокращение гладкой мускулатуры и увеличение продукции мокроты, что приводит к выраженному бронхоконстрикторному действию и развитию бронхоспазма.

Благодаря факторам хемотаксиса нейтрофилы и эозинофилы скапливаются вокруг тучных клеток и базофилов – клеток-мишеней первого порядка, также выделяя различные медиаторы и тем самым поддерживая аллергическое воспаление. Известно, что эозинофилы могут вызывать повреждение респираторного эпителия. Таким образом, эффекты медиаторов обуславливают третью патофизиологическую стадию аллергической реакции.

Аллергические реакции реактивного типа сопровождаются несостоятельностью барьерных функций как генетически обусловленной, так и сформированной под влиянием факторов окружающей среды. Нарушение барьерных функций может быть вызвано в частности дефицитом секреторного IgA или нарушением защитной функции макрофагов и гранулоцитов.

Одним из методов лечения заболеваний, протекающих по реактивному типу аллергических реакций, является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), основным показанием к которой считается доказанная IgE-зависимая природа заболевания. Перед проведением лечения пациенты проходят тщательное обследование, которое начинается всегда со сбора аллергологического анамнеза. К важным диагностическим методам аллергологическо-

го обследования относятся кожные тесты. Кожные аллергологические пробы, проводимые только во время стойкой ремиссии аллергического заболевания, позволяют выявлять гиперчувствительность к различным аллергенам. При введении аллергена в кожу развивается острая аллергическая реакция.

В ряде случаев перед проведением АСИТ проводятся провокационные тесты. Обычно они требуются, когда результаты кожных аллергологических проб не соотносятся с данными аллергоанамнеза пациента, а также при сомнительных результатах кожных тестов. Провокационные тесты не проводятся в период обострения аллергического заболевания, при его тяжелом течении и при очень высокой чувствительности к аллергену. Суть этих тестов заключается в том, что аллерген наносит непосредственно на слизистую оболочку органа-мишени, тем самым воспроизводятся симптомы аллергического заболевания. Так, для диагностики аллергического ринита используется назальный провокационный тест. В диагностике бронхиальной астмы могут применяться ингаляционные провокационные тесты.

Также перед проведением АСИТ определяется уровень общего и специфического IgE в сыворотке крови. Для количественной оценки специфических IgE-антител применяется радиоаллергосорбентный тест (РАСТ). Метод основан на способности специфических IgE-антител связываться с аллергеном, находящимся на нерастворимом сорбенте-носителе. Для количественной оценки уровня общего IgE в сыворотке крови применяется метод ИФА.

В диагностике atopических заболеваний также может быть использовано определение в сыворотке крови растворимого низкоаффинного рецептора для IgE (sCD23), который повышает и поддерживает синтез IgE [2, с. 45]. Также большое значение имеет определение Th-1- и Th-2-зависимых цитокинов в клеточном супернатанте методом ИФА. Для активированных Th-1 характерна продукция интерферона- γ ; для активированных Th-2-ИЛ-4, ИЛ-5.

АСИТ относится к методам патогенетической терапии и проводится при аллергических заболеваниях с IgE-опосредованным механизмом развития, в том числе при atopической бронхиальной астме и аллергическом рините. Данный вид терапии предполагает последовательное введение постепенно возрастающих доз аллергена, к которому в ходе обследования определена гиперчувствительность и который играет определяющую роль в развитии клинических симптомов. Проведение АСИТ воз-

можно только в том случае, если аллерген, вызывающий аллергические реакции реактинового типа точно установлен.

Ведение аллергена возможно инъекционными и неинъекционными методами. Среди инъекционных методов наиболее распространено подкожное введение аллергена. Этот метод используется в частности для контроля симптомов бронхиальной астмы. При подкожной АСИТ используются водно-солевые экстракты аллергенов пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав, домашней пыли. Среди неинъекционных распространенным является сублингвальный метод, особенно эффективный при аллергии к пыльце трав. Побочные эффекты терапии в виде местных или системных проявлений возможны при любом из этих методов введения. К противопоказаниям АСИТ относятся неконтролируемая бронхиальная астма, тяжелые иммунопатологические состояния, аутоиммунные заболевания в активной форме, злокачественные новообразования и ряд других.

Предполагается, что клиническая эффективность АСИТ обусловлена развитием Т-клеточной толерантности к причинно-значимому аллергену в процессе лечения [3, с. 12].

Поскольку пусковым фактором в развитии заболеваний, протекающих по реактивному типу, является снижение специфического супрессорного эффекта Т-лимфоцитов, которые контролируют синтез IgE - антител к различным аллергенам, в результате чего уровень этого класса антител существенно возрастает, целью АСИТ является снижение уровня IgE – антител.

Вомногомразвитие IgE-опосредованных аллергических заболеваний обусловлено снижением контроля регуляторными Т-клетками [4, с. 32]. Регуляторные клетки Treg по существу являются супрессорами и могут подавлять активацию и пролиферацию иммунокомпетентных клеток, в том числе CD4+ и CD8+Т-клетки [5, с. 615].

АСИТ приводит к переключению иммунного ответа с Th2 на Th1 и тормозит как раннюю, так и позднюю фазу аллергического ответа [6, с. 15]. Как известно, цитокины Т-хелперов 1 типа подавляют активность Т-хелперов 2 типа. Активированные макрофаги, высвобождая ИЛ-12, способны тормозить синтез IgE за счет угнетения продукции ИЛ-4 [1, с.12]. Регуляторные Т-клетки Treg секретируют ИЛ-35, тем самым способствуя продукции IL-10 CD19 + В-клетками [7, с. 3053]. Под влиянием АСИТ наблюдается усиление экспрессии рецепторов для ИЛ-2, что способствует уменьшению дисбаланса Th1/Th2-лимфоцитов [4, с.32].

При клеточном, Th1 – иммунном ответе, преобладает секреция интерферона ИФН γ , который участвует в ингибировании Th2 клеточной популяции [8, с.77]. К биологическим эффектам ИФН γ помимо активации презентации антигена молекулами главного комплекса гистосовместимости МНС-I и МНС-II, активации внутриклеточных противовирусных механизмов, активации микробицидных механизмов клетки, активации адгезивных свойств лейкоцитов относится также активация продукции иммуноглобулинов IgG плазматическими клетками [9, с. 14].

Таким образом, переключение иммунного ответа с Th2 на Th1, увеличение продукции интерферона гамма и ИЛ-10 Т-клетками при проведении АСИТ способствует увеличению продукции аллергенспецифических IgG4-антител в сыворотке крови и, наоборот, к снижению продукции IgE-антител. А это приводит к тому, что уменьшается высвобождение медиаторов тучными клетками и базофилами и, следовательно, к уменьшению клинических проявлений. При переключении иммунного ответа с IgE на IgG последние выступают в роли блокирующих антител. Аллерген-специфические блокирующие антитела IgG связывают аллерген и блокируют его контакт с антителами IgE. А это в свою очередь блокирует реакции аллергического воспаления.

Положительный эффект АСИТ заключается в уменьшении либо прекращении клинических проявлений при контакте с аллергеном, что приводит к снижению объема лекарственной терапии и улучшению качества жизни пациентов. Характерно, что в отличие от фармакотерапии при проведении АСИТ достигается пролонгированный эффект, продолжающийся и после завершения курса терапии [4, с. 34]. Важным аспектом является также своевременность назначения данного вида лечения, более высокий эффект достигается при использовании на ранних стадиях заболевания. Помимо лечебного эффекта, АСИТ оказывает и профилактическое действие. Длительный и долговременный эффект позволяет считать АСИТ терапией, способной остановить дальнейшее развитие аллергии и прогрессирование заболевания [4, с. 35].

Выводы

АСИТ является эффективным методом патогенетической терапии с долгосрочным эффектом аллергических IgE-опосредованных заболеваний. Механизмы АСИТ направлены на переключение иммунного ответа с Th2 на Th1, что сопровождается усилением секреции ИФН γ , одним из эффектов которого является активация продукции иммуноглобулинов IgG плазматическими клетками. В снижении аллергического воспаления также велика роль регуляторных клеток Treg, которые секретируют ИЛ-35 и тем самым способствуют продукции ИЛ-10. Таким образом, благодаря АСИТ достигается переключение иммунного ответа с IgE на IgG, которые выполняют роль блокирующих антител.

Список литературы

1. Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Мельников Л.В. Аллергические заболевания: учеб. пособие. Пенза: Изд-во ПГУ, 2015. 88 с.
2. Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Принципы диагностики аллергических заболеваний: учебное пособие для врачей. М.: РМАПО, 2012. 50 с.
3. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Аллерген-специфическая иммунотерапия: история, методы и новые возможности // Медицинский совет. 2013. № 3-2. С. 10-19.
4. Терехова Е.П. Профилактическая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 6. С. 30-37.
5. Олейник Е.К., Чуров А.В., Олейник В.М. Иммунологическая память: роль регуляторных клеток Treg // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20. № 5. С.613-621. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-5-613-620.
6. Зыблева С.В., Денисенко Е.Л. Аллерген-специфическая иммунотерапия: практические аспекты и современные подходы к аллерговакцинации: практическое пособие для врачей. Гомель: ГУ РНПЦ РМиЭЧ, 2020. 35 с.
7. Breiteneder H., Peng Y.Q., Akdis C.A., Agache I., Diamant Z., Eiwegger T., Fokkens W.J., Traidl-Hoffmann C., Nadeau K., O'Hehir R.E., O'Mahony L., Pfaar O., Torres M.J., Wang D-Y., Zhang L. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma // Allergy. 2020. Vol. 75. № 12. P. 3039-3068. DOI: 10.1111/all.14582.
8. Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделькин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л. Экспериментальные модели в патологии: учебник. Пермь: Перм. гос. ун-т, 2011. 267 с.
9. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейер М., Лобзин Ю.В. Интерферон- γ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7. № 4. С. 10-22.