

ВЗАИМОСВЯЗЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. МЕСТО СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

Л. И. РОМАНЮК

Кафедра клинической иммунологии и аллергологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П. Л. Шупика

Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы является предметом широкого обсуждения и исследования, о чем свидетельствуют многочисленные публикации в отечественной и зарубежной печати. Концепция "одни дыхательные пути — одно заболевание" продолжает более глубоко изучаться и дополняться новыми данными.

В ARIA 2008 оценивается риск развития астмы у пациентов с АР и подчеркивается важность комбинированной терапии верхних и нижних дыхательных путей.

Взаимосвязь АР и БА подтверждается многими факторами.

- эпидемиология — показывает четкую связь;
- анатомия — респираторный эпителий большей частью одинаковый, от полости носа и до бронхиол;
- физиология — нос и бронхи имеют одинаковую адренергическую и вагусную иннервацию;
- иммунопатология — мастоциты, Т-лимфоциты и эозинофилы инфильтрируют и верхние, и нижние дыхательные пути;
- патофизиология — ограничение воздушного потока является главным функциональным следствием и АР, и астмы.

Генетика

Генетика астмы и аллергии основывается на оценке сложных схем гаплотипических комбинаций полиморфных генов, относящихся к одинаковым молекулярным путям.

Общий риск развития атопии зависит от суммы генетических факторов риска (полиморфизм IL-13 и других компонентов IL-4/IL-13 ответного пути, включая полиморфизмы IL-4 и α цепочки рецептора IL-4, а также транскрипционного фактора передачи сигнала и активатора транскрипции β).

Вариации в разных группах генов могут влиять на развитие атопической сенсibilизации, в то же время другие генетические изменения могут влиять на развитие астмы и аллергического ринита.

Развитие астмы может быть определено, как изменение в фенотипе человека в континууме, начиная от неастматического до астматического и последовательного развития тяжелого хронического заболевания. На разных этапах развития астмы играют роль различные группы генов (8).

Основные гены, связанные с фенотипами астмы: **IL-13.** Ген IL-13, расположенный в геномном районе 5q3, связан с астмой, общим сывороточным IgE, гиперреактивностью ДП и другими фенотипами астмы.

ADRB2. Ген β 2-адренергического рецептора отвечает за степень тяжести астмы и может влиять на легочную функцию и обуславливать индивидуальный ответ на β 2 агонисты.

ADAM33. Этот ген связан с астмой и гиперреактивностью ДП и отвечает за ремоделирование ДП у астматиков

Мутации, связанные с потерей функции, в гене филлагрина ведут к снижению барьерной функции и являются фактором риска атопического дерматита, аллергического ринита и астмы, отражая возрастную последовательную сенсibilизацию кожи, носа, легкого.

За аллергический ринит отвечает нуклеотидный полиморфизм гена IL-13 на хромосоме 5q31. Пациенты с БА и с АР отличаются некоторыми гаплотипами HLA-DR.

Эпидемиология

Ринит поражает от 10 до 25% населения. Астмой страдают от 5 до 9%, в некоторых странах 10–18% населения. В детской популяции этот процент повышается до 5–10%, во взрослой — колеблется в пределах 6–8%. Сочетание БА с АР отмечается у 87% больных. Ринит предшествует астме у 64% больных. У 78% взрослых пациентов с БА отмечаются назальные симптомы, 38% пациентов с АР болеют БА.

Установлены следующие факты, указывающие на взаимосвязь этих заболеваний (5).

— В период обострения АР у больных отмечается также снижение показателей проходимости бронхов.

— Повышено содержание аллерген-специфического IgE в назальном смыве у больных БА, у которых нет клинических признаков АР.

— Введение причинно-значимого аллергена и медиаторных веществ в полость носа вызывает нарушение бронхиальной проходимости у больных страдающих БА и, наоборот, бронхиальные аллергены оказывают влияние на назальное воспаление.

— У больных, длительно страдающих патологией носа и околоносовых пазух, нередко впоследствии развивается БА.

Назальная и бронхиальная гиперреактивность

Изучение назальной и бронхиальной реактивности приводит к более глубокому пониманию взаимосвязи верхних и нижних ДП.

Показано, что у больных АР без клинически выраженных приступов астмы наблюдается повышенная реактивность бронхов, как специфическая, выявляемая провокационными ингаляционными тестами с аллергеном, так и неспецифическая — по результатам ингаляционных тестов с холинолитиками (карбахолин, ацетилхолин) или охлажденным воздухом. У значительной части больных АР обнаруживается также увеличение концентрации пероксидазы водорода в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Неспецифическая реактивность и концентрация пероксидазы водорода являются маркерами воспаления нижних ДП. Содержание H_2O_2 в КВВ коррелирует с числом эозинофилов в индуцированной мокроте и количеством «воспалительных» клеток в слизистой оболочке бронхов

Таким образом, высокая концентрация H_2O_2 и положительные тесты с медиаторными веществами могут отражать наличие бессимптомного воспаления нижних ДП у значительной части больных с АР, не имеющих клинических проявлений БА. Подтверждением этому служит также обнаруженная у этих пациентов эозинофилия индуцированной мокроты. Известно, что при АР наблюдается аспирация медиаторов IgE-зависимой аллергической реакции, а также поступление их в легкие с кровью. Многие из этих веществ (гистамин, лейкотриены, интерлейкины — IL-3, IL-5, грамулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и др.) обладают свойствами хемоаттрактантов и способствуют накоплению в бронхах клеток, участвующих в развитии воспалительной реакции (эозинофилов, тучных клеток, базофилов, лимфоцитов и др.) Имеет значение нарушение носового дыхания, что сопровождается усилением влияния аллергенов, поллютантов и холодного воздуха на нижние ДП (2, 4).

Предполагаемый механизм, посредством которого АР может провоцировать обострение БА, действует по следующей схеме: межклеточные молекулы адгезии ICAM-1 усиленно экспрессируются назальным эпителием как при рините, так и при астме, инфекционные агенты усиливают экспрессию ICAM-1, которые, в частности, являются рецепторами для риновирусов (6).

Кроме того, можно предположить, что существует так называемый воспалительный рефлекс: клетки, презентующие антиген, стимулируются и попадают в регионарные лимфатические узлы, контактируя с Т- и В-клетками, которые после этого мигрируют как в нижние, так и в верхние ДП.

Лечение АР и БА

По результатам исследований адекватное лечение АР значительно облегчает течение БА. Профилактика и лечение АР на ранних стадиях могут предотвратить возникновение астмы.

Общими принципами лечения АР и БА являются:

1. По возможности полная или частичная элиминация аллергена.
2. Рациональная медикаментозная терапия (направленная на предотвращение возникновения и развития заболевания).

3. Аллергенспецифическая иммунотерапия.

4. Образовательные программы.

Аллергенспецифическая иммунотерапия

АСИТ — единственный метод лечения, способный остановить формирование более тяжелых форм заболевания на фоне снижения потребления антиаллергических фармакологических препаратов, сохранить эффект ремиссии в течение длительного времени после прекращения лечения, а также предотвратить расширение спектра аллергенов, к которым может развиваться сенсibilизация.

Механизмы СИТ (1)

В процессе проведения СИТ:

- уменьшается синтез общих и специфических IgE-антител, увеличивается синтез блокирующих IgG-антител;
- при проведении СЛИТ, помимо повышения IgG, повышается уровень аллерген-специфического IgA;
- происходит смещение профиля лимфоидных клеток от Th2 в сторону Th1 клеток;
- увеличивается продукция Treg клеток, обеспечивающих Т-клеточную толерантность. Секрета индуцируемыми Treg1 клетками IL-10 и фактора роста опухоли-β приводит к увеличению, соответственно, синтеза IgG4 антител и к увеличению продукции IgA;
- тормозится высвобождение медиаторов аллергии из базофилов и тучных клеток при их стимуляции; изменяется экспрессия хемокиновых рецепторов Т-лимфоцитов периферической крови, что приводит к снижению миграции аллерген-специфических Т-лимфоцитов в органы-мишени.

Методики СИТ:

- инъекционная;
- пероральная;
- сублингвальная;
- назальная;
- ингаляционная;
- комбинированный метод.

В последнее десятилетие все более часто находят применение местные (безинъекционные) методы иммунотерапии.

Иммунизация через кишечник и дыхательные пути является физиологическим способом приобретения специфической устойчивости к аллергенам. Слизистые оболочки более приспособлены для введения аллергена, чем подкожная клетчатка, так как лимфоидная ткань дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта является первым барьером на пути микробного и аллергенного материала.

Изучение функции системы иммунитета слизистых оболочек при БА выявило наличие воспалительной реакции слизистых бронхов, слюнных желез, желудочно-кишечного тракта. Наблюдалась инфильтрация их лимфоцитами, активация тучных и эндотелиальных клеток, увеличение количества эозинофилов и усиление на них экспрессии молекул ICAM-1, усиление синтеза цитокинов — IL-3, IL-5, КСФ гранулоцитов и макрофагов. Повышение проницаемости тканей дыха-

тельных путей при аллергическом рините и БА связано с нарушением местного иммунитета. При респираторной аллергии в лимфоидных образованиях дыхательных путей резко снижается количество клеток синтезирующих IgA и IgG, повышается уровень IgE в секретах слизистых оболочек и в сыворотке крови. Таким образом, очевидно участие системы иммунитета слизистых в астматических аллергических реакциях (3).

Благодаря уникальной способности иммуноцитов к миграции и рециркуляции все составные части системы иммунитета функционируют как единое целое, что делает целесообразным использование мукозальной СИТ (назальной, ингаляционной, сублингвальной, пероральной) для достижения иммунологической толерантности. Введение аллергена в полость рта, носа, бронхов, кишечника вызывает выраженный и продолжительный иммунный ответ, максимально стимулирует местный иммунитет шокового органа и, в то же время, при всасывании оказывает воздействие на других территориях слизистой и в лимфоидной ткани, не связанной непосредственно со слизистой. IgA является доминирующим иммуноглобулином в организме человека, а не IgG, как это принято считать на основании определения иммуноглобулинов в сыворотке крови, так как количество IgA, синтезируемое и переносимое в просвет кишечника, во много раз больше, чем количество IgG.

В рамках данной работы нам представляется полезным представить результаты нашего сравнительного исследования лечения больных поллинозом с проявлениями БА различными методами СИТ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы исследовали динамику иммунологических и клинических изменений у пациентов с поллинозом и проявлениями бронхиальной реактивности под воздействием разных методов лечения СИТ. Обосновать наибольшую эффективность лечения комбинируемой СИТ+СЛИТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было изучено 120 больных поллинозом в течение 1 года. Пациенты имели сенсibilизацию к сорным травам (лебеда, полынь, подсолнечник, амброзия). В 27% больных поллинозом прослеживались симптомы БА. 45% больных имели проявления перекрестной пищевой реактивности. Среди обследованных было 75 женщин и 45 мужчин в возрасте от 18 до 55 лет.

Пациенты были распределены на три группы: 1 группа (40 пациентов) лечилась классическим подкожным методом иммунотерапии (СИТ) аллергенами пыльцы трав; группа 2 (40 пациентов) — лечилась инъекционной СИТ в комплексе с сублингвальной иммунотерапией (СИТ+СЛИТ) аллергенами пыльцы трав; 3 группа (40 пациентов) лечилась только СЛИТ аллергенами пыльцы трав. Контрольную группу составили 40 здоровых доноров крови. Было использованный один и тот же микст аллергенов инъекционно и сублингвально (лебеда, полынь, подсол-

нечник, амброзия). Общая аллергенная доза СИТ составляла 320 мкг белка. Общая аллергенная доза СЛИТ, включая поддерживающую дозу, составляла 1320-1440 мкг белка. Пациентам до сих пор не проводилась СИТ или СЛИТ.

Больные обследовались трижды: до лечения, после лечения и в период обострения аллергического процесса.

В пределах целой работы мы изучали клеточные факторы иммунитета, такие, как В-, Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-супрессоры, РБТЛ с ФГА, РБТЛ с АГ (легкие, поджелудочная железа), функциональное состояние и резервные возможности нейтрофилов; изучали гуморальные факторы — IgG, IgM, IgA, sIgA (в слюне) IgE общий и специфический, ЦИК, АТ к тканевым антигенам (печень, поджелудочная железа, легкие), цитокины IL-4, IL-13, IL-5, IFN-γ.

В этой статье мы представляем данные исследований гуморальных факторов иммунитета, содержание аллерген-специфического IgE, секреторного IgA в слюне, определение уровня IL-4, INF-γ. Содержание IgE определяли методом ELISA. Уровень цитокинов определяли ИФА.

Результаты полученного цифрового материала были обработаны с применением методов вариационной статистики, достоверность результатов вычисляли по Стьюденту.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами отмечено у 82% пациентов больных поллинозом значительные нарушения гуморального иммунитета.

Характеризуя содержание общего и специфического IgE до и после лечения, оказалось, что до лечения прослеживались высокие уровни антител, и после лечения уровни специфического и общего IgE оставались повышенными во всех трех группах, (Рис. 1) особенно в группе пациентов, получавших СЛИТ, поскольку аллергенная нагрузка во время иммунотерапии в этих группах больных была большей, чем в группе, получавшей инъекционную СИТ. А как известно, после иммунотерапии уровень IgE остается повышенным в течение нескольких месяцев, потом постепенно снижается. После проведенной иммунотерапии в сезон поллинииции происходит подавление роста IgE. И только после длительных курсов иммунотерапии в течение 10 и больше лет в сыворотке пациентов почти не остается аллергенспецифического IgE (9).

До лечения у пациентов был значительно снижен уровень секреторного IgA в слюне, что объясняется сенсibilизацией организма к аллергенам и нарушением местной защиты слизистой оболочки. После лечения уровень sIgA нормализовался у больных 1 и 2 групп. (Рис 2)

В результате лечения у пациентов 1-ой и особенно 2-ой групп значительно снизился уровень IL-4 при одновременном повышении уровня IFN-γ (Рис. 3, 4).

Цитокины IL-4 и IFN-γ являются факторами одновременно цитотоксического, гуморального и аллерги-

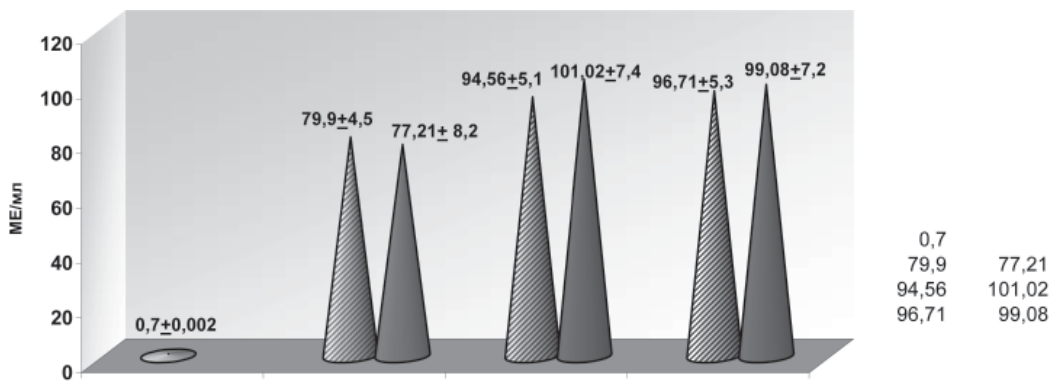


Рис. 1 Уровень аллергенспецифического IgE у больных поллинозом в динамике лечения СИТ

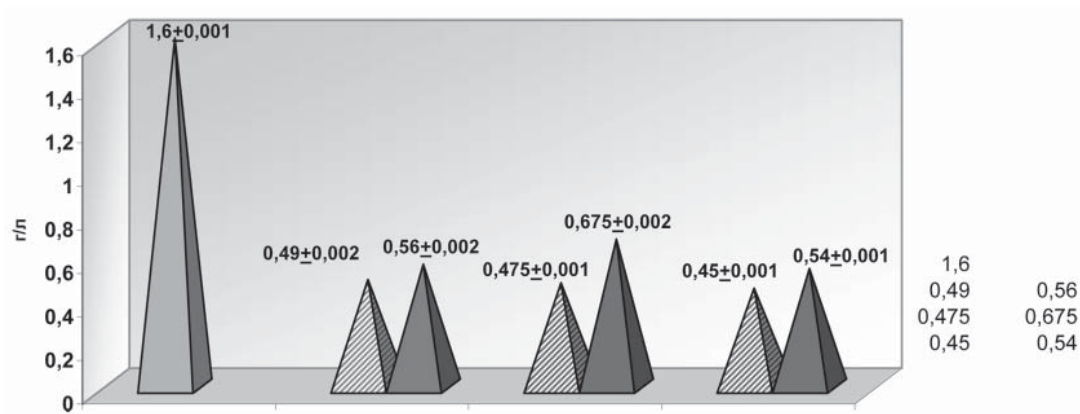


Рис. 2 Содержание секреторного IgA в слюне больных поллинозом в динамике лечения СИТ

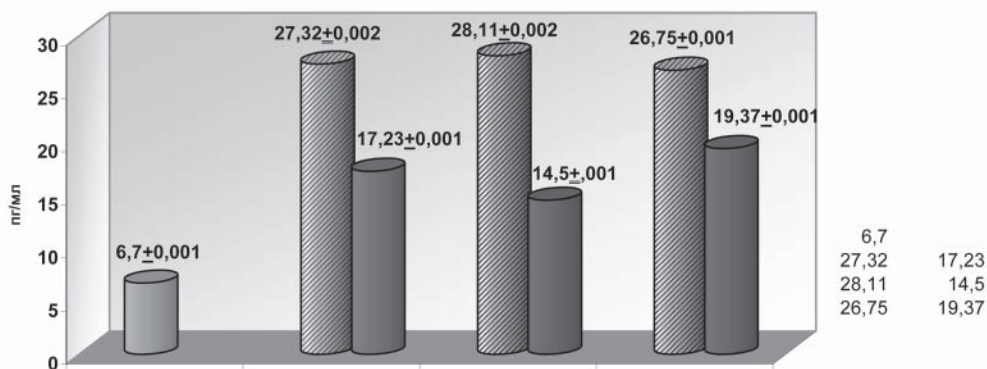


Рис. 3 Содержание IL-4 в сыворотке крови больных поллинозом в динамике лечения СИТ

ческого иммунитета. Интерлейкин-4 – лимфокин, оказывающий наиболее сильный эффект на регуляцию образования других цитокинов посредством участия в таких процессах, как иммунный ответ и воспалительные реакции.

IL-4 индуцирует переключение изотипа иммуноглобулина с IgM на IgE (1). Помимо влияния на В клетки IL-4 оказывает большое влияние на рост, дифференциацию и выживание Т лимфоцитов. IL-4 способствует дифференциации наивных Th0 лимфоцитов в сторону Th2 фенотипа.

IFN-γ является одним из центральных цитокинов, регулирующих IgE. IFN-γ функционирует как ингибитор аллергических ответов благодаря своей способности препятствовать переключению изотипа на IgE и IL-4-опосредованную экспрессию низкоаффинных IgE рецепторов. Снижение IgE продукции, зависящей от IL-4 и IL-13, является прямым эффектом IFN-γ, а физиологически это приводит к последовательной биологической активности индукторов IFN-γ, таких как IL-12, IL-18 (7).

Также нами отмечалось, что изменения в иммунологическом состоянии пациентов коррелировали

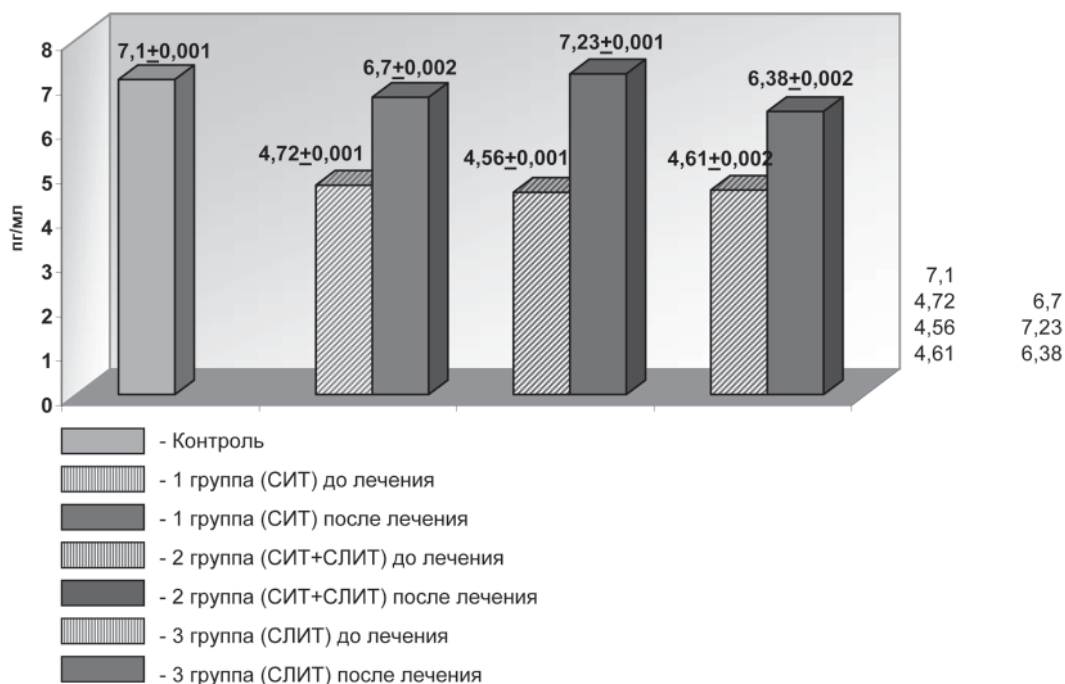


Рис. 4 Содержание INF-g в сыворотке крови больных поллинозом в динамике лечения СИТ

с позитивными клиническими изменениями. СИТ пылью трав блокировала повышение назальной чувствительности и бронхиальной реактивности в ответ на провокацию аллергеном, снизились проявления риноконъюнктивального синдрома, улучшились показатели ФЗД. Также отмечалось уменьшение немедленных и отсроченных кожных реакций. Иммуноterapia перекрестно реагирующими пыльцевыми аллергенами достоверно уменьшала проявления орального аллергического синдрома.

Следует заметить, что в группе пациентов, получавших СИТ в комбинации со СЛИТ значительное уменьшение общего количества симптомов наблюдалось у 68% пациентов; у 42% пациентов 1 группы; наименьший эффект был от СЛИТ, взятой отдельно 25%).

ВЫВОДЫ

1. Аллергический ринит, атопический дерматит и астма являются взаимосвязанными заболеваниями. Связь подтверждается генетически, иммунологически, патофизиологически, клинически.

2. Для этих заболеваний справедливыми являются общие принципы лечения, направленные на пре-

дотвращение аллергического воспаления (антигистаминные, антилейкотриеновые препараты, анти-IgE терапия, антицитокиновая терапия).

3. Актуальным и эффективным методом лечения являются различные способы СИТ.

4. Преимущества местной иммунотерапии заключаются в легкой всасываемости и быстром проникновении аллергена в шоковый орган, что вызывает наиболее выраженное образование секреторных IgA и IgG. Местная алерговакцинация стимулирует выброс IL-12 и включает активность Th-1, что в конечном счете вызывает эффект десенсибилизации.

5. Самым эффективным методом СИТ для лечения пациентов с поллинозом и проявлениями бронхиальной реактивности является комбинированная СИТ+СЛИТ. При разных способах введения (подкожный, сублингвальный, комбинированный) удается достигать воздействия на разные составляющие механизмы толерантности к аллергенам. Это позволяет считать что при комбинированном методе СИТ и СЛИТ действуют синергично.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аллергология и иммунология* [Текст] / Гл. ред. Хаитов Р. М., Ильина Н. И. — Москва, "ГЭОТАР-Медиа", 2009, с. 193–196.
2. *Вылежанина, Т. Г.* Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы [Текст] // *Consilium-Medicum. Бронхиальная астма — 2001.* — Том 3, № 12.
3. Выхристенко, Л. Р. "Разработка и апробация перорального и внутрикожного методов алерговакцинации больных атопической бронхиальной астмой": Автореферат на соискание степени доктора медицинских наук. — Витебск, ВГМУ, 2002. — 22 с.
4. *Ревякина, В. А.* Бронхиальная астма и ее связь с аллергическим ринитом: подходы к терапии [Текст] // *Consilium-Medicum. Приложение.* — 2002. — Том 4, № 3. www.consilium-medicum.com.
5. *Протокол ведения больных. Аллергический ринит.* (Россия). 2006 г. www.med.orel.ru/rinit.htm.
6. *Польнер, С. А.* Аллергические риниты: особенности клиники, прогноз, лечение, 2005 г. www.medlinks.ru.
7. *Middleton's Allergy. Principles and Practice.* / Adkinson N. F., Bochner B. S., Busse W. W., et al — Seventh edition. — Philadelphia, USA: Elsevier, 2009; Vol.1 — P. 170.
8. *Holloway, J. W., Yang, I. A., Holgate, S. T.,* Interpatient variability in rates of asthma progression: Can genetics provide an answer? [Text] // *J Allergy Clin Immunol.* — March 2008. — Vol 121, № 3. — P. 573–579.
9. *Romagnani, S.* Regulation and deregulation of human IgE synthesis [Text] // *Immun Today* 1990; 11:316–321.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ І БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ. МІСЦЕ СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ

РОМАНЮК Л. І.

Резюме

Автором представлені дані, підтверджуючі генетичний, імунологічний, патофізіологічний, клінічний зв'язок алергічного риніту і бронхіальної астми. Підкреслюється важливість комбінованої терапії верхніх і нижніх дихальних шляхів, в якій особливе місце відводиться специфічній імунотерапії. Досліджувалася динаміка імунологічних і клінічних змін у пацієнтів з полінозом і проявами бронхіальної реактивності під впливом різних методів лікування СІТ. За результатами дослідження найбільшу ефективність лікування має комбінована СІТ+СЛІТ.

CONNECTION OF ALLERGIC RHINITIS AND BRONCHIAL ASTHMA. ROLE OF SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN COMPLEX MEDICAL TREATMENT

ROMANIUK L. I.

Summary

The data, confirming genetic, immunological, pathophysiological, clinical connections of allergic rhinitis and bronchial asthma, are presented. Importance of the combined therapy of upper and lower airways, in which the special role is given to specific immunotherapy, is underlined. The dynamics of immunological and clinical changes in patients with pollinosis and bronchial reactivity were studied during treatment by different methods of SIT. By our results combined SIT+SLIT is the most effective method of treatment of this category of patients.