



Б. А. ЧЕРНЯК, И. И. ВОРЖЕВА

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей

Сочетание противовоспалительного лечения и аллергенспецифической иммунотерапии как метод стратегии достижения и поддержания контроля atopической бронхиальной астмы

Черняк Борис Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой аллергологии и пульмонологии Иркутского ГИУВ,

664025, г. Иркутск, ул. Ленина, 22, кв. 7, тел.: 34-32-19

В статье анализируются данные литературы и обобщается многолетний опыт авторов по сочетанному применению аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в лечении atopической бронхиальной астмы (БА). Подтверждена целесообразность комбинации АСИТ с ИКС и их взаимодополняющий — «спарринг-эффект». При этом сочетание кортикостероидной терапии и АСИТ позволяет достигнуть и длительно сохранять контроль БА с использованием существенно меньших доз ИКС по сравнению с пациентами, которым иммунотерапия не проводилась.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, аллергенспецифическая иммунотерапия, ингаляционные кортикостероиды.

B. A. CHERNYAK, I. I. VORZHEVA

Combination of anti-inflammatory treatment and allergen specific immunotherapy as a method of strategy of achievement and maintenance of the control atopical bronchial asthma

In article data of clinical research and long-term experience of authors on combination allergen specific immunotherapy (ASIT) and inhaled corticosteroids (ICS) in treatment of atopical bronchial asthma (BA) are analyzed. The expediency confirms of combination ASIT with ICS and testifies about their complementary — «sparing»-effect. Thus the combination corticosteroid therapy and ASIT allows to achieve and is long to keep control of BA over use of essentially smaller doses ICS in comparison with patients who does not received ASIT.

Keywords: bronchial asthma, treatment, allergen specific immunotherapy, inhaled corticosteroids.

В настоящее время общепринято представление о том, что ключевым патогенетическим механизмом бронхиальной астмы (БА) является хроническое воспаление, ассоциированное с гиперреактивностью и обратимой обструкцией бронхов [1]. Однако, помимо непосредственных (краткосрочных) проявлений, БА характеризуется чрезвычайно важными отдаленными последствиями, в основе которых лежит прогрессирующее течение воспалительного процесса и ремоделирование бронхов, что в конечном счете приводит к снижению обратимости бронхиальной обструкции и инвалидизирующему течению болезни.

Одним из наиболее частых и достаточно четко очерченных фенотипических признаков, сопровождающих БА, является атопия — клинически выраженная аллергическая реакция, развивающаяся при контакте с широко распространенными аллергенами окружающей среды (клещами домашней пыли, эпителием животных, пылью, спорами плесневых грибов и др.), подтверждаемая положительными результатами кожных прик-тестов или наличием специфических IgE в сыворотке [1]. При этом, как показано в последние годы, между БА и аллергическим ринитом (АР) имеется тесная взаимосвязь, нашедшая отражение в концепции «единые дыхательные пути — одна

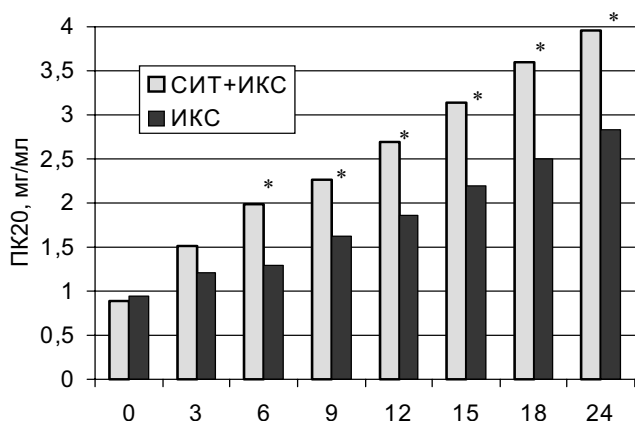
болезнь», что привело к пониманию необходимости терапии, воздействующей на воспаление не только нижних, но и верхних отделов дыхательных путей [2].

Основными методами лечения БА и АР являются уменьшение воздействия факторов риска и медикаментозная терапия. В руководстве GINA последнего пересмотра [1] подчеркивается, что целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием, который может быть достигнут с помощью фармакотерапии у большинства пациентов. Воспалительная концепция БА является определяющей в выборе базисных фармакотерапевтических средств, среди которых наиболее эффективными являются ингаляционные кортикостероиды (ИКС) и их комбинация с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) вследствие синергического взаимодействия. Это касается уменьшения дневных и ночных симптомов астмы, нормализации показателей ФВД, снижения частоты обострений, улучшения качества жизни больных.

Рисунок 1

Динамика ПК20 гистамина в процессе лечения [11].

* - $P < 0,05$ между сравниваемыми группами, ПК20 – провокационная концентрация гистамина, вызывающая снижение ОФВ₁ $\geq 20\%$ от исходных значений



Вместе с тем, по результатам проведенного в 2006 году Европейского исследования национального здоровья (NHWS), БА имеет контролируемое течение в разных странах только в пределах 28-55% [3]. Сохраняющиеся симптомы БА у многих больных свидетельствуют о наличии персистирующего воспаления, бронхиальной гиперреактивности (БГР) и возможного ремоделирования бронхов. В то же время, как показывают некоторые исследования, даже отсутствие симптомов БА не обязательно сопровождается прекращением воспаления в бронхиальном дереве. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном среди больных легкой астмой с аллергией к клещам домашней пыли, было показано, что повторное ингаляционное воздействие низких доз аллергена не сопровождалось появлением симптомов, увеличением потребности в короткодействующих β_2 -агонистах, снижением ОФВ₁ как в группе пациентов, принимающих 400 мкг будесонида, так и на фоне плацебо [4]. Однако в группе плацебо воздействие низких доз аллергена привело к достоверно большему увеличению количества эозинофилов в мокроте и других маркеров воспаления, повышению БГР (снижение PC20 в тесте с метахолином) по сравнению с пациентами, которым проводилась терапия. Эти данные убедительно свидетельствуют, что повторный контакт с низкими дозами аллергена, не сопровождающийся появлением симптомов БА, может активировать так называемое «тихое воспаление», интенсивность которого уменьшается под влиянием ИКС.

C. Ward и соавт. [5], оценивая влияние терапии ИКС на основании динамики цитогаммы бронхоальвеолярного лаважа, БГР и морфологических изменений слизистой бронхов по данным повторных биопсий, показали, что требуется длительное (многомесячное) непрерывное лечение для уменьшения интенсивности воспаления.

Другим важным результатом этого исследования явилось доказательство принципиальной возможности терапевтического влияния на процессы ремоделирования. Так, толщина субэпителиальной базальной мембраны под влиянием ИКС достоверно уменьшилась как по сравнению с исходным уровнем, так и группой плацебо, но только через 12 месяцев лечения. В более позднем исследовании В. Lundback и соавт. [6] продемонстрировали значительное снижение БГР в процессе 3-летней терапии астмы комбинированным препаратом ИКС и ДДБА (флутиказона пропионат и сальметерол). Таким образом, для получения максимального снижения интенсивности воспаления и связанных с ним БГР и ремоделирования бронхов необходима длительная терапия ИКС.

Однако, несмотря на высокую клиническую эффективность и модифицирующее влияние на течение БА современных фармакотерапевтических противовоспалительных препаратов, они не излечивают БА, поскольку не влияют на иницирующие механизмы ее формирования. Именно этим обстоятельством обусловлено возвращение симптомов БА в случае отмены ИКС в течение непродолжительного времени у большинства больных [1].

В то же время аллергологам хорошо известен такой метод лечения atopической БА и АР, как аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), признанная с позиций доказательной медицины (уровень А) в настоящее время единственным лекарственным способом, изменяющим естественное течение atopической респираторной аллергии [7, 8]. Данный метод лечения основан на применении постепенно увеличиваемых доз лечебных аллергенов (аллерговакцин) пациентам с IgE-зависимыми аллергическими заболеваниями с целью формирования иммунологической толерантности, следствием которой является снижение интенсивности (или прекращение) аллергического воспаления, а следовательно, и исчезновение симптомов при воздействии причинно-значимых аллергенов [7-10]. В плацебо-контролируемых исследованиях показана высокая клиническая эффективность АСИТ при БА, обусловленной аллергией к дерматофагоидным клещам, пыльце растений, эпидермису животных, плесневым грибам. Эффективность АСИТ подтверждена в ряде мета-анализов [7, 8, 10]. В частности, показано, что достоверными результатами АСИТ является уменьшение симптомов БА и потребности в противоастматических препаратах, улучшение показателей ФВД, снижение БГР, сохранение длительной немедикаментозной ремиссии заболевания. Более того, контролируемые исследования свидетельствуют, что АСИТ оказывает не только непосредственное лечебное, но и профилактическое действие: ограничивает расширение спектра сенсибилизации и прогрессирующее течение АР и БА, что является характерным для естественной эволюции аллергических болезней [7-10]. Так, например, у больных АР после АСИТ астма формируется значительно реже, чем у таких же пациентов, не лечившихся фармакотерапевтическими средствами.

В связи с данными о высокой эффективности АСИТ у больных астмой закономерно возникает вопрос о том, насколько широко может быть использован данный метод лечения в клинической практике. Как подчеркивается в современных рекомендациях по АСИТ астмы, ее высокая эффективность достигается только при соблюдении ряда условий. Наиболее важными среди них являются строгая верификация IgE-зависимых

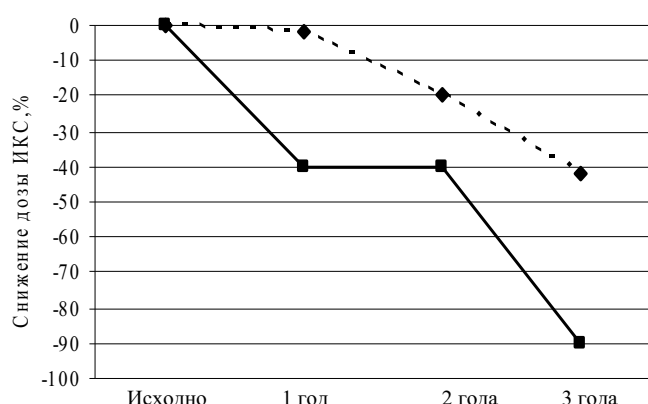


Рисунок 2. Снижение дозы ИКС в динамике 3-летней АСИТ у больных со среднетяжелой астмой [12].

----- группа АСИТ - - - - группа плацебо

механизмов заболевания, отсутствие широкого спектра аллергии, достаточная длительность лечения и стабильное течение БА, при котором форсированный объем выдоха (ОФВ1) у больных должен быть $\geq 70\%$ от должных величин. В соответствии с этими представлениями формулируются показания и противопоказания для данного метода лечения [7-10].

Необходимость длительного стабильного течения БА с достаточно высокими функциональными показателями существенно ограничивает применение АСИТ, позволяя эффективно и безопасно проводить ее только у больных с контролируемым течением заболевания. В то же время для достижения контролируемого течения персистирующей БА, особенно среднетяжелого и тяжелого течения, необходима длительная фармакотерапия ИКС или комбинированными препаратами. При этом стабильное течение БА сохраняется, как уже отмечалось, только в процессе противовоспалительной терапии, а ее прекращение, как правило, сопровождается дестабилизацией заболевания, что затрудняет иммунотерапию [9, 11, 12]. В связи с этим при персистирующем течении БА, когда невозможна эффективная элиминация аллергена, возникает вопрос о сочетании АСИТ с ИКС. В позиционном документе ВОЗ, посвященном АСИТ [7], эксперты констатировали необходимость исследований ее эффективности при сочетании с фармакотерапией, подчеркивая недостаточность подобного опыта.

В клинике кафедры аллергологии и пульмонологии Иркутского ГИУВа на протяжении более чем 10 лет у больных БА со среднетяжелым, а в ряде случаев и тяжелым течением (у детей и молодых взрослых) успешно используется сочетание АСИТ с ИКС или комбинацией ИКС и ДДБА. Внедрению сочетанной фармако- и аллергенспецифической иммунотерапии (с применением клещевых и пылевых аллергенов) в клиническую практику предшествовали длительные исследования по оценке эффективности предлагаемой комбинации [11, 13, 14]. Их результаты в обобщенном виде свидетельствуют о следующем. ИКС, на фоне которых проводится АСИТ, не изменяют иммунный ответ на лечебные аллергены. В частности, динамика IgG4 в процессе комбинированной терапии носила однонаправленный характер: у всех больных повышался их уровень уже после 3 месяцев лечения, а через 18 месяцев показатели IgG4 увеличивались по сравнению с исходными значениями в 1,4-3,1 раза. Учитывая «маркерную» роль IgG4 в механизмах АСИТ (блокирующие антитела), увеличение их уровня свидетельствует о том, что ИКС, используемые одновременно с лечебными аллергенами, не устраняют иммунные эффекты последних. В целом эффективность АСИТ, проводимой в течение 24-36 месяцев, с учетом самооценки

больных и объективных параметров, среди которых определяющим являлся уровень снижения дозы ИКС без потери контроля БА, оценивалась как положительная у 96% пациентов. Хорошие и отличные результаты имели место у 76% больных.

Полученные результаты позволили сделать заключение о синергичном взаимодействии лечебных аллергенов и ИКС в процессе длительной терапии, что, по-видимому, обусловлено различными механизмами действия аллергенной вакцинации (иммунная девиация) и кортикостероидов (противовоспалительный эффект) при аллергическом воспалении. Так, на фоне комбинированного лечения уменьшение частоты симптомов астмы и потребность в коротко действующих β_2 -агонистах, увеличение ОФВ1 и пиковой скорости выдоха происходит в большей степени по сравнению с больными, получающими монотерапию ИКС. Лучшая эффективность предлагаемого лечения подтверждается и значительным снижением БГР, что указывает на более выраженное противовоспалительное действие комбинированной фармако- и аллергенспецифической иммунотерапии (рис.1).

Принципиальным преимуществом сочетания противовоспалительной и аллергенспецифической терапии является возможность достижения и поддержания контролируемого течения БА с помощью меньших доз ИКС или даже при их полной отмене. Так, средняя доза ИКС у больных, которым проводилась АСИТ в течение 36 месяцев, была в 2,8 раза ниже, чем у пациентов, получающих только ИКС. Наблюдение за больными в процессе АСИТ и после ее окончания свидетельствует, что межгрупповые различия непосредственных результатов лечения сохраняются и в последующем. Исследования, проведенные через 12 месяцев после завершения трехлетнего периода инъекций лечебных аллергенов, показали, что у больных, которым была проведена АСИТ, астма имела более благоприятное течение [13]. У больных этой группы в 2 раза реже отмечались симптомы БА, реже использовались быстродействующие β_2 -агонисты. Кроме того, у них достоверно меньше были выражены симптомы АР, включая назальную блокаду, сохранялась более низкая специфическая назальная чувствительность. В то же время лучшие результаты лечения достигались при существенно меньшем объеме фармакотерапии, включая ингаляционные и назальные кортикостероиды, в сравнении с пациентами, не получавшими иммунотерапии.

В контексте обсуждаемой проблемы очень важными представляются результаты недавно опубликованной работы Blumberg G. и соавт. [12], результаты которой хорошо коррелируют с выше приведенными данными. В условиях рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования авторами оценивалась возможность снижения дозы ИКС в процессе 3-летней АСИТ у больных со среднетяжелой и тяжелой астмой, обусловленной аллергией к дерматофагоидным клещам. Необходимо подчеркнуть, что АСИТ начиналась у всех больных на фоне высоких доз ИКС: 500-2000 мкг флутиказона пропионата (ФП) в сутки. Через 3 года лечения доза ФП на фоне АСИТ (все больные) снизилась в среднем на 82%, тогда как среди пациентов, получающих ФП и плацебо, только на 42%. Наилучшие результаты были достигнуты у пациентов со среднетяжелой БА. В частности, при среднетяжелой астме после 2 лет лечения средняя редукция ИКС в процессе АСИТ составила 50% и 25% в группе плацебо ($p < 0,01$). Еще большие различия отмечены через 3 года (рис. 2): в группе АСИТ снижение дозы ФП составило в среднем — 90% (от 1000 до 100 мкг в сутки), тогда как на фоне плацебо только 42% (от 500 до 375 мкг в сутки) ($p < 0,04$).

Среди результатов цитируемого исследования пристальное внимание заслуживает тот факт, что, помимо аллергии к клещам домашней пыли, у 72% пациентов имелась также

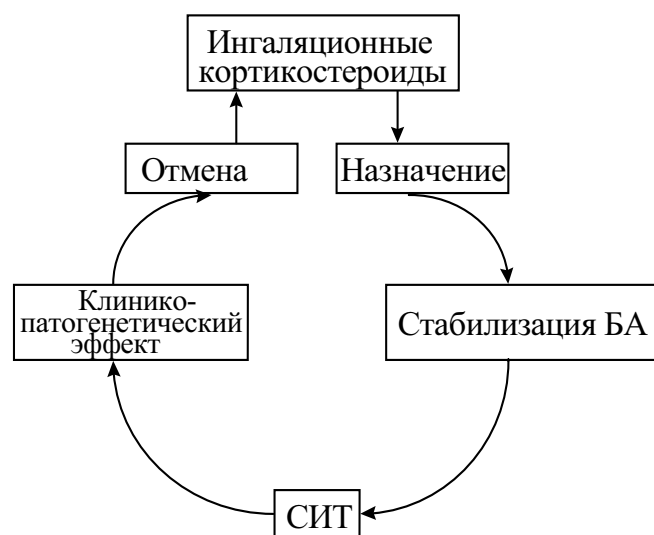


Рисунок 3. Взаимосвязь между АСИТ и лечением ИКС

сенсibilизация к пыльце трав, в 65% — к эпидермису собаки, в 52% — кошки и в 35% — к пыльце березы. Тем не менее, иммунотерапия, проводимая только аллергеном клещей домашней пыли у больных БА, для которых он наиболее значим, позволила добиться очень хороших результатов, несмотря на имевшую место полиаллергию, о чем свидетельствует достоверное снижение дозы ИКС.

На основании полученных результатов авторы делают заключение о том, что при атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения сочетание АСИТ и ИКС вполне оправдано и, более того, оказывает «спарринг-эффект», который позволяет снизить дозу ИКС, сохраняя при этом контроль над заболеванием [12].

Заключение. Создание современных фармакотерапевтических средств, оказывающих эффективное противовоспалительное действие и лишенных тяжелых побочных эффектов, характерных для их предшественников — системных кортикостероидов, позволяет получить хорошие результаты у большинства больных независимо от этиопатогенетических вариантов БА. Это обстоятельство дало основание для противопоставления АСИТ и фармакотерапии БА. Опыт, накопленный в течение нескольких десятилетий как отечественными, так и зарубежными аллергологами, убедительно свидетельствует, что АСИТ — это эффективный, а при выполнении ряда необходимых условий и безопасный метод лечения атопической БА. Достоинством АСИТ является воздействие на основные патогенетические звенья заболевания, в том числе и на аллергическое воспаление верхних дыхательных путей [2, 7, 8, 10, 13], следствием чего является выраженный клинический эффект и профилактическое действие, которое заключается в ограничении расширяющегося спектра сенсibilизации и прогрессирования патологического процесса. АСИТ следует начинать как можно раньше, пока не сформировались необратимые изменения функции дыхания [8], поэтому достижение контроля БА на фоне базисной противовоспалительной терапии — не альтернатива АСИТ, а благоприятная предпосылка к ее успешному проведению.

С этой точки зрения наиболее продуктивным подходом является рассмотрение специфической аллерговакцинации и медикаментозного лечения не с позиции их альтернативной оценки, а сочетанного применения, обеспечивающего «спарринг-эффект» [14]. Анализ данных литературы и опыт, накопленный за последние годы в аллергологической клинике Иркутского ГИУВа, позволяют рассматривать комбинированное

лечение астмы аллерговакцинациями и ИКС в рамках синергического взаимодействия (рис. 3). На начальном этапе лечения, пока не реализовалось терапевтическое действие аллергенной вакцинации, ИКС, обеспечивая контролируемое течение астмы, позволяют осуществлять АСИТ, а постепенно нарастающий эффект последней способствует в свою очередь отмене кортикостероидов или значительному снижению их дозы без потери контроля над течением заболевания.

С учетом современных рекомендаций по достижению контролируемого течения БА представляется целесообразным начинать АСИТ при персистирующей астме на фоне фармакотерапии комбинированными препаратами ИКС и длительно действующих β_2 -агонистов. Стартовая терапия комбинированными препаратами позволяет быстрее добиться контролируемого течения заболевания, что значительно облегчает и ускоряет проведение АСИТ при среднетяжелой БА, а в ряде случаев и при тяжелой ее течении.

В заключение следует отметить, что, как и большинство методов лечения, АСИТ имеет определенные ограничения, связанные со специфичностью ее механизмов. Поэтому для достижения хороших клинических результатов необходимы строгий отбор больных и достаточная продолжительность терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалина А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: «Атмосфера», 2007. с. 104.
2. Bousquet J., Van Cawenberg P., Khaltaev N., Aria Workshop Group; World Health Organizations. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J. Allergy Clin Immunol 2001; Supplement 5: 147-334.
3. Desfougères J.L., Sohler D., Freedman K. et al. Perception of asthma control by patients: results of a survey in 5 european countries. ERS 2007. Session 172.
4. de Kluijver J., Evertse C.E., Schrupf J.A. et al. Asymptomatic worsening of airway inflammation during low dose allergen exposure in asthma: Protection by inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med. 2002; V. 166: 294–300.
5. Ward C., Pais M., Bish R. et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. Thorax 2002; V.57: 4: 309-316.
6. Lundbäck B., Rönmark E., Lindberg A. et al. Asthma control over 3 years in a real-life study. Respir Med. 2009; V.100: 3: 348-355.
7. WHO Position Paper Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998, V. 53: 44.
8. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. Allergy 2006; V.61.
9. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия атопических заболеваний. М., 2002. с. 32.
10. Cox L. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. J. Allergy Clin Immunol 2007; V. 120: 3: 25-85.
11. Черняк Б.А., Сукманская Е.О. Эффективность специфической иммунотерапии в сочетании с ингаляционными кортикостероидами при атопической бронхиальной астме среднетяжелого течения. Аллергология 1999; 1: 4-10.
12. Blumberg G., Groes L., Haugaard L., Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. Allergy 2006; V.61: 7: 843–848.
13. Черняк Б.А., Воржева И.И., Сукманская Е.О. Результаты аллерген-специфической иммунотерапии больных бронхиальной астмой, сочетающейся с аллергическим ринитом. Российский аллергологический журнал 2004; 1: 22-29.
14. Черняк Б.А., Сукманская Е.О., Воржева И.И. Реактивность бронхов и ее изменение у больных пылевой бронхиальной астмой в процессе СИТ. Астма 2000; 1: 69-76.