

МНОГООБРАЗНАЯ И ПЕРЕКРЕСТНАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ У БОЛЬНЫХ АСТМОЙ И ДРУГИМИ АТОПИЧЕСКИМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© 2018 г. В. С. Свиридова¹, П. Ю. Исаев¹, М. И. Романова¹,
Н. С. Кошкарлова¹, Т. В. Кошовкина¹, А. Н. Шкатова²

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

²ОГАУЗ «Межвузовская поликлиника, Томск, Россия

Поступила: 15.05.2018. Принята: 23.06.2018

В статье освещена возможная роль аллерген-ассоциированных молекулярных паттернов в формировании перекрестной сенсibilизации, а также роль других факторов в патогенезе и выборе тактики лечения больных с астмой и другими atopическими аллергическими заболеваниями методом аллерген-специфической иммунотерапии.

Ключевые слова: аллерген-ассоциированные молекулярные паттерны, аллергенспецифическая иммунотерапия, бронхиальная астма, грибковые аллергены

DOI: 10.31857/S102872210002422-9

Адрес: 634050 Томск, ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; Свиридова Валентина Сергеевна.

Тел.: +79138668699; E-mail: VSSviridova@mail.ru

Авторы:

Свиридова В. С., к.м.н., ассистент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия;

Исаев П. Ю., ассистент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия;

Романова М. И., аспирант кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия;

Кошкарлова Н. С., к.м.н., ассистент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия;

Кошовкина Т. В., к.м.н., доцент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия;

Шкатова А. Н., к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, ОГАУЗ Межвузовская поликлиника, Томск, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы внимание многих исследователей сосредоточено на роли компонентов врожденной иммунной системы в активации и регуляции адаптивного иммунного ответа. Современная иммунология, по словам одного из известнейших исследователей Charles A. Janeway, базируется на двух парадигмах: кло-

нально-селекционной теории и теории распознавания паттернов, которые были сформулированы теоретически и нашли свое подтверждение на практике много лет спустя [1].

Проблема патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, как консервативных молекулярных групп, присущих некоей совокупности инфекционных патогенов и являющихся сигналом биологической опасности для организма человека, исследуется на протяжении последних десятилетий. Еще в конце XX века С. А. Janeway предположил, что адаптивный иммунитет опирается на рецепторы, которые не генерируются рандомально, но отбираются эволюционно и задача этих рецепторов – распознавание паттернов [2]. В то время как вопрос о существовании аллерген-ассоциированных молекулярных паттернов (ААМР) и их роли в патогенезе atopии возник не так давно, хотя проблема роста заболеваемости atopическими аллергическими заболеваниями, несомненно, стоит очень остро [3].

В докладе World Allergy Organization, опубликованном в 2014 г. сообщается, что около 30% населения планеты страдает аллергическими atopическими заболеваниями [4]. Проблему представляют не только сами эти болезни, но и то, что развитие atopической патологии у пациента приводит к изменению реактивности его иммунной

системы в плане ответа на инфекционные и другие виды антигенов [5, 6], что влечет за собой увеличение экономических потерь как для самого больного, так и для общества в целом.

Таким образом, совершенствование терапевтических подходов в тактике ведения пациентов с atopическими аллергическими заболеваниями является одним из приоритетных направлений современной иммунологии.

Не подлежит сомнению тот факт, что основным патогенетическим методом лечения atopической аллергии является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [7]. Этот метод известен с 1911 года, входит в стандарты ведения пациентов с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и широко применяется во всем мире. Однако, практикующие специалисты достаточно часто сталкиваются с проблемой недостаточной эффективности проводимого лечения, а иногда — и с отсутствием положительной клинической динамики у пациента даже после повторных курсов АСИТ.

В литературных источниках, посвященных оценке эффективности АСИТ, мало внимания уделено грибковой сенсибилизации. А между тем, неприхотливость к среде обитания, большое биологическое разнообразие обуславливают как повсеместное распространение, так и изобилие микромицетов в окружающей среде. Благодаря малым размерам, споры грибов с легкостью поступают в биоаэрозоль, а их концентрация в воздухе может превышать концентрацию пыльцы растений на 2–3 порядка. Эпидемиологическими исследованиями показано, что уровень микогенной сенсибилизации весьма значителен и колеблется в зависимости от генетических особенностей обследованных групп населения и климато-географических особенностей их мест обитания и может достигать 46% [8]. Таким образом, оценка эффективности АСИТ грибковыми аллергенами представлялась интересной и перспективной задачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре иммунологии и аллергологии Сибирского Государственного медицинского университета под руководством д. м. н. профессора В. В. Климова проводилось исследование эффективности АСИТ в группе пациентов, страдающих респираторной аллергией с сенсибилизацией к грибковым аллергенам.

Была проведена клиническая оценка 95 больных в возрасте от 17 до 52 лет, из них 76 (80%)

женщин и 19 (20%) мужчин. У 60 пациентов была диагностирована бронхиальная астма (БА), из них с легким течением БА — 21 человек и 14 — со среднетяжелым течением заболевания. Малые формы респираторных аллергозов (МФРА) — у 35 человек. Основными клиническими проявлениями МФРА у наблюдаемых больных были: ринит, конъюнктивит, ларингит, трахеит, бронхит. У 35 человек имелось сочетание БА и клинических проявлений МФРА.

Выявление причинно-значимого аллергена (ПЗА) в наблюдаемой группе больных проводилось с помощью кожных проб и определения специфического IgE к грибковым, бытовым и пыльцевым аллергенам. Была выявлена моносенсибилизация к грибковым аллергенам в 14,7% случаев. Поливалентная сенсибилизация наблюдалась у 85,3% обследованных: к 2-м группам аллергенов (48,4%), к 3-м (25,3%) и 4-м (11,6%). Более чем у половины больных (64,3%) имело место сочетание гиперчувствительности к грибковым и бытовым аллергенам.

Была изучена эффективность АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов у 43 больных грибковыми респираторными аллергозами (РА). Лечение проводилось согласно спектру сенсибилизации ускоренным методом; при поливалентной сенсибилизации пациенты получали АСИТ смесью различных видов грибковых аллергенов. Группу пациентов с грибковыми РА составили 16 больных МФРА и 27 больных БА с контролируемым течением заболевания. У 13 больных отмечалось легкое течение БА, среднетяжелое — у 14 человек.

Инъекции ПЗА проводились ежедневно, подкожно, в область предплечья больного, чередуя руки. На каждую концентрацию аллергена, кроме 10 и более PNU, делалось 1–2 инъекции с интервалом в 1 час в объеме 0,2; 0,4; 0,8 мл и регистрацией местной реакции через 15–30 мин. после инъекции. Следует напомнить, что PNU (protein nitrogen unit) — способ стандартизации аллергена с помощью количественной единицы белкового азота, 1 PNU=0,00001 мг белкового азота в 1 мл. Начиная с концентрации в 10 PNU, проводилось по 1 инъекции в день до максимально переносимой дозы по схеме: 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8. Максимально переносимая доза определялась либо по наличию выраженной местной реакции в виде волдыря > 1 см и/или гиперемии > 3 см в диаметре, либо по проявлению неспецифических системных реакций (общее недомогание, головная боль, вегетососу-

дистые дистонии) или реакции шокового органа (ринит, кашель, приступ астмы). Максимально переносимая доза повторялась трижды, затем пациент получал поддерживающую дозу аллергена с частотой инъекции 2 раза в неделю, 1 раз в неделю, 1 раз в 3 недели, 1 раз в 4 недели. Поддерживающая доза, как правило, была на 1 шаг ниже, чем максимально переносимая доза ПЗА (схема 1). Продолжительность базисного курса АСИТ составила в среднем 2–3 недели. Приведенная схема была ориентировочной, в каждом конкретном случае учитывались индивидуальные особенности течения заболевания и переносимость терапии. Всего за курс больные получили в среднем от 500 до 1200 PNU.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность АСИТ оценивалась не ранее, чем через 4–6 месяцев получения поддерживающих доз аллергена и после всего курса лечения. Учет результатов проводился по четырехбалльной системе: а) отличные (4 балла) – значительное улучшение и стабилизация клинико-иммунологических показателей, отсутствие потребности в приеме лекарственных препаратов, длительность ремиссии более 1 года, полностью трудоспособны; б) хорошие (3 балла) – улучшение клинико-иммунологических показателей, больной редко отмечает не резко выраженные симптомы болезни обычно после контакта с аллергеном, которые быстро купируются приемом симптоматических препаратов и спазматических средств, ремиссия более длительная, чем до проведения АСИТ, трудоспособность сохранена; в) удовлетворительные (2 балла) – у больного имеются симптомы заболевания, несмотря на прием антигистаминных, бронхолитических

препаратов и других симптоматических средств, но состояние и самочувствие значительно лучше, чем до проведения АСИТ (приступы болезни реже, симптомы меньшей интенсивности), в период обострения у больного частично снижается трудоспособность; г) неудовлетворительные (1 балл) – отсутствие объективного и субъективного эффекта от проводимой иммунотерапии. Оценка состояния больного складывалась из субъективной оценки лечащего врача и самого пациента, а также объективной оценки по разным показателям примененных методик. Эффективность лечения грибковыми аллергенами больных РА в зависимости от возраста пациента и продолжительности заболевания представлена в **таблице 1**.

Из представленной таблицы видно, что хорошие и отличные результаты имели место у 32 больных (74,5%). Для оценки возможного влияния продолжительности РА и возраста больного, на результаты проводимой АСИТ проведен корреляционный анализ между этими признаками и результатами лечения. Оказалось, что возрастной показатель при проведении АСИТ не играет значимой роли ($r = -0,19$, $p > 0,05$). Однако, определялась достоверная связь эффективности лечения с продолжительностью заболевания ($r = -0,65$, $p < 0,01$), что позволяет рассматривать последнее как существенный фактор, влияющий на результаты иммунотерапии. Вероятной причиной худших результатов АСИТ у больных с большей продолжительностью болезни может быть более высокая у них исходная реактивность дыхательных путей.

Кроме того, был проведен анализ клинической эффективности лечения в зависимости от формы РА (у больных БА и МФРА). Данные

Таблица 1. Эффективность специфической иммунотерапии больных грибковыми респираторными аллергиями

Критерии		Отличные		Хорошие		Удовлетворительные		Неудовлетворительные		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол	мужчины	2	4,7	3	7,0	2	4,7	1	2,3	8	18,6
	женщины	12	27,9	15	34,9	5	11,6	3	7,0	35	81,4
Возраст	моложе 30 лет	11	25,6	2	4,7	2	4,7	-	-	15	34,9
	старше 30 лет	3	7,0	16	37,2	5	11,6	4	9,3	28	65,1
Стаж заболевания	меньше 5 лет	7	16,3	8	18,6	1	2,3	1	2,3	17	39,5
	больше 5 лет	7	16,3	10	23,3	6	14,0	3	7,0	26	60,5
Всего		14	32,6	18	41,9	7	16,3	4	9,3	43	100

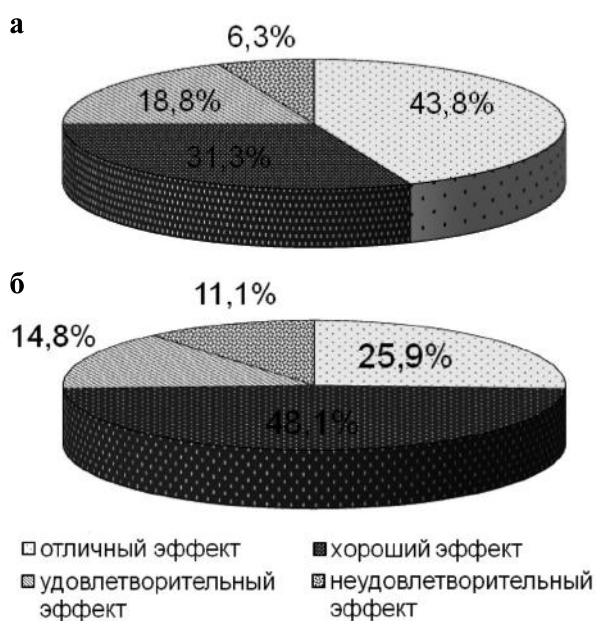


Рис. 1. Сравнительная эффективность курса АСИТ грибковыми аллергенами у больных малыми формами респираторных аллергозов (а) и бронхиальной астмой (б)

представлены на **рис. 1**. Количество хороших и отличных результатов лечения было практически одинаково при БА и МФРА. Однако, неудовлетворительный эффект от АСИТ при МФРА наблюдался только у одного человека (что составило 6,3% от всех больных МФРА), в то время как при БА неудовлетворительный результат определялся у трех пациентов (что составило 11,1% от всех больных БА). При оценке клинического эффекта проведенной терапии грибковыми аллергенами было отмечено, в первую очередь, уменьшение количества приступов удушья, симптомов аллергического ринита и конъюнктивита. Констатировалось снижение или полное отсутствие гиперреактивности бронхов на неспецифические раздражители (холодный воздух, резкие запахи). Начало выраженного улучшения наступало при достижении поддерживающей дозы аллергена через 1–2 месяца от начала лечения.

При сравнении эффективности АСИТ в зависимости от степени тяжести БА оказалось, что при легком течении БА количество отличных результатов в 6 раз выше (22,2%), чем при среднетяжелой форме. Отсутствие эффекта от лечения наблюдалось только у больных со средней степенью тяжести БА (11,1% случаев). Однако корреляции между эффективностью АСИТ и степенью тяжести БА не прослеживалось ($r = 0,14$, $p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, на примере данного исследования мы видим, что вопрос причины неэффективности АСИТ является крайне актуальным в клинической практике и тесно связан с оценкой адекватности выявления причинно-значимого аллергена, которым в дальнейшем проводится специфическая гипосенсибилизация.

Известно, что одной из причин неэффективности АСИТ может являться неправильный выбор причинно-значимого аллергена для проведения курса лечения [9]. В каком-то случае, возможно, в качестве препарата для проведения АСИТ у пациентов, не получивших клинического улучшения состояния, следовало выбрать не грибковый аллерген, а аллерген домашней пыли. И в контексте этой проблемы необходимо рассмотреть вопрос о перекрестной реактивности между различными антигенами.

Само понятие перекрестной сенсибилизации известно достаточно давно, но новым веянием в изучении этой проблематики стал подход, рассматривающий аллерген-ассоциированные молекулярные паттерны как фактор перекрестной реактивности между аллергенами. Так, известно, что пациенты со стойкой аллергией к молоку и наличием сенсибилизации к коровьему сывороточному альбумину подвержены риску развития чувствительности к перхоти животных, проявляющейся риноконъюнктивитом и (или) бронхиальной астмой [10].

Другой, не менее интересный пример — аллергены клещей домашней пыли Der p 10/Der f 10 (тропомиозин). Тропомиозин представляет собой белок с молекулярной массой 35–37 кДа, присутствующий в клетках всех представителей животного царства. Около 10% пациентов с сенсибилизацией к любым клещам домашней пыли имеют специфические IgE-антитела к тропомиозину. Der p 10 и Der f 10 имеют высокую степень гомологии (98%) и, следовательно, высокую степень перекрестной реактивности. Исследования показывают формирование перекрестной реактивности между тропомиозином клещей домашней пыли и других источников до 75–80%. Например, характерной чертой сенсибилизации к морепродуктам (гпротино, креветкам) является сопутствующая сенсибилизация к тропомиозину клещей. Потенциально пациенты с наличием специфических IgE-антител к Der p 10 имеют более высокий риск развития аллергических реакций к морепродуктам, паразитам и насекомым. Следует также упомя-

нать, что степень гомологии тропомиозина кле-щей домашней пыли и человеческого тропомиозина может достигать 56% [9].

Еще более интересным является исследование перекрестной реактивности между аллергенными молекулами киви (Act d11) и пыльцы березы (Bet v1). Поскольку гомологичность аминокислотной последовательности Act d11 и белков семейства Bet v1 составляет менее 21%, можно было бы предположить, что перекрестные реакции между этими аллергенами маловероятны. Однако, при изучении 3D-структуры Act d11 было показано, что конформация молекулы приводит к формированию эпитопов, схожих по строению с Bet v1 и другими белками семейства PR-10 (pathogenesis-related protein class-10). Таким образом, структура антигенсвязывающего центра молекулы IgE, способной распознать и Act d11, и Bet v1, схожа по аминокислотной последовательности больше чем на 50%. Этим и объясняется возможность перекрестного распознавания данных аллергенов [11].

Но не только аминокислотная последовательность эпитопа и его пространственная конфигурация определяет перекрестную реактивность аллергенов. В целом ряде исследований были выявлены оптимальные характеристики эпитопа, способного вызвать активацию В-лимфоцитов, а также клеток-мишеней атопической аллергической реакции и антиген-презентирующих клеток, в частности, дендритных: количество и расстояние между В-клеточными эпитопами, их пространственная конфигурация, а также наличие повторяющихся антигенных детерминант определяют индукцию и исход аллергической реакции у сенсibilизированных пациентов. И, следовательно, они могут называться ААМР [12, 13, 14].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Medzhitov R. Pattern recognition theory and the launch of modern innate immunity. *J. Immunol.* 2013 (191), 4473–4474.
2. Gayed P. M. Toward a modern synthesis of immunity: Charles A. Janeway Jr. and the immunologist's dirty little secret. *Yale Journal of Biology and medicine* 2011, 84, 131–138.
3. Asam C., Hofer H., Wolf M., Aglas L., Wallner M. Tree pollen allergens – an update from a molecular perspective. *Allergy* 2015, 70, 1201–1211.
4. Platzner B., Baker K., Vera M. P., Singer K., Panduro M., Lexmond W. S., Turner D., Vargas S. O., Kinet J.-P., Maurer D., Baron R. M., Blumberg R. S., Fiebiger E. Dendritic cell-bound IgE functions to restrain allergic inflammation at mucosal sites. *Mucosal Immunology* 2015, 8 (3), 516–532.
5. Eberl G. Immunity by equilibrium. *Nature Reviews | Immunology* 2016, 16, 524–532.
6. Hsu S.-C., Chen C.-H., Tsai S.-H., Kawasaki H., Hung C.-H., Chu Y.-T., Chang H.-W., Zhou Y., Fu J., Plunkett B., Su S.-N., Vieths S., Lee R. T., Lee Y. C., Huang S.-K. Functional interaction of common allergens and a C-type lectin receptor, dendritic cell-specific ICAM3-grabbing Non-integrin (DC-SIGN), on human dendritic cells. *The Journal of biological chemistry* 2010, 285 (11), 7903–7910.
7. Курбачева О. М., Козулина И. Е. И вновь об аллергии: эпидемиология и основы патогенеза, диагностики, терапии. *Российская ринология* 2014, 4, 46–50. [Kurbacheva O. M., Kozulina I. E. One again about allergy: Epidemiology and the essentials of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Russian rhinology* 2014, 4, 46–50].
8. Аак О. В. Аллергены грибов. Особенности микогенной сенсibilизации. Проблемы медицинской микологии 2005, 7 (2), 12–16. [Aak O. V. Allergens of fungi. Features of mycogenic sensitization. *Problems of medical mycology* 2005, 7(2), 12–16].
9. Коровкина Е. С., Мокроносова М. А. Аллергия к клещам домашней пыли с позиций молекулярной аллергологии. *Медицинская иммунология* 2012 (14), № 4–5, 279–288. [Korovkina E. S., Mokronosova M. A. House dust mite allergy in view of molecular allergology. *Med. Immunol.* 2012 (14), 4–5, 279–288].
10. Matsuo H., Yokooji T., Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. *Allergology International.* 2015, 64, 332–343.
11. Alessandri C., Ferrara R., Bernardi M. L., Zennaro D., Tuppo L., Giangrieco I., Tamburrini M., Mari A., Ciar-diello M. A. Diagnosing allergic sensitizations in the third millennium: why clinicians should know allergen molecule structures. *Clin. Transl. Allergy.* 2017, 7 (21), 1–9.
12. Kraft S., Kinet J.-P. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nature Reviews | Immunology* 2007, 7, 365–378.
13. Jensen-Jarolim E., Mechtcheriakova D., Pali-Schöll I. The targets of IgE: allergen-associated and tumor-associated molecular patterns., *Cancer and Ig E.* Springer Science+Business Media 2010, 231–254.
14. Pali-Schöll I., Jensen-Jarolim E. The concept of allergen-associated molecular patterns (AAMP). *Current Opinion in Immunology.* 2016, 42, 113–118.

DIVERSE AND CROSS-LINKING SENSITIZATION IN ASTHMA AND OTHER ATOPIC ALLERGIC CONDITIONS

© 2018 V. S. Sviridova¹, P. Yu. Isaev¹, M. I. Romanova¹,
N. S. Koshkarova¹, T. V. Koshovkina¹, A. N. Shkatova²

¹*Siberian State Medical University, Tomsk, Russia*

²*Student Polyclinic Hospital, Tomsk, Russia*

Received: 15.05.2018. **Accepted:** 23.06.2018

Role of allergen-associated molecular patterns as possible factors in the development of cross-linking sensitization to allergens is described, and different allergens, which may count for much before the choice of allergen-specific immunotherapy are elucidated in patients with asthma and other atopic allergic conditions.

Key words: allergen-associated molecular patterns, allergen-specific immunotherapy, bronchial asthma, mold allergens

Authors:

Sviridova V. S., ✉ MD, PhD, Assistant Professor of Immunology and Allergy Dept, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

634050 Tomsk, Siberian State Medical University. Phone: +79138668699; **E-mail:** VSSviridova@mail.ru

Isaev P. Yu., MD, Assistant Professor of Immunology and Allergy Dept, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Romanova M. I., MD, Junior Researcher of Immunology and Allergy Dept, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Koshkarova N. S., MD, PhD, Assistant Professor of Immunology and Allergy Dept, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Koshovkina T. V., MD, PhD, Associate Professor of Immunology and Allergy Dept, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Shkatova A. N., MD, PhD, Allergist of Student Polyclinic Hospital, Tomsk, Russia.