

## Новый подход в терапии поллинозов

1 – НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ, г. Москва;

2 – ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, г. Москва

V.V.Osipova, A.G.Chuchalin, S.S.Grigoryan

## Novel approach to therapy of pollinosis

Поллиноз занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических состояний [1]. По разным данным, в мире им страдают от 0,2 до 39 % населения [2]. Заболевание с примерно одинаковой частотой поражает мужчин и женщин преимущественно в возрасте от 14 до 40 лет, проживающих в городах. По результатам эпидемиологических исследований среди больных поллинозом доля сельских жителей составляет всего лишь 25 %, в то время как 75 % пациентов проживают в городе [1]. Истинная частота поллиноза в России изучена недостаточно. По данным исследований, выполненных в некоторых районах страны (г. Москва, г. Санкт-Петербург, Краснодарский край, Саратовская область, г. Иркутск и Иркутская область и др.), она варьирует от 1,4 до 5,7 % [3].

Медико-социальное значение поллиноза обусловлено его широкой распространенностью и негативным влиянием на качество жизни пациентов [3], поскольку бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит существенно ограничивают физические, психические и социальные возможности пациента. Взаимосвязь двух этих заболеваний становится предметом активного обсуждения, о чем свидетельствуют многочисленные отечественные и зарубежные публикации. Актуальность проблемы подчеркивается также в документе Всемирной организации здравоохранения "*Allergic rhinitis and its impact on asthma*" (2001) [4], основной целью которого является привлечение к ее решению широкого круга специалистов.

Концепция поллиноза основана на его трактовке как классического аллергического заболевания, характеризующегося острым аллергическим воспалением слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, кожи, в основе которого лежит аллергическая реакция немедленного типа [2, 5]. Таким образом, в результате аллергического воспаления, протекающего при участии тучных клеток, эозинофилов, лимфоцитов, базофилов и др., происходит повышение секреции слизи на слизистых оболочках, угнетается функция мерцательного эпителия дыхательных путей. В результате отека слизистой дыхательных путей, спазма гладкой мускулатуры дыхание становится затрудненным [6]. Эти процессы вызваны активацией и дегрануляцией тучных клеток и базофилов и

"дружным" выбросом в участок тканей (местный процесс) или кровь (системный процесс) биологически активных медиаторов. Современные представления об иммунологических аспектах патогенеза аллергических заболеваний, в том числе поллиноза, свидетельствуют о ключевой роли в механизме развития аллергических реакций 1-го типа дисбаланса в системе субпопуляций Th1/Th2-лимфоцитов, опосредованного преобладанием соответствующего цитокинового профиля.

Последние исследования в области аллергологии и иммунологии расширили понимание того, как регулируется адаптивный иммунный ответ у больных с аллергическими заболеваниями, при этом отмечается важная роль Т-регуляторных клеток в этом процессе [7, 8].

Клиническим проявлениям болезни предшествует период сенсибилизации (иммунологическая стадия), когда аллергены пыльцы растений, обладающей фактором проницаемости, достигают антигенпрезентирующих клеток (клеток Лангерганса и макрофагов), которые представляют их антигенные детерминанты Th0-лимфоцитам, стимулируя их поляризацию в сторону Th2-лимфоцитов [3].

Две субпопуляции Т-хелперов противодействуют дифференцировке и активации альтернативной субпопуляции, что обусловлено противодействием конкурирующих цитокинов: в частности, интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ) индуцирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в направлении Th1-клеток и ингибирует формирование Th2-клеток. Обратный эффект вызывают цитокины Th2-клеток: интерлейкин-4 (IL-4) направляет дифференцировку Th0-лимфоцитов в сторону Th2, а интерлейкин-10 (IL-10) и интерлейкин-13 (IL-13) вместе с IL-4 ингибируют образование Th1-лимфоцитов [9]. В-лимфоциты сначала активируются антигеном при участии IL-4, затем пролиферируют в ответ на интерлейкин-5 (IL-5) и превращаются в плазматические клетки под действием интерлейкина-6 (IL-6) [10]. IL-4 и IL-13 отвечают за переключение изотипа В-клеток на синтез Ig E. IL-3, IL-5, GM-CSF, RANTES обуславливают поддержание тканевой эозинофилии за счет повышения продукции эозинофилов в костном мозге, продления их срока жизни, угнетения апоптоза,

активации прилипания к сосудистому эндотелию и хемотаксису [10, 11].

Современные подходы к лечению аллергических заболеваний заключаются в попытке сместить соотношение между Th1 и Th2, т. е. подавить созревание Th2, которые продуцируют цитокины, отвечающие за синтез цитокинов (IL-4 и IL-13) В-лимфоцитами и активацию эозинофилов (IL-3, IL-5, GM-CSF, RANTES), и инициировать дифференцировку Th1, что дало бы возможность заблокировать синтез IgE и предотвратить развитие вышеперечисленных реакций [12, 13].

В настоящее время не существует иммунокорректоров с доказанной селективной способностью изменять баланс Th1/Th2-клеток в указанном направлении и разрешенных к медицинскому применению при аллергических заболеваниях [14]. До сих пор единственной терапевтической стратегией, эффективность которой подтверждена, остается специфическая иммунотерапия с применением цельных аллергенов. Однако использование этого метода ограничено ассоциированным с ним высоким риском системного побочного действия [15, 16].

Разработка и внедрение в практику лечения и профилактики аллергических процессов эффективных, безопасных иммунокорректоров, обладающих способностью избирательно понижать синтез и секрецию цитокинов Th2-клетками являются актуальными задачами клинической аллергологии и иммунологии [14, 17, 18]. Перспективными среди подобных препаратов представляются интерфероны 1-го типа, которые играют центральную роль в защите организма против вирусных инфекций, становлении врожденного иммунного ответа и дифференцировке Th1-лимфоцитов [19].

Благодаря своим разнообразным свойствам (противовирусные, антипролиферативные, иммуномодулирующие и др.) препараты интерферона уже давно и успешно применяются в клинической практике для лечения онкозаболеваний, гепатитов В и С, вирусных инфекций и т. д. [19–23]. В последнее время появились публикации об использовании интерферона альфа (IFN- $\alpha$ ) в комплексной терапии атопических заболеваний [24, 25], а также в качестве сопутствующей терапии при специфической десенсибилизации больных аллергией (т. н. форсифицированная специфическая иммунотерапия — СИТ) [26]. Однако, несмотря на положительный клинический эффект, на практике применение интерферонов при аллергических заболеваниях ограничено из-за риска развития возможных гриппоподобных симптомов и аллергических реакций [27, 28]. Нередко при длительном приеме высоких доз интерферонов возможны депрессия, сонливость, повышение возбудимости, бессонница, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения и другие осложнения [19].

Как известно, при местной иммунотерапии уменьшается общее резорбтивное, иногда токсичес-

кое действие препаратов (кортикостероидов, иммунодепрессантов) на организм и отмечается наиболее интенсивное их влияние на местный мукозальный иммунитет, нередко играющий ведущую роль в патологическом процессе, что особенно перспективно для цитокинотерапии [29]. Учитывая, что процесс сенсibilизации при поллинозе обычно происходит при контакте аллергенов с поверхностями слизистой оболочки, откуда произведенный IgE поступает в кровь под контролем IL-4 [28], можно полагать, что использование цитокинов типа IFN- $\alpha$  на слизистой оболочке как средства коррекции может оказаться особенно эффективным. В экспериментальном исследовании, выполненном на мышах, сенсibilизированных к аллергенам пыльцы амброзии, впервые было показано, что оромукозальное применение IFN- $\alpha$  даже в самых высоких дозах ( $10^4$  и  $10^5$  МЕ) не вызывало таких побочных эффектов, как лейкопения или миелосупрессия, которые возникают, как правило, при парентеральном введении той же самой дозы IFN- $\alpha$ . В дополнение к этому IFN- $\alpha$  является мощным антивирусным средством, оказывающим воздействие на вирусные инфекции верхнего респираторного тракта.

Оромукозальное введение IFN- $\alpha$  в дозе 1000 МЕ оказалось столь же эффективным, как и его парентеральное введение: отмечалось снижение, хотя и не столь выраженное, как при парентеральном введении, продукции специфических IgE и задействованных эозинофилов в сочетании с подавлением воспаления и гиперреактивности дыхательных путей. Предполагается, что терапевтические эффекты оромукозального применения IFN- $\alpha$  связаны с активацией клеточного иммунитета в лимфоидной ткани полости рта, а не с всасыванием нативного IFN [30].

При наличии достаточных доказательств клинической эффективности таких препаратов в контролируемых исследованиях могут быть внесены соответствующие дополнения в схемы базисной терапии аллергических заболеваний [31, 32].

## Литература

1. Курбачева О.М., Латышева Е. А. Особенности терапевтических подходов при сезонных аллергических заболеваниях. Лечащий врач 2005; 3: 16–19.
2. Горячкина Л.А., Передкова Е.В., Храмова Н.Н. Поллинозы: Учеб. пособие / Под ред. В.Е. Щитина. М.; 2004. 2–15.
3. Емельянов А.В., Дзюба О.Ф. Поллинозы. В кн.: Методическое пособие с атласом и описанием некоторых растений и их пыльцы, вызывающей пыльцевую аллергию. М.; 2005. 1–10.
4. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108 (5): 147–334.
5. Хаитов Р.М. (ред.). Клиническая аллергология. М.: Медпресс-информ; 2002.
6. Беклемишев Н.Д., Ермакова Р.К., Мошквич В.С. Поллинозы. М.: Медицина; 1985. 115–116.

7. Seroogy C.M., Gern J.E. The role of T regulatory cells in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 996–999.
8. Romagnani S. Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy* 2006; 61: 3–14.
9. Генне Н.А., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А., Намазова Л.С. (ред.). Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 2-е изд. М.: Издательский дом "Русский врач"; 2006. 100.
10. Bona C., Bonilla F. Textbook of immunology. 2nd ed. Amsterdam: Harwood Acad. Publ.; 1996. 406.
11. Лопатина А.С. (ред.). Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита: Пособие для врачей. СПб.: ООО "РИА-АМИ"; 2003.
12. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина; 2002.
13. Geha R.S., Jabara H.H., Brodeur S.R. Регуляция механизма рекомбинации переключения на синтез иммуноглобулина Е. *Аллергол. и иммунол.* 2005; 6 (1): 23–37.
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии. *Аллергия, астма и клин. иммунол.* 2000; 1: 9–16.
15. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний: Пособие для врачей. М.; 2002. 1–31.
16. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G. W. et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 61 (suppl. 82): 1–20.
17. Varga EM, Nouri-Aria K, Till SJ, Durham SR. Immunomodulatory treatment strategies for allergic diseases. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2003; 2 (2): 197.
18. Чувиров Г.Н., Маркова Т.П. Актуальные вопросы противовирусной терапии. *Рос. мед. журн.* 2002; 10 (3): 115–118.
19. Еришов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996.
20. Еришов Ф.И., Касьянова Н.В. Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций. *Consilium Medicum* 2004; 6 (1): 51–57.
21. Finter N.B., Chapman S., Dowd P. et al. The use of interferon- alpha in virus infections. *Drugs* 1991; 42 (5): 749–765.
22. Феликсова Л., Шебекова В., Целипанова Е. и др. Грипп-ферон у детей, больных ОРВИ. *Врач* 2001; 1: 40–41.
23. Еришов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств. *Consilium Medicum* 2001; 3 (4): 100–104.
24. Mokronosova M.A., Ospelnikova T.P., Grigorian S.S. IFN system in atopic dermatitis and bronchial asthma: treatment with IFN or IFN-inducer. *J. Interferon-Cytokine Res.* 1997; 17 (suppl. 2): S103.
25. Чучалин А.Г., Васильева О.С., Батын С.З. и др. Иммунокоррекция лейкоинфероном и человеческим лейкоцитарным интерфероном при респираторном синдроме, вызванном аллергией к латексу. В кн.: 9й Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Сборник резюме. М.; 2002. 275.
26. Медуницына Е.Н. Влияние  $\alpha$ -2 интерферона на клиническую эффективность аллерген-специфической иммунотерапии у больных atopической бронхиальной астмой и (или) аллергическим риноконъюнктивитом. *Аллергия, астма и клин. иммунол.* 2001; 12: 32–64.
27. Kulmatycki K.M., Jamali F. Therapeutic relevance of altered cytokine expression. *Cytokine* 2001; 14: 1–10.
28. Cummins J.M., Krakowka G.S., Thompson C.G. Systemic effects of interferons after oral administration in animals and humans. *Am. J. Vet. Res.* 2005; 66 (1): 164–176.
29. Новиков Д.К. Особенности и принципы иммунокорректирующей терапии и иммунореабилитации. В кн.: VII Всероссийский научный форум "Дни иммунологии в Санкт-Петербурге". / Материалы симпозиума "Эффективность Ронколейкина (интерлейкина-2) при лечении иммунодефицитов различной этиологии". СПб.; 2003. 12–37.
30. Meritet J.F., Maury C., Tovey M.G. Effect of oromucosal administration of IFN-alpha on allergic sensitization and the hypersensitive inflammatory response in animals sensitized to ragweed pollen. *J. Interferon. Cytokine Res.* 2001; 21 (8): 583–593.
31. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера; 1998.
32. Цой А.Н., Архинов В.В. Применение системы доказательной медицины в лечении бронхиальной астмы. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (1): 4–8.

Поступила 17.05.07  
 © Коллектив авторов, 2007  
 УДК 616.2-022.8-085