



Сергій Вікторович ЗАЙКОВ, доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), президент ВГО «Асоціація алергологів України»

МЕТААНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ РЕСПІРАТОРНОЇ АЛЕРГІЇ

У наш час вважається, що алергічні захворювання (АЗ) є наслідком порушення імунологічної толерантності до алергенів довкілля, котра регулюється Т-клітинною ланкою імунітету.

Суть алергенспецифічної імунотерапії (АСІТ) полягає в повторному введенні пацієнту доз алергену, що дає змогу виробити специфічну клінічну й імунологічну толерантність. У результаті цього зменшується вираженість симптомів і покращується природний перебіг хвороби.

Хоча протягом тривалого часу цінність АСІТ у лікуванні алергічної бронхіальної астми (БА) була дискусійною, наразі вона однозначно визнана. У всіх пацієнтів з БА потрібно збирати алергологічний анамнез та регулярно проводити алергологічне обстеження для підтвердження необхідності уникнення алергенів і вибору оптимального лікування. Більшість осіб з алергічною БА мають коморбідні стани: atopічний дерматит, харчові алергії, алергічний риніт (АР).

АСІТ є єдиним доказовим способом лікування, здатним формувати толерантність до певних алергенів у осіб з АР. АСІТ порушує базисні процеси розвитку АЗ у цих осіб, забезпечує довготривалий терапевтичний ефект і зупиняє прогресування сенсibilізації та виникнення вторинних захворювань. Натомість єдиним ефектом інших схвалених для лікування інгаляційних АЗ фармакопрепаратів є виключно симптоматична дія. АСІТ є ефективною незалежно від тяжкості АЗ, віку пацієнта й наявних коморбідностей. Важливо також, що цей метод може застосовуватися як монотерапія або як додатковий засіб залежно від стану пацієнта.

Фахівці продовжують вивчати механізм дії АСІТ. Зокрема, підшкірна АСІТ (ПСІТ) посилює синтез імуноглобулінів (Ig) G, так званих блокувальних антитіл,

водночас знижуючи вироблення алергеноспецифічних IgE. Шляхом зниження залучення до патологічного процесу запальних клітин, активації останніх і вивільнення медіаторів алергії (простагландину D₂, еозинофільного катіонного білка, гістаміну) ПСІТ також протидіє алергеноспецифічному запаленню. Усі ці ефекти сприяють розвитку імунологічної толерантності та тривалій перебудові імунної системи, яка триває навіть після припинення лікування.

Механізми дії сублінгвальної АСІТ (СЛІТ), яка спрямована на дендритні клітини слизової оболонки, дотепер вивчені не повністю, проте вважається, що вони відповідають механізмам дії ПСІТ.

Більшість клінічних досліджень, проведених за участю осіб з АР, продемонстрували ефективність АСІТ, а деякі з них – і сприятливий вплив на перебіг коморбідної БА. АСІТ (підшкірна та сублінгвальна) дає змогу зменшити призначення інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), необхідних для контролю астми. У дослідженні, проведеному для підтвердження вищенаведеного, СЛІТ достовірно зменшувала частоту тяжких епізодів астми після скасування ІКС порівняно з плацебо. Проведені пізніше рандомізовані клінічні дослідження та дані реальної клінічної практики забезпечують надійну доказову базу АСІТ у пацієнтів з БА незалежно від тяжкості хвороби,

віку пацієнта чи коморбідних станів. Важливо, що АСІТ можна застосовувати і як монотерапію, і як допоміжний метод лікування залежно від індивідуальних особливостей пацієнта.

АСІТ являє собою єдине етіотропне лікування АЗ, відтоді як Нун і Фрімен у 1911 р. та Лаудермілк у 1914 р. створили алергенотерапію з метою лікування сезонного АР у відповідь на пилок трави, який того часу називали сінною лихоманкою. Поширення АСІТ підтримують дані, що демонструють клінічну ефективність цього методу. Однак, оскільки результати досліджень із цього приводу є гетерогенними, в оцінюванні ефективності АСІТ варто врахувати кілька нюансів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Метааналіз являє собою статистичний метод, який узагальнює результати багатьох окремих досліджень і дає змогу обчислити ефективність досліджуваного лікування. Крім того, метааналіз допомагає обчислити та пояснити гетерогенність

даних різних досліджень. Автори цього матеріалу проаналізували різні метааналізи, присвячені ефективності АСІТ, у тому числі ПСІТ і СЛІТ, щоб допомогти лікарям сформулювати об'єктивний погляд на цей метод. Для цього було проведено пошук літератури в базах даних PubMed, Embase, Cochrane та Web of Science від їх заснування до 08.11.2022, після чого автори переглянули знайдені джерела й обрали 25 із них для ретельного аналізу (14 джерел стосувалися СЛІТ, 4 – ПСІТ, 4 – і СЛІТ, і ПСІТ, а 3 – внутрішньолімфатичної імунотерапії [ВЛІТ]). Основні характеристики включених досліджень представлено в таблиці.

РЕЗУЛЬТАТИ

✧ Загальна оцінка симптомів ✧

Узагальнення результатів усіх метааналізів показало, що АСІТ (включно з ПСІТ, СЛІТ і ВЛІТ) має перевагу над іншими видами фармакотерапії в зменшенні загальної оцінки симптомів (рис. 1).

ТАБЛИЦЯ. Характеристики включених досліджень

Автори, рік	Пацієнти	Кількість досліджень та учасників	Вид респіраторної алергії	Вид імунотерапії	Оцінювані результати
Calamita et al., 2006	Дорослі та діти	25 досліджень; 706 учасників	Астма	СЛІТ	②③④
Calderon et al., 2007	Дорослі	21 дослідження; 871 пацієнт	АР	ПСІТ	②④⑥
Chen et al., 2020	Діти	16 досліджень; 736 пацієнтів	АР	СЛІТ	②③
Compalati et al., 2009	Дорослі та діти	12 досліджень; 505 пацієнтів	БА, АР	СЛІТ	②
Dhami et al., 2017	Дорослі та діти	15 досліджень	БА	СЛІТ/ПСІТ	②③⑦
Di Bona et al., 2012	Дорослі та діти	36 досліджень; 5783 пацієнти	АР	СЛІТ/ПСІТ	②
Dranitsaris et al., 2014	Дорослі та діти	20 досліджень	АР	СЛІТ/ПСІТ	③
Feng et al., 2017	Діти	26 досліджень; 2917 пацієнтів	АР	СЛІТ	②
Feng et al., 2014	Дорослі та діти	8 досліджень; 567 пацієнтів	АР	ПСІТ	①②③
Li et al., 2018	Дорослі	7 досліджень; 2723 пацієнти	АР	СЛІТ	①⑤
Liao et al., 2015	Діти	11 досліджень; 454 пацієнти	БА	СЛІТ	①②③⑤⑥
Lu et al., 2015	Дорослі та діти	19 досліджень; 796 пацієнтів	БА	ПСІТ	①②③⑥⑦
Normansell et al., 2015	Дорослі та діти	52 дослідження; 5077 пацієнтів	БА	СЛІТ	②③
Penagos et al., 2006	Діти	10 досліджень; 577 пацієнтів	АР	СЛІТ	①②
Radulovic et al., 1996	Дорослі та діти	49 досліджень; 2589 пацієнтів	АР	СЛІТ	①②⑤⑥
Tao et al., 2014	Дорослі та діти	16 досліджень; 794 пацієнти	БА	СЛІТ	①②③⑤⑥⑦
Tie et al., 2021	Дорослі	39 досліджень	АР	СЛІТ/ПСІТ	②④
Wilson et al., 2005	Дорослі та діти	22 дослідження; 979 пацієнтів	АР	СЛІТ	①②⑤⑥
Penagos et al., 2008	Діти	9 досліджень; 241 пацієнт	БА	СЛІТ	②
Abramson et al., 2010	Дорослі та діти	75 досліджень; 3506 пацієнтів	БА	АСІТ	②⑦
Olaguibel et al., 2005	Діти	7 досліджень; 256 пацієнтів	АР, БА	СЛІТ	
Werner et al., 2021	Дорослі та діти	17 досліджень; 690 пацієнтів	АР	ВЛІТ	④
Zhu et al., 2022	Дорослі	4 дослідження; 134 пацієнти	АР	ПСІТ	③④
Hoang et al., 2021	Дорослі	10 досліджень; 483 пацієнти	АР	ВЛІТ	②④⑤⑥
Aini et al., 2021	Дорослі	11 досліджень; 452 пацієнти	АР	ВЛІТ	①②④

Примітки. ① – оцінювання симптомів; ② – оцінювання застосовуваної фармакотерапії; ③ – оцінювання побічних ефектів; ④ – оцінювання симптомів і фармакотерапії; ⑤ – оцінювання рівнів IgE; ⑥ – оцінювання рівнів IgG₄; ⑦ – оцінювання об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁).

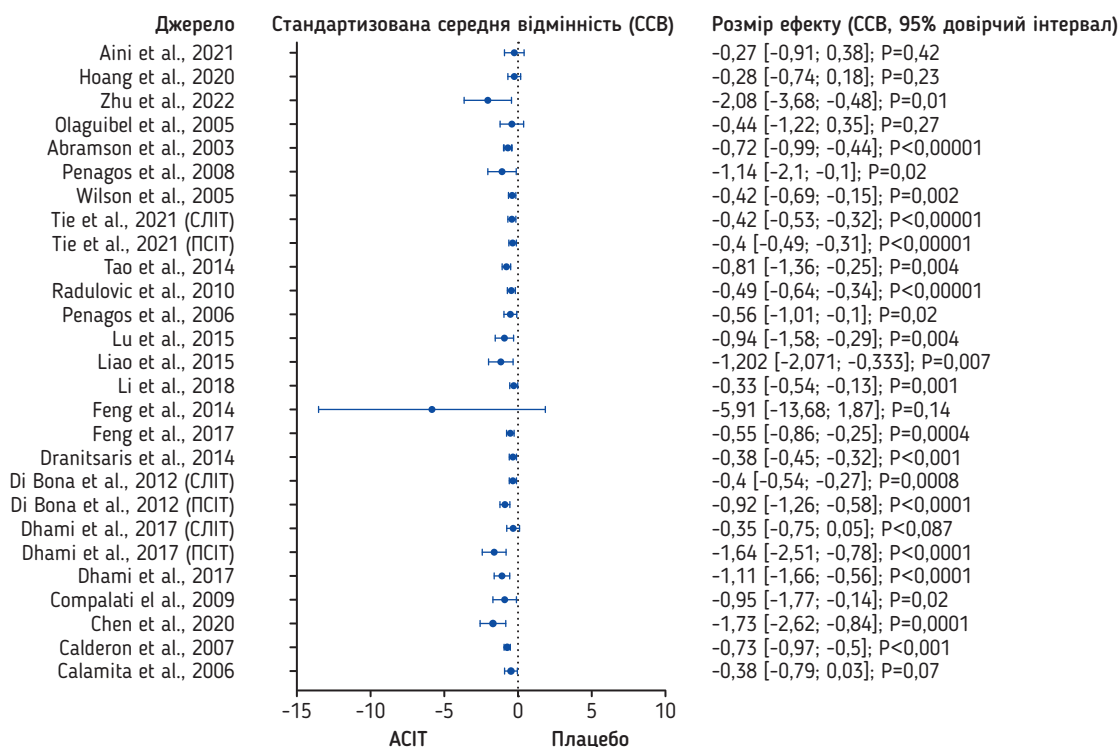


Рис. 1. Ефективність АСІТ у зниженні вираженості симптомів АЗ

✂ Вплив АСІТ на потребу в інших медикаментах

Вплив АСІТ на кількість застосовуваних препаратів було описано у 20 дослідженнях. Доведено, що АСІТ має перевагу над традиційною

фармакотерапією в зниженні кількості необхідних препаратів (рис. 2).

Аналогічний результат було отримано при поєднаному аналізі потреби в інших медикаментах і вираженості симптомів (рис. 3).

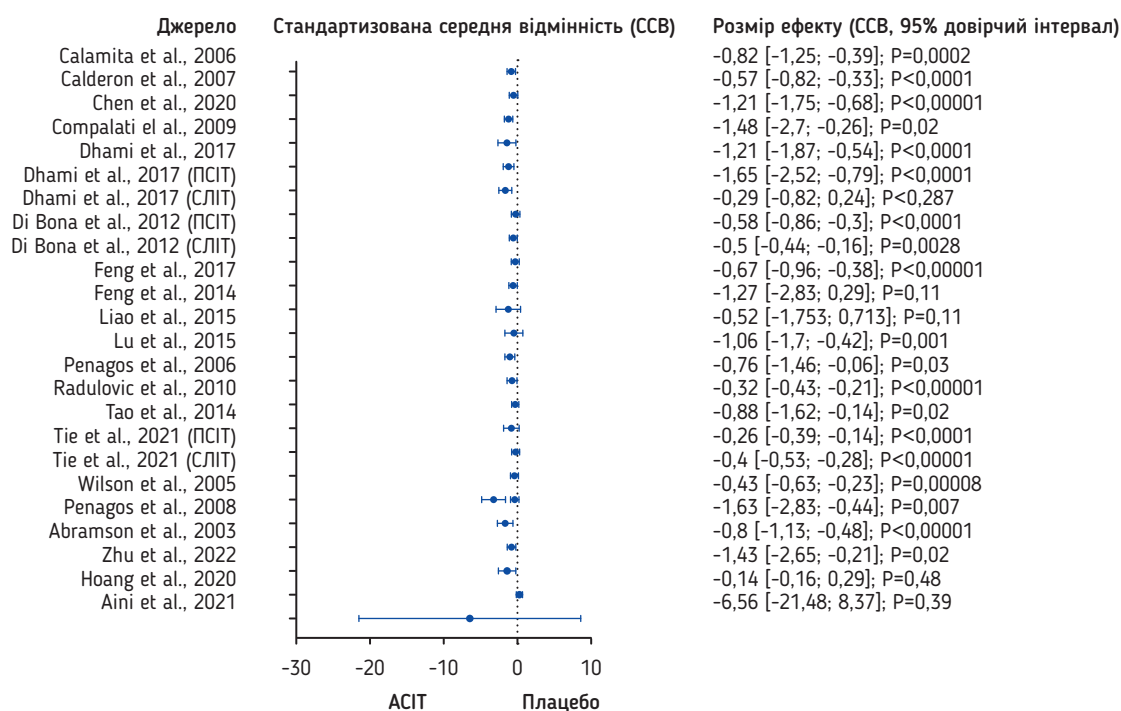


Рис. 2. АСІТ має перевагу над традиційною фармакотерапією в зниженні кількості необхідних препаратів

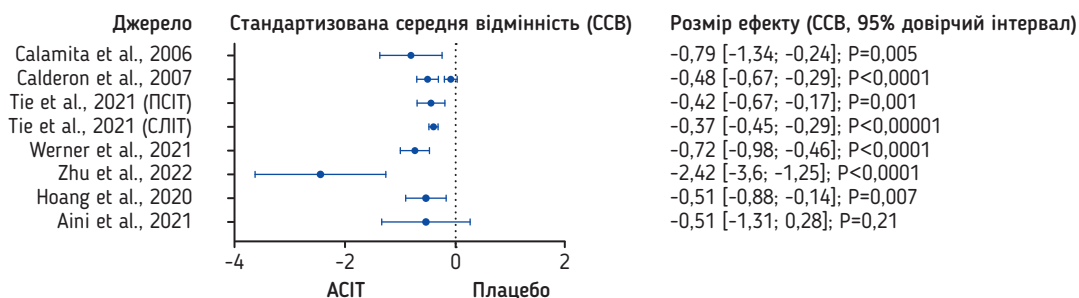


Рис. 3. АСІТ має перевагу над традиційною фармакотерапією в зниженні вираженості симптомів і кількості необхідних препаратів

✂ Побічні ефекти ✂

Частоту побічних ефектів було описано в 11 проаналізованих дослідженнях. Загалом АСІТ частіше спричиняє небажані побічні явища, ніж інші види лікування.

✂ Рівні імуноглобулінів E та G₄ ✂

Щодо підвищення рівня IgE АСІТ має перевагу над іншими видами лікування (рис. 4А). Аналогічна ситуація спостерігається і для сироваткового рівня IgG₄ (рис. 4Б).

✂ Об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) ✂

Відповідно до результатів трьох метааналізів АСІТ є ефективнішою за інші види лікування в підвищенні ОФВ₁ (рис. 5).

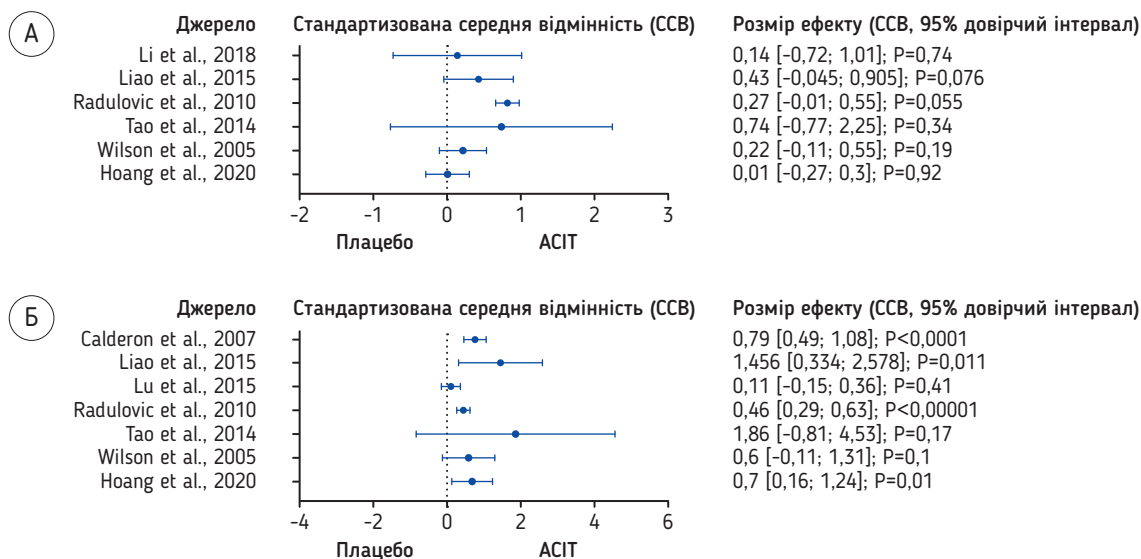


Рис. 4. А – вплив АСІТ на рівні IgE; Б – вплив АСІТ на рівні IgG₄



Рис. 5. Ефективність АСІТ у підвищенні ОФВ₁

ОБГОВОРЕННЯ

Вважається, що верхні та нижні дихальні шляхи функціонують як одна морфологічна одиниця і за умови здоров'я, і за умови патологічного стану. Наявні епідеміологічні, патофізіологічні та клінічні дані підтримують розуміння АР і БА як однієї респіраторної хвороби. І БА, й АР являють собою довготривалі запальні хвороби верхніх і нижніх дихальних шляхів, які можуть мати кілька фенотипів і виникати під впливом повторюваних алергічних або неалергічних процесів. Для кращого контролю БА й АР рекомендовано лікувати обидві ці хвороби одночасно.

Професорка Glenis Scadding (Велика Британія) й інші експерти підтримують застосування АСІТ для пацієнтів, які не відповідають на фармакотерапію та для котрих визначено чутливість до певного алергена. Хворобомодифікувальні властивості АСІТ дають змогу розпочати її застосування відносно рано. АСІТ являє собою профілактичний захід, який протидіє посиленню симптомів і підвищенню чутливості до алергенів, відмінних від тих, які спровокували перший епізод хвороби.

Незважаючи на те що АСІТ було винайдено понад століття тому, цей метод не досяг загальносвітового визнання, поки його ефективність у лікуванні БА й алергічного ринокон'юнктивіту не було підтверджено в подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях, а його механізм не було добре вивчено. Найбільші переваги від АСІТ отримують пацієнти з тяжкими АЗ верхніх дихальних шляхів і хворобами нижніх дихальних шляхів від незначної до помірної тяжкості, в яких не вдається досягти належного контролю хвороби за допомогою фармакотерапії або які не можуть чи не хочуть отримувати фармакопрепарати.

Цінність АСІТ у лікуванні респіраторних АЗ підвищують раціональні режими застосування, створення сублінгвальних таблеток і суворі вимоги до їх реєстрації як фармакопрепаратів, підвищення якості екстрактів

алергенів у результаті їх стандартизації та краще розуміння механізму дії цього методу лікування. Проте досі існує потреба у високоякісних рандомізованих дослідженнях АСІТ у дітей і дорослих з БА й АР.

Результати наявних наразі метааналізів свідчать, що АСІТ зменшує вираженість симптомів і потребу у фармакотерапії. Однак виникають і занепокоєння: наприклад, щодо достовірності результатів метааналізів, присвячених СЛІТ. Деякі науковці вважають, що негативні результати досліджень не публікують, відповідно, вони не потрапляють до метааналізів, що спотворює загальну картину. Ця проблема дійсно є актуальною, однак її поступово долає запроваджена обов'язкова реєстрація клінічних досліджень, яка дає можливість побачити всі результати, навіть негативні. Іншою проблемою метааналізів є гетерогенність включених досліджень, тобто відмінності в дизайні, оцінюваних наслідках, проаналізованих алергенах тощо.

Цей огляд узагальнює дані щодо імунотерапії загалом, щоб допомогти лікарям-клініцистам у їхній щоденній роботі. Метааналіз включає 25 досліджень, проаналізованих щодо зміни вираженості симптомів, потреби в ліках і кількості побічних ефектів. У деяких зі включених до аналізу досліджень було також вивчено вплив АСІТ на рівні IgE й IgG₄, ОФВ₁ і кількість побічних ефектів. Отримані результати свідчать, що попри певні небажані побічні ефекти АСІТ здатна ефективно зменшувати ознаки та симптоми астми й АР, тому доцільно рекомендувати цей метод для лікування респіраторних АЗ. Зазначений висновок відповідає результатам попередніх метааналізів.

Результати цього огляду підкреслюють потребу в стандартизації оцінювання симптомів АЗ та їх фармакотерапії, оскільки це полегшить інтерпретацію отриманих результатів. Однак, на думку авторів, застосовані у включених до цього огляду дослідженнях надійні статистичні методи й однастайність отриманих результатів дають можливість узагальнювати ці результати та робити чіткі висновки.

Література

Xue Li, Juju Shang, Jian Liu, Yong Zhu. A meta-analysis investigating the efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy in the management of respiratory allergies. *Journal of Asthma*. 2024 Apr 30. doi: 10.1080/02770903.2024.2349604.