

Специфична диагностика и имуноterapia на алергичните заболявания

Акад. д-р Боздан Петрунов, н.с. д-р Георги Николов, дм

Лаборатория по алергия, Национален център по заразни и паразитни болести – София

Интересът на клиничната медицина към качествена диагностика и специфично лечение на алергичните заболявания се дължи на факта, че 30-40 % от населението на развитите страни е с atopична свръхчувствителност. Това обяснява необходимостта от комплексна диагноза, лечение и профилактика на алергичните заболявания.

Комплексна диагноза

Комплексната диагноза на алергичните заболявания изисква:

- ♦ подробно проучване на историята на заболяването, насочено главно към разкриване на основните алергизиращи фактори в обкръжаващата пациента среда;
- ♦ физикален преглед за установяване на актуалното състояние на пациента;
- ♦ допълнителни инструментални изследвания – функционално изследване на дишането, бронхо-алвеоларен лаваж, изследване на хрчка и др.;
- ♦ и най-същественото в работата на алерголога – доказване на специфичната алергенна сенсibilизация чрез *in vivo* и *in vitro* методи.

Memogu in vivo

In vivo методите за доказване на специфична сенсibilизация са класически начин за диагностика на алергията. Най-често използвани са кожно-алергичните проби (КАП). Чрез тях се откриват алерген-специфични IgE антитела, фиксирани върху мастоцитите в кожата. КАП са „златен стандарт“ в това отношение поради високата им специфичност и чувствителност и възможността да бъдат изпълнени лесно и бързо от квалифициран

персонал, без необходимост от скъпа апаратура. Въпреки тези предимства те имат и редица слаби страни:

- ♦ могат да предизвикат неприятни реакции на обостряне на алергичното състояние;
 - ♦ качествено им изпълнение при деца до 5 години е невъзможно, както и в случаи на кожни обриви или след прием на антихистаминови препарати или глюкокортикостероиди;
 - ♦ към тези недостатъци трябва да се прибави и субективността при тяхното извършване и особено – при отчитането им.
- Всичко това стимулира търсенето и разработването на *in vitro* методи за оценка на алергичното състояние, основани на обективно апаратно отчитане по унифицирани, добре стандартизирани и валидирани методи.

Memogu in vitro

Във всекидневната алергологична практика се използват широко най-разнообразни варианти на радиоимунологични, имуоензимни, имуофлуоресцентни и имуохемилюминисцентни методи за определяне на алерген-специфичните IgE и отделните суб-класове IgG антитела (като с особено значение са IgG4 като еквивалент на т. нар. „блокиращи антитела“, появяващи се в хода на алерген-специфичната имуноterapia). Този тип изследвания дават информация предимно за един от елементите на алергичната реакция – алерген-специфичните антитела от различни класове в кръвния серум.

Днес алерген-специфичните IgE и IgG антитела могат най-точно да се определят чрез използването на ImmunoCAP – напълно авто-

матизирана, мултифункционална система за определяне на различни имунологични показатели по метод, подобен на ELISA. Точното определяне на количеството на серумния алерген-специфичен IgE се гарантира от калибрирането на апарата спрямо Референтния стандарт на СЗО за IgE и възможността да се извърши определянето им при използване на много широка гама от алергени.

През последните години активно се работи по развитието и използването в клиничната практика на редица функционални клетъчни методи *in vitro*, базирани на базофилите и мастоцитите. Успехите в това направление се основават на натрупаните данни за ролята на тези клетки в алергичните реакции, на откриването на редица фенотипни маркери, свързани с тяхната идентификация и функционална активност, на създаването на моноклонални антитела за доказването им и на успешното развитие в технологията на многоцветната лазерна флоуцитометрия, позволяваща доказването на много малки популации от клетки в цялостна кръв. Всичко това представлява основа за създаването на *in vitro* тестове за специфична диагностика на алергичното състояние, използвани успешно в клиничната алергологична практика. Това се постига с доказването на три известни засега идентификационни маркера за базофилите – високо афинитетният IgE рецептор (FcεRI), CD 123, CD 203c. Всеки един – в комбинация с добре известния активационен маркер CD 63, който се свързва с алерген-специфичната активация и дегрануация на базофилите и отделянето на хистамин от тях, може да бъде използван за разработване на

имуноterapia

функционален тест за доказване на atopичната свръхчувствителност.

Вече се натрупаха много данни, показващи големите възможности на тези методи. Във връзка с това най-отдавна и най-широко у нас се използва т. нар. Vasotest, с който се определя количествената дегрануляция на базофилите и освобождаването на медиаторите чрез експресията на високо афинитетния IgE рецептор и CD63 при алергия към полени, микрокърлежи и храни. В няколко наши проучвания на алергично болни, сенсibiliзирани към тревни полени и микрокърлежи в домашния прах (*D. Pteronyssinus*), беше установена висока специфичност и чувствителност на този нов метод. Наблюдавана бе също и много добра корелация с нивото на специфичните IgE антитела в серума и кожно-алергичните проби (тоест с нивото на свързаните на повърхността на кожните мастоцити специфични IgE антитела), което е важно за всекидневната диагностична практика. Това направление разкрива много големи перспективи за проучване характера и степента на изява на алергичното състояние, стимулира търсенето на други, нови идентификационни маркери за базофилните левкоцити от алергични пациенти, които още по-пълно да разкрият степента на сенсibiliзацията и нейната специфичност. Това е особено важно в случаите на противоречиви резултати от определянето на алерген-специфичните IgE в серума и кожно-алергичните проби.

Условия за качествена диагностика

Не трябва да се забравя, че за осъществяването на качествена диагностика и специфично лечение на алергичните състояния е необходимо наличието на разнообразни високо пречистени и специфични алергенни препарати. Това определя големия интерес към разработването на такива биологични продукти и особено към изолирането на основните алергизиращи молекули от природните алергени. Целта е използването им като антиге-

ни в различни методи *in vitro* за определяне на материалния субстрат на алергичната реакция или за получаване на съответни моноклонални антитела спрямо тях. Съвременната молекулярна биология помогна за секвенирането и клонирането на стопици т. нар. „главни алергени“ (major allergens) от всички най-важни и широко разпространени алергизиращи субстанции – полени, микрокърлежи, плесени, храни, епидермални животински образувания, бактерии и инсекти. Те формират голяма „алерготека“ и позволяват използването им във високо специфични диагностични изследвания, а чрез генно-инженерни технологии – и за получаване на рекомбинантни алергенни препарати за целите на имуноterapiaта. Няма съмнение, че това направление ще продължава да се развива много интензивно и разкрива огромни възможности в бъдеще.

Значение на изследването на алергизиращите фактори

Изследването на алергизиращите фактори в околната среда и по-специално във въздуха има голямо значение в цялостната етиологична диагноза на алергичните заболявания и тяхната профилактика. Определянето на т. нар. „in door“ и „out door“ алергени не само с добре известните биологични и химични методи, но и с помощта на имунологична *in vitro* технология, базирана на използването на съответни моноклонални антитела към основни „главни“ алергени (major allergens) от най-разпространените биологични алергизиращи фактори от околната среда – микрокърлежи, полен, плесенни спори, епидермални образувания и др., разкрива големи възможности за обогатяване на знанията и има успешно практическо приложение. Наши проучвания в това отношение показаха определено по-високо съдържание на „главния“ алерген от *D. pteronyssinus* – Der p1 в жилищата на хора, страдащи от дихателна алергия със сенсibiliзация към микрокърлежите – 33 ng/ml, в сравнение с намереното в домашната среда на клинично

здрави хора – 25 ng/ml.

Сигурната диагноза на алергичното/atopичното състояние определя до голяма степен и резултата от успешното му етиопатогенетично лечение, основано на алерген-специфичната имуноterapia (хипосенсибилизация).

СХС

Само комплексният подход на лечение на алергичните заболявания може да доведе до траен и задоволителен клиничен резултат. В случаите на т. нар. atopични алергични реакции най-голямо значение има алерген-специфичната имуноterapia / хипосенсибилизация или алергенна ваксинация, както се нарича в последно време. Единствено тя е в състояние да доведе до т. нар. „имунологично оздравяване“.

„СХС е крайъгълен камък в комплексната терапия на алергичните заболявания. Няма по-добър съвременен метод на лечение, който може да се предложи на пациентите, страдащи от atopична свръхчувствителност“, заяви бившият председател на Европейската академия по алергология и клиничната имунология проф. Пиер Шарпен (Франция).

Високата ефективност на този етиопатогенетичен метод на лечение е доказана много убедително през последните години с десетки, двойно слепи плацебо-контролирани клинични наблюдения в много страни по света. **При не по-малко от 70 % от болните, лекувани по този метод, се получават отлични и много добри клинични резултати**, при около 15 % се постига задоволителен ефект и при около 15 % – няма промяна в първоначалното състояние на лекуваните.

Наши данни въз основа анализа на 618 болни с бронхиална астма, алергичен ринит или полиноза, лекувани по метода на СХС с българските алергенни препарати и проследени в продължение на най-малко 3 години, потвърдиха напълно тези резултати. Много добър и добър клиничен резултат се установи при 71,4 % от болните с бронхиална астма, при 70,1 % от тези с алергичен ринит и при 84,5 % от страдащите от по-

- ▶ ленова алергия. Подобни данни се съобщават в десетки клинични проучвания, проведени у нас през последните 30-40 години.

Целта на СХС е да се постигне благоприятна за пациента промяна (модуляция) на имунната система, в смисъл на потискане синтеза на алергичните IgE антитела и понижаване секрецията на медиаторите на алергичните реакции (хистамин, серотонин, левкотриени и др.) чрез промяна на имунологичната реактивност на алергичния организъм от т. нар. Тн2 тип (свързан с предразположението към усилено образуване на алерген-специфични IgE антитела) към т. нар. Тн1 тип (проявяващ се с образуването на медиатори, потискащи синтеза на IgE антителата). Успоредно с това, в хода на СХС се образуват особени алерген-специфични IgГ, т. нар. „блокиращи антитела“, които имат силен афинитет към проникналите в организма алерген, свързват го и го отстраняват безвредно за организма.

Успешно провеждане на СХС

Нашият дългогодишен опит и проучвания, както и данните от световната литература показват, че най-добри клинични резултати се постигат със СХС, когато се използват алергени от полени, микрокърлежи от домашния прах, инсекти, епидермални образувания и въздушни плесени.

За успешно провеждане на СХС е необходимо:

- ♦ наличие на ефективни, специфични и безвредни алергенни препарати;
- ♦ точна етиологична диагноза;
- ♦ много внимателен подбор на болните (изключват се пациенти под 3 и над 65 години и такива с много тежко протичаща дихателна алергия и ясни данни за изразена полисенсibiliзация);
- ♦ добро познаване показанията и противопоказанията на метода и, което е особено важно – провеждане на лечението най-малко в продължение на 3, а още по-добре 5 години.

По този начин се постига истинско и трайно повлияване на патологично променената имунологична реактивност на

болните, съществено намаляване симптомите на болестта и количеството на използваните симптоматични средства. Особено подходяща и успешна е СХС в детската възраст, когато организъмът се намира в стадий на моноалергия и с този метод на лечение се постига не само отличен терапевтичен резултат, но и подчертан профилактичен ефект (тоест значително се намалява рискът от развитие на алергичното страдание). Това най-вече важи в случаите, когато се лекува алергичен ринит / поленова хрема, тъй като убедително е доказано вече, че СХС значително намалява риска от последващо развитие на бронхиална астма при пациентите.

Основно изискване при осъществяването на СХС е тя да се прилага строго индивидуално и съобразно обективното състояние на болния, неговата чувствителност и поносимост. Назначава се само от много добре подготвени алерголози.

Основен и поддържащ курс на лечение

СХС се състои от основен и поддържащ курс на лечение.

Основен курс. Алергенните препарати се въвеждат строго подкожно – 2 пъти седмично в постепенно повишаващи се дози (от 0,1 до 0,6 ml) до достигане на най-високата концентрация. Обикновено това е 1000 VU/ml за инхалативните, кърлежовите, бактериалните, плесенните, инсектните алергенни препарати, 5000 PNU/ml – за поленовите и 10 000 PNU/ml – за алергоидите.

Поддържаща терапия. След завършване на основния курс на лечение задължително се продължава с поддържаща терапия, която включва подкожното въвеждане на най-високата достигната доза и концентрация на алергенния препарат, който се понасят добре от болния, в продължение на минимум 3 години в различни интервали от време – един път на 7, 10, 14 и 30 дни – в зависимост от състоянието на пациента и резултата от лечението.

Алергенните препарати, които се произвеждат у нас (Лаборатория по алергия при НЦЗПБ)

за нуждите на специфичната диагностика и СХС, отговарят на всички най-съвременни изисквания за висока ефективност и безвредност. Те се произвеждат в условията на т. нар. Добра производствена практика, съобразно изискванията на ISO 9001/2008 и представляват индивидуални набори от различни разреждания на отделните алергенни екстракти. Изготвят се за всеки пациент въз основа на анамнезата, резултата от кожно-алергичните проби и / или определянето на алерген-специфичните IgE антитела в серума му. По този начин се постига високо специфично, индивидуализирано лечение на болните, което гарантира успешните клинични резултати.

В нашата страна има богат над 45-годишен опит в приложението на СХС. Стотици хиляди болни са лекувани и се лекуват по този начин, като много рядко се наблюдават странични реакции. Обикновено те се проявяват под формата на зачервяване, погубване или болка на мястото на инжектирането на алергена, но са бързо преходни и не нарушават схемата на лечение. Много рядко (в 0,025 – 0,05% от случаите) се наблюдават общи или системни реакции, които опитният алерголог овладява успешно с някои добре известни прийоми:

- ♦ увеличаване интервала между две инжекции;
- ♦ намаляване дозата и концентрацията на въвеждания алерген;
- ♦ даване на антихистаминов препарат 30 минути преди инжектирането му и др.

Задължително е, когато се провежда СХС, да се разполага с добре заредена аптека за спешна помощ, съдържаща антихистаминови и глюкокортикостероидни препарати за парентерално приложение, адреналин и кардиотоници.

В заключение можем с увереност да твърдим, че специалистите – алерголози в България разполагат с най-съвременните методи за качествена и прецизна комплексна диагностика и средства за специфично лечение на IgE-медираната алергия. □