

ДЕРКАЧ М.І., ЧОП'ЯК В.В.

Обласна клінічна лікарня, м. Івано-Франківськ

Західний регіональний центр клінічної імунології та алергології, м. Львів

## АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ: ІСТОРІЯ, СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ ТА ПРОБЛЕМИ

**Резюме.** Як відомо, найбільш поширеною формою алергічних реакцій є так звана IgE-опосередкована гіперчутливість, що, за даними різних авторів, зустрічається у 25 % населення індустріально розвинених країн [1]. Як відомо, метод алергенспецифічної імунотерапії (ASIT) включає в себе повторне введення сенсibiliзуючого алергену, зазвичай шляхом підшкірної ін'єкції або, як було запропоновано нещодавно, сублінгвально [8].

Деякі останні дослідження підтверджують роль дендритних клітин в індукції певної популяції CD4+ T-лімфоцитів, здатних у великій кількості продукувати IL-10, що в сучасній літературі позначаються терміном «T-регуляторні клітини» (Treg1) із фенотипом і функціональними властивостями T-лімфоцитів-хелперів. На думку багатьох авторів, поява цієї популяції регуляторних клітин, мабуть, і є основним позитивним результатом при проведенні ASIT [15]. Однак така антигенна презентація причинного антигена незрілими дендритними клітинами викликає посилення продукції IL-10 Treg1 клітинами, що зрештою з часом призводить до ослаблення алергічної запальної реакції. Недавні клінічні випробування ASIT показали, що збільшення концентрації IL-10 може бути пов'язане з безпосереднім синтезом даного цитокіну іншими антигенпрезентуючими клітинами (B-лімфоцитами, моноцитами і макрофагами) і формуванням на цьому фоні генерації IL-10-секретуючих Treg1 клітин [16].

Було встановлено, що Treg1 клітини у відповідь на вплив алергенів кліщів домашнього пилу або пилку берези на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів виробляють IL-10 і TGF- $\beta$ . Ці субкласи регуляторних клітин були позначені як Th3-клітини. Treg1 клітини, індуковані активацією Toll-like рецепторів, здатні продукувати в основному IL-10 із невеликою кількістю IFN- $\gamma$ , а Treg1 клітини, індуковані алергенами отрути перетинчастокрилик, у відповідь на проведену ASIT переважно виробляють IL-10 [19]. Таким чином, виявилось, що множинні Treg1 клітини неоднорідні й залежно від впливу мікрооточення здатні продукувати різні комбінації цитокінів.

На той час як більш ранні дослідження вказували на перехід від Th2-типу системного клітинного відповіді до Th1-відповіді у хворих у пізній стадії алергічної реакції в шкірі та слизових оболонках, більшість сучасних досліджень вказує на те, що ASIT алергенами пилку рослин призводить до збільшення в слизовій оболонці периферичних Treg1 клітин, здатних синтезувати IL-10 і TGF- $\beta$ . При цьому локальна присутність CD4+ CD25+ Treg1 клітин в назальному епітелії та збільшення їх кількості після проведеної ASIT безпосередньо підтверджують роль цих клітин в індукції та підтримці алергенспецифічної толерантності. При цьому збільшення кількості цих клітин корелює з клінічною ефективністю проведеної ASIT і зменшенням сезонного алергічного запалення [20].

На підставі вищевикладеного ключова роль у формуванні імунологічної толерантності при проведенні ASIT відводиться IL-10, ключовому цитокіну, здатному регулювати синтез антигенспецифічних IgG і IgE. При цьому IL-10 залишається потужним імуносупресивним фактором для вироблення як загального, так і алергенспецифічного IgE. Високі концентрації IL-10 призводять до системного підвищення рівня виробництва плазматичними клітинами імуноглобулінів класу G4 (IgG4). Таким чином, IL-10 здатний не тільки індукувати T-клітинну імунологічну толерантність, але й регулювати формування специфічного ізотипу плазматичних клітин зі зміною профілю високоспецифічної відповіді на алерген з IgE-залежної на IgG4-домінуючу імунологічну відповідь.

Було відзначено, що в процесі проведення ASIT у пацієнтів із проявом алергії на антигени кліща домашнього пилу протягом 70 днів після терапії спостерігалось значне збільшення вмісту в сироватці IgA і IgG4,

що збігається за часом із підвищенням концентрації IL-10 і TGF- $\beta$ . Це багато в чому пояснює асоціативну роль IgA і TGF- $\beta$ , а також IgG4 і IL-10 у формуванні периферичної імунологічної толерантності при впливі алергенів на здорових індивідумів. Цілком можливо, що зниження співвідношення IgE/IgG4 у процесі проведення ASIT відбиває формування клітинної девіації від алергенспецифічних Th2-клітин до Treg1 клітинної популяції.

Значна частина часу при проведенні серій ASIT, ймовірно, йде на виснаження клону довгоживучих алергенспецифічних плазматичних клітин, термін служби яких може бути ще однією мішенню для проведення додаткової супутньої імуномодуляції.

Спостереження за пацієнтами, які мають алергічну патологію, в Західному регіональному центрі клінічної імунології та алергології протягом 10 років показали, що кількість IgE-залежних захворювань становила 72,3 % від загальної кількості обстежених 5845 хворих. Переважна більшість пацієнтів були хворі на поліноз — 91,8 %, алергічний риносинусит — 84,7 %, atopічний дерматит — 70,2 % бронхіальну астму — 58,6 % кропив'янку — 54,8 %, інші IgE-залежні захворювання/реакції — 50,8 %. Проведення алергенспецифічної діагностики визначило необхідність застосування SIT або ASIT. На жаль, кількість тих пацієнтів, які отримали цей вид терапії, становила лише 5,3 %. Причин такого низького рівня застосування цього виду лікування багато, і в сучасних умовах постала необхідність більш широкого навчання лікаря-алерголога та самих пацієнтів, щоб змінити їх ставлення до використання SIT та особливо ASIT як доказового методу лікування IgE-залежних алергічних хвороб із рівнем доказовості А.

**Ключові слова:** алергенспецифічна терапія, IgE, дендритні клітини, IL-10, Treg1 клітини.

Як відомо, найбільш поширеною формою алергічних реакцій є так звана IgE-опосередкована гіперчутливість, що, за даними різних авторів, зустрічається у 25 % населення індустріально розвинених країн. Даний різновид алергії є відповіддю на різні антигени, найчастіше білкової природи, і проявляється клінічно у вигляді різних захворювань, таких як: алергічний риніт (сезонний, цілорічний), алергічний варіант бронхіальної астми, atopічний дерматит, кропив'янка, алергічний кон'юнктивіт та системні анафілактичні реакції. Як видно з перерахованого, алергічне запалення як реакція на алерген може бути як локальною (з ураженням органа-мішені в разі алергічного риніту і бронхіальної астми), так і системною (у разі анафілаксії) [1].

Незважаючи на столітній ювілей терміна «алергія», етіологія й патогенез більшості алергічних захворювань залишаються до кінця не з'ясованими. Накопичений за останні роки науковий матеріал підтверджує, що алергічні імунні реакції залишаються складними багатофакторними процесами, залежними від генетичної схильності, шляхів проникнення алергену, дози та часу його експозиції, а в деяких випадках — від структурних характеристик самого алергену.

Ще в 1921 р. Prausnitz і Kustner показали, що алергенспецифічна гіперчутливість може бути передана від людини до людини шляхом введення сироватки. У 1966–1967 роках цей сироватковий фактор переносу був ідентифікований як окремий клас імуноглобуліну IgE. Однак тільки в останні десятиліття стало відомо, що під час сенсibilізації до алергену в організмі людини відбувається формування алергенспецифічних CD4+ T-лімфоцитів-хелперів, які були віднесені до Th2-популяції клітин, здатних виробляти певний спектр цитокінів, таких як IL-4 і IL-13, що відповідають за перемикання синтезу плазматичними клітинами імуноглобулінових молекул, зокрема IgE-класу [2].

Молекули алергенспецифічного IgE здатні зв'язуватися з високоафінними рецепторами (Fc $\epsilon$ R1)

на поверхні тучних клітин і базофілів, щільність яких на поверхні цих клітин у генетично-схильних пацієнтів дуже висока. Повторне надходження алергену в організм таких сенсibilізованих пацієнтів призводить до його приєднання до комплексу IgE-Fc $\epsilon$ R1 із наступною дегрануляцією тучних клітин і базофілів і вивільненням великої кількості високоактивних амінів, таких як гістамін, простагландинів, лейкотрієнів, хемокінів та інших цитокінів, ефекти яких обумовлюють характер алергічного запалення. Як з'ясувалося в останні роки, IgE здатний також зв'язуватися з високоафінними рецепторами (Fc $\epsilon$ R1) на поверхні дендритних клітин і макрофагів шкіри й слизових оболонок, а також низькоафінними рецепторами (відомими як Fc $\epsilon$ R2), розташованими безпосередньо на В-лімфоцитах [3]. Необхідно відмітити, що цей процес збільшує поглинання алергену цими клітинами з подальшою презентацією алергенних пептидів специфічним CD4+ T-лімфоцитів-хелперів, поява яких пов'язана з пізньою стадією алергічної реакції [4].

Останні експериментальні дані, отримані в умовах *in vivo*, підтверджують ключову роль високоспецифічного IgE в посиленні відповіді сенсibilізованих T-лімфоцитів щодо алергену, у той час як лікування із застосуванням IgE-специфічних антитіл значно знижує прояви алергеніндукованої пізньої фази алергічного запалення. Було відзначено, що продукція серії цитокінів IL-4, IL-5, IL-9 і IL-13 алергенспецифічними Th2-клітинами сприяє стійкому виживанню, проліферації еозинофілів у вогнищі мукозального запалення, а також диференціюванню тучних клітин і гіперпродукції слизу. Локальна продукція IFN- $\gamma$  і TNF- $\alpha$  разом з експресією CD95 ліганда (відомого як Fas-ліганд) на поверхні Th1-клітин призводить до апоптозу клітин епітелію, що зрештою порушує бар'єрні функції шкіри та слизових оболонок.

Як відомо, метод алергенспецифічної імунотерапії (ASIT) включає в себе повторне введення сенсibilізуючого алергену, зазвичай шляхом підшкірної ін'єкції або, як було запропоновано нещодавно,

сублінгвально. ASIT вперше була запропонована на початку минулого століття, коли була доведена клінічна ефективність цього методу, здатного індукувати імунологічну толерантність.

Noon та колеги першими провели дослідження активної імунізації хворих підшкірними ін'єкціями пилоквих екстрактів із метою запобігання алергії на пилок рослин. Вони припускали, що пилок рослин містить невідомі речовини, «токсини», здатні викликати алергічні симптоми. У зв'язку з цим введення малих доз екстрактів пилку повинно було збільшувати кількість «антитоксинів» і приводити до поліпшення стану здоров'я пацієнтів. Збільшуючи кількість клінічних випробувань, автори вперше показали зменшення клінічних проявів різних алергічних захворювань протягом року після проведення запропонованого ними методу алергенспецифічної імунотерапії [7].

Було доведено, що ASIT запобігає можливості розвитку нової або повторної сенсibilізації різними алергенами, а також зменшує ризик розвитку астми в пацієнтів з алергічним ринітом. Метод ASIT реально покращував якість життя пацієнтів за рахунок зменшення симптомів захворювання та виникнення ускладнень від перманентного прийому протиалергічних лікарських засобів. Зокрема, було показано зниження сезонного підйому рівня специфічного IgE і неспецифічної гіперреактивності бронхів у хворих на бронхіальну астму. У процесі проведення ASIT істотно знижується імунологічна відповідь слизових оболонок верхніх та нижніх дихальних шляхів на введення інгаляційних алергенів разом зі зниженням пізньої фази алергічного запалення [8].

З часом для підвищення ефективності ASIT та зменшення побічних дій екстракти алергенів були адсорбовані на допоміжні носії, в основному для тривалого вивільнення алергену з депо. Крім того, були зроблені перші спроби модифікації алергенів шляхом розщеплення, створення коротких пептидних молекул або шляхом їх хімічної модифікації [9].

У 1980-х роках за допомогою рекомбінантної ДНК-технології була проведена молекулярна характеристика амінокислотних послідовностей епітопів деяких алергенів і встановлена локалізація деяких причинних генів, відповідальних за розвиток алергії. Після серії наукових відкриттів було отримано велику кількість синтетичних аналогів більшості поширених епітопів і рекомбінантних алергенів для їх подальшого терапевтичного використання [10]. За останні десять років у клінічних випробуваннях ASIT почали використовуватися синтетичні пептиди, що містять Т-клітинні епітопи відомих алергенів, які були модифіковані за допомогою генної інженерії з метою зменшення їх алергезуючих властивостей, а також нові рекомбінантні «нативні» алергени, здатні зберігати природні молекулярні послідов-

ності та конформації, пов'язані з імуностимулюючими синтетичними олігодіоксинуклеотидами, що містять CpG-мотиви [11].

Незважаючи на величезну кількість проведених досліджень, механізми, що опосередковують протизапальні ефекти ASIT, залишаються до кінця нез'ясованими. Тим не менше деякі загальні патогенетичні варіанти розвитку подій описані досить добре. Стало відомо, що ASIT змінює реакції, опосередковані взаємодією між антигенпрезентуючими клітинами (APC), Т- і В-лімфоцитами, а також кількість і функціональну активність основних ефекторних клітин, опосередковуючи алергічні реакції. Прикладом може бути зменшення кількості Th2-клітин і еозинофілів у вогнищах алергічного запалення, а також спостережуване сезонне зниження кількості еозинофілів, базофілів і тучних клітин у слизових оболонках, задіяних в IgE-опосередкованому вивільненні гістаміну та інших біологічно активних речовин [12].

Відомо, що антигенпрезентуючі клітини, зокрема дендритні клітини, здатні безпосередньо контролювати як імунологічну відповідь на алергени, так і формування імунологічної толерантності за допомогою інтерпретації отриманих сигналів та утворення антигенасоційованих молекулярних патернів. Властивості толерантності дендритних клітин залежать від стадії зрілості й функціональної активності цих клітин [13]. Як виявилось, дендритні клітини здатні контролювати імунну відповідь і толерантність покривного епітелію щодо нових антигенних стимулів на території слизових оболонок. При цьому дендритні клітини входять до складу інтегрованої імунологічної мережі шкіри й слизових (MALT, BALT, SALT), здатні захоплювати алерген і мігрувати в Т-клітинну зону регіонарних лімфатичних вузлів, де й зосереджуються протягом 12 годин після впливу алергену [14]. При відсутності прозапальних сигналів, як це має місце при ASIT, зрілі імунокомпетентні дендритні клітини починають експресувати ряд коstimуляційних молекул, поява яких характерна для проміжних за зрілістю форм дендритних клітин, що зрештою призводить до порушення процесів міжклітинної взаємодії з Т-лімфоцитами в периферичних лімфатичних вузлах та індукції імунологічної толерантності. Деякі останні дослідження підтверджують роль дендритних клітин в індукції певної популяції CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, здатних у великій кількості продукувати IL-10, позначені в сучасній літературі терміном «Т-регуляторні клітини» (Treg1) з фенотипом і функціональними властивостями Т-лімфоцитів-хелперів. На думку багатьох авторів, поява цієї популяції регуляторних клітин, мабуть, і є основним позитивним результатом при проведенні ASIT [15]. При багаторазовому проведенні ASIT стимуляція Т-лімфоцитів за допомогою контакту з незрілими дендритними клітинами призводить до появи цілої генерації Treg1 клітин зі слабкою здатністю до по-

дальшої автономної регенерації. Однак така антигенна презентація причинного антигена незрілими дендритними клітинами призводить до посилення продукції IL-10 Treg1 клітинами, що в кінцевому підсумку з часом призводить до ослаблення алергічної запальної реакції. Недавні клінічні випробування ASIT показали, що збільшення концентрації IL-10 може бути пов'язане з безпосереднім синтезом даного цитокіну іншими APC (В-лімфоцитами, моноцитами і макрофагами) та формуванням на цьому фоні генерації IL-10-секретуючих Treg1 клітин [16].

Останнім часом більшість вчених схилиються до думки, що індукція толерантності пов'язана з формуванням генерації Treg1 клітин, являючи собою важливий момент ASIT із формування нормальної імунної реакції на причинний алерген. Було виявлено, що під дією ASIT периферична імунологічна толерантність може бути пов'язана не тільки зі збільшенням автокринної продукції Treg1 клітинами підвищеного рівня IL-10. Виявилося, що багаторазово проведена ASIT призводить до збільшення синтезу інших протизапальних цитокінів, таких як TGF- $\beta$  [17]. При детальному вивченні цього питання було показано, що продукція певного профілю цитокінів Treg1 клітинами може варіювати залежно від органа, у якому вони присутні, або від шляхів, по яких проходить їх активація. Виявилося, що Treg1 клітини в різних експериментальних умовах здатні продукувати різну комбінацію цитокінів, наприклад IL-10 з невеликою кількістю IFN- $\gamma$ , IL-10 у поєднанні з TGF- $\beta$  або тільки IL-10 [18].

Було встановлено, що Treg1 клітини у відповідь на вплив алергенів кліщів домашнього пилу або пилку берези на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів виробляють IL-10 і TGF- $\beta$ . Ці субкласи регуляторних клітин були позначені як Th3-клітини. Treg1 клітини, індуковані активацією Toll-Like рецепторів, здатні продукувати в основному IL-10 із невеликою кількістю IFN- $\gamma$ , а Treg1 клітини, індуковані алергенами отрути перетинчастокрилих, у відповідь на проведену ASIT переважно виробляють IL-10 [19]. Таким чином, виявилося, що множинні Treg1 клітини неоднорідні й залежно від впливу мікрооточення здатні продукувати різні комбінації цитокінів.

На той час як більш ранні дослідження вказували на перехід від Th2-типу системного клітинного відповіді до Th1-відповіді у хворих в пізній стадії алергічної реакції в шкірі та слизових оболонках, більшість сучасних досліджень вказує на те, що ASIT алергенами пилку рослин призводить до збільшення в слизовій оболонці периферичних Treg1 клітин, здатних синтезувати IL-10 і TGF- $\beta$ . При цьому локальна присутність CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg1 клітин у назальному епітелії та збільшення їх кількості після проведеної ASIT безпосередньо підтверджують роль цих клітин в індукції та підтрим-

ці алергенспецифічної толерантності. При цьому збільшення кількості цих клітин корелює з клінічною ефективністю проведеної ASIT і зменшенням сезонного алергічного запалення [20].

На підставі вищевикладеного ключова роль у формуванні імунологічної толерантності при проведенні ASIT відводиться IL-10, ключовому цитокіну, здатному регулювати синтез антигенспецифічних IgG і IgE. При цьому IL-10 залишається потужним імуносупресивним фактором для вироблення як загального, так і алергенспецифічного IgE. Високі концентрації IL-10 призводять до системного підвищення рівня виробництва плазматичними клітинами імуноглобулінів класу G4 (IgG4). Таким чином, IL-10 здатний не тільки індукувати Т-клітинну імунологічну толерантність, але й регулювати формування специфічного ізо типу плазматичних клітин зі зміною профілю високоспецифічної відповіді на алерген з IgE-залежною на IgG4-домінуючу імунологічну відповідь.

Було відзначено, що в процесі проведення ASIT у пацієнтів із проявом алергії на антигени кліща домашнього пилу протягом 70 днів після терапії спостерігалось значне збільшення питомої вмісту в сироватці IgA і IgG4, що збігається за часом із підвищенням концентрації IL-10 і TGF- $\beta$ . Це багато в чому пояснює асоціативну роль IgA і TGF- $\beta$ , а також IgG4 і IL-10 у формуванні периферичної імунологічної толерантності при впливі алергенів на здорових індивідуумів. Цілком можливо, що зниження співвідношення IgE/IgG4 у процесі проведення ASIT відбиває формування клітинної девіації від алергенспецифічних Th2-клітин до Treg1 клітинної популяції.

Однак, незважаючи на те що терміни формування Treg1 клітинної генерації в процесі проведення ASIT обчислюються кількома днями, значне зниження рівня алергенспецифічних IgE відбувається протягом року. Причина такого тимчасового розриву, ймовірно, пов'язана з певним періодом напіврозпаду в концентрації специфічних антитіл. Значна частина часу при проведенні серій ASIT, ймовірно, йде на виснаження клону довгоживучих алергенспецифічних плазматичних клітин, термін служби яких може бути ще однією мішенню для проведення додаткової супутньої імунотерапії.

Спостереження за пацієнтами, які мають алергічну патологію, у Західному регіональному центрі клінічної імунології та алергології протягом 10 років показали, що кількість IgE-залежних захворювань становила 72,3 % від загальної кількості обстежених 5845 хворих. Переважна більшість пацієнтів були хворі на поліноз — 91,8 %, алергічний риносинусит — 84,7 %, атопічний дерматит — 70,2 % бронхіальну астму — 58,6 % кропив'янку — 54,8 %, інші IgE-залежні захворювання/реакції — 50,8 %. Проведення алергенспецифічної діагностики визначило необхідність застосування SIT або ASIT.

На жаль, частка тих пацієнтів, які отримали цей вид терапії, становила лише 5,3 %. Причин такого низького рівня застосування цього виду лікування багато, і в сучасних умовах постала необхідність більш широкого навчання лікаря-алерголога та самих пацієнтів, щоб змінити ставлення до використання SIT та особливо ASIT як доказового методу лікування IgE-залежних алергічних хвороб із рівнем доказовості А.

## Список літератури

1. Akdis C.A. *Mechanisms of allergic disease* // *Curr. Opin. Immunol.* — 2006. — 18. — 718-726.
2. Valenta R. et al. *Immunotherapy of allergic disease* // *Adv. Immunol.* — 2004. — 82. — 105-153.
3. Gould H.J. & Sutton B.J. *IgE in allergy and asthma today* // *Nature Rev. Immunol.* — 2008. — 8. — 205-217.
4. Akdis M. *Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more* // *Curr. Opin Immunol.* — 2006. — 18. — 738-744.
5. Verhagen J. et al. *Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin* // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — 117. — 176-183.
6. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T. & Ono M. *Regulatory T cells and immune tolerance* // *Cell.* — 2008. — 133. — 775-787.
7. Chatila T.A. *Role of regulatory T cells in human diseases* // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — 116. — 949-959; quiz 960.
8. Kearley J., Robinson D.S. & Lloyd C.M. *CD4+CD25+ regulatory T cells reverse established allergic airway inflammation and prevent airway remodeling* // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — 122. — 617-624 e616.
9. Ling E.M. et al. *Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease* // *Lancet.* — 2004. — 363. — 608-615.
10. Jutel M. et al. *IL-10 and TGF- $\beta$  cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy* // *Eur. J. Immunol.* — 2003. — 33. — 1205-1214.
11. Verhoef A., Alexander C., Kay A.B. & Larche M. *T cell epitope immunotherapy induces a CD4+ T cell population with regulatory activity* // *PLoS Med.* — 2005. — 2. — e78.
12. Akdis M. et al. *Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells* // *J. Exp. Med.* — 2004. — 199. — 1567-1575.
13. Kearley J., Barker J.E., Robinson D.S. & Lloyd C.M. *Resolution of airway inflammation and hyperreactivity after in vivo transfer of CD4+CD25+ regulatory T cells is interleukin 10 dependent* // *J. Exp. Med.* — 2005. — 202. — 1539-1547.
14. Jutel M. et al. *IL-10 and TGF- $\beta$  cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy* // *Eur. J. Immunol.* — 2003. — 33. — 1205-1214.
15. Akdis M., Blaser K. & Akdis C.A. *T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases* // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — 116. — 961-968.
16. Akdis C.A., Blesken T., Akdis M., Wuthrich B. & Blaser K. *Role of interleukin 10 in specific immunotherapy* // *J. Clin. Invest.* — 1998. — 102. — 98-106.
17. Jutel M. et al. *IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy* // *Eur. J. Immunol.* — 2003. — 33. — 1205-1214.
18. Wan Y.Y. & Flavell R.A. *«Yin-Yang» functions of transforming growth factor- $\beta$  and T regulatory cells in immune regulation* // *Immunol. Rev.* — 2007. — 220. — 199-213.
19. Meiler F., Klunker S., Zimmermann M., Akdis C.A. & Akdis M. *Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors* // *Allergy.* — 2008. — 63. — 1455-1463.
20. Wu K., Bi Y., Sun K. & Wang C. *IL-10-producing type 1 regulatory T cells and allergy* // *Cell Mol. Immunol.* — 2007. — 4. — 269-275.
21. Meiler F. et al. *In vivo switch to IL-10 secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure* // *J. Exp. Med.* — 2008. — 205. — 2887-2898.

Отримано 04.10.13 □

Деркач М.И., Чопяк В.В.

Областная клиническая больница, г. Ивано-Франковск

Западный региональный центр клинической иммунологии и аллергологии, г. Львов

## АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: ИСТОРИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ И ПРОБЛЕМЫ

Как известно, наиболее распространено формой аллергических реакций является так называемая IgE-опосредованная гиперчувствительность, которая, по данным разных авторов, встречается у 25 % населения индустриально развитых стран [1].

Как известно, метод аллергенспецифической терапии (ASIT) включает в себя повторное введение сенсibilизирующего аллергена, обычно путем подкожной инъекции или, как было предложено недавно, сублингвально [8].

Некоторые последние исследования подтверждают роль дендритных клеток в индукции определенной популяции CD4+ Т-лимфоцитов, способных в большом количестве продуцировать IL-10, которые в современной литературе обозначены термином «Т-регуляторные клетки» (Treg1) с фенотипом и функциональными особенностями Т-лимфоцитов-хелпе-

ров. По мнению многих авторов, появление этой популяции регуляторных клеток, наверное, и является основным положительным итогом при проведении ASIT [15]. Однако такая антигенная презентация причинного антигена незрелыми дендритными клетками вызывает усиление продукции IL-10 Treg1 клетками, которые в конечном итоге со временем приводят к ослаблению аллергической воспалительной реакции. Недавние клинические испытания ASIT показали, что увеличение концентрации IL-10 может быть связано с непосредственным синтезом данного цитокина другими антигенпрезентирующими клетками (В-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами) и формированием на этом фоне генерации IL-10-секретирующих Treg1 клеток [16].

Было установлено, что Treg1 клетки в ответ на влияние аллергенов клещей домашней пыли или пыльцы березы на сли-

зистых оболочках верхних дыхательных путей вырабатывают IL-10 и TGF- $\beta$ . Эти субклассы регуляторных клеток были обозначены как Th3-клетки. Treg1 клетки, индуцированные активацией Toll-like рецепторов, способны продуцировать в основном IL-10 с небольшим количеством IFN- $\gamma$ , а Treg1 клетки, индуцированные аллергенами яда перепончатокрылых, в ответ на проведенную ASIT преимущественно вырабатывают IL-10 [19]. Таким образом, оказалось, что множественные Treg1 клетки неоднородны и в зависимости от влияния микроокружения способны продуцировать различные комбинации цитокинов.

В то время как более ранние исследования указывали на переход от Th2-типа системного клеточного ответа к Th1-ответу у больных в поздней стадии аллергической реакции в коже и слизистых оболочках, большинство современных исследований указывает на то, что ASIT аллергенами пыльцы растений приводит к увеличению в слизистой оболочке периферических Treg1 клеток, способных синтезировать IL-10 и TGF- $\beta$ . При этом локальное присутствие CD4+ CD25+ Treg1 клеток в назальном эпителии и увеличение их количества после проведенной ASIT непосредственно подтверждает роль этих клеток в индукции и поддержании аллергенспецифической толерантности. При этом увеличение количества этих клеток коррелирует с клинической эффективностью проведенной ASIT и уменьшением сезонного аллергического воспаления [20].

На основании вышеизложенного ключевая роль в формировании иммунологической толерантности при проведении ASIT отводится IL-10, ключевому цитокину, способному регулировать синтез антигенспецифических IgG и IgE. При этом IL-10 остается мощным иммуносупрессивным фактором для выработки как общего, так и аллергенспецифического IgE. Высокие концентрации IL-10 приводят к системному повышению уровня производства плазматическими клетками иммуноглобулинов класса G4 (IgG4). Таким образом, IL-10 способен не только индуцировать T-клеточную иммунологическую толерантность, но и регулировать формирование специфического изотипа плазматических клеток со сменой профиля высокоспецифического ответа на аллерген с IgE-зависимого на IgG4-доминирующий иммунологический ответ.

Было отмечено, что в процессе проведения ASIT у пациентов с проявлением аллергии на антигены клеща домашней пыли на протяжении 70 дней после терапии наблюдалось значительное увеличение содержания в сыворотке IgA и IgG4, что совпадает по времени с повышением концентрации IL-10 и TGF- $\beta$ . Это во многом объясняет ассоциативную роль IgA и TGF- $\beta$ , а также IgG4 и IL-10 в формировании периферической иммунологической толерантности при влиянии аллергенов на здоровых индивидуумов. Вполне возможно, что снижение соотношения IgE/IgG4 в процессе проведения ASIT отражает формирование клеточной девиации от аллергенспецифических Th2-клеток к Treg1 клеточной популяции.

Значительная часть времени при проведении ASIT, вероятно, уходит на истощение клона долгоживущих аллергенспецифических плазматических клеток, срок службы которых может быть еще одной мишенью для проведения дополнительной сопутствующей иммуномодуляции.

Наблюдения за пациентами, имеющими аллергическую патологию, в Западном региональном центре клинической иммунологии и аллергологии на протяжении 10 лет показали, что количество IgE-зависимых заболеваний составило 72,3 % от общего количества обследованных 5845 больных. Подавляющее большинство пациентов были больны поллинозом — 91,8 %, аллергическим риносинуситом — 84,7 %, атопическим дерматитом — 70,2 %, бронхиальной астмой — 58,6 %, крапивницей — 54,8 %, другими IgE-зависимыми заболеваниями/реакциями — 50,8 %. Проведение аллергенспецифической диагностики определило необходимость применения SIT или ASIT. К сожалению, доля тех пациентов, которые получили этот вид терапии, составила только 5,3 %. Причин такого низкого применения этого вида лечения много, и в современных условиях встает необходимость более широкого обучения врача-аллерголога и самых пациентов, чтобы изменить отношение к использованию SIT и особенно ASIT как доказательного метода лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний с уровнем доказательности А.

**Ключевые слова:** аллергенспецифическая терапия, IgE, дендритные клетки, IL-10, Treg1 клетки.

*Derkach M.I., Chopryak V.V.*

*Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk*

*Western Regional Center of Clinical Immunology and Allergology, Lviv, Ukraine*

#### ALLERGENSPECIFIC IMMUNOTHERAPY: HISTORY, CURRENT VIEWS AND PROBLEMS

**Summary.** As you know, the most common form of allergic reactions is the so-called IgE-mediated hypersensitivity, which, according to various authors, occurs in 25 % of the population of industrialized countries [1].

It is commonly known that the method of allergen-specific immunotherapy (ASIT) includes a re-introduction of sensitizing allergen, usually by subcutaneous injection, or, as it has been proposed recently, sublingual [8].

Some recent studies confirm the role of dendritic cells in the induction of a population of CD4+ T lymphocytes capable in large quantities to produce IL-10, which in modern literature designated by the term «T-regulatory cells» (Treg1) of the phenotype and functional properties of T-lymphocyte helper. According to many authors, the emergence of a population of regulatory cells is probably a major positive outcome during ASIT [15]. However, this antigen presentation of causal antigen immature dendritic cells causes increased production of IL-10 Treg1 cells that eventually over time leads to a weakening of allergic inflammatory response. ASIT recent clinical trials have shown that increasing the concentration of IL-10 may be due to the direct synthesis of other cytokines antigen-

presenting cells (B-lymphocytes, monocytes and macrophages) and the formation of this background generate IL-10-secreting Treg1 cells [16].

It was found that Treg1 cells in response to the impact of house dust mite allergen and birch pollen in the mucous membranes of the upper respiratory tract produce IL-10 and TGF- $\beta$ . These subclasses regulatory cells were labeled Th3-cells. Treg1 cells induced activation of Toll-like receptors, are able to produce mainly IL-10 with a small amount of IFN- $\gamma$ , and Treg1 cells induced by Hymenoptera venom allergens, in response to ongoing ASIT predominantly produce IL-10 [19]. Thus, it appears that multiple Treg1 cells are heterogeneous and depending on the influence of the microenvironment can produce different combinations of cytokines.

At that time, as earlier studies indicated the shift from Th2-type cellular response to systemic Th1-response in patients with late stage allergic reaction in the skin and mucous membranes, most current research indicates that ASIT pollen allergens leads to an increase in mucosa Treg1 peripheral cells capable of synthesizing IL-10 and TGF- $\beta$ . The local presence of CD4+ CD25+ Treg1 cells in the nasal epithelium and an increase in their number after ASIT

performed directly confirm the role of these cells in the induction and maintenance of tolerance allergenspecific. The increase in the number of these cells correlates with the clinical efficacy of ASIT and a decrease in seasonal allergic inflammation [20].

Based on the above key role in the formation of immunological tolerance during ASIT given IL-10, a key cytokine can regulate the synthesis antigen-specific IgG and IgE. Thus IL-10 is a potent immunosuppressive factor for the development of both general and allergenspecific IgE. High concentrations of IL-10 lead to a systematic increase in plasma cells producing immunoglobulin G4 (IgG4). Thus, IL-10 can not only induce T-cell immunologic tolerance, but also regulate the formation of isotype-specific plasma cells with changing profile of highly specific responses to allergen with IgE-dependent on IgG4-dominant immune response.

It was noted that in the process of ASIT in patients with allergy to house dust mite antigens for 70 days after treatment showed a significant increase of serum IgA and IgG4, which coincides with an increase in the concentration of IL-10 and TGF- $\beta$ . This largely explains the associative role of IgA and TGF- $\beta$ , and IgG4 and IL-10 in the formation of peripheral immunological tolerance when exposed to allergens in healthy individuals. It is possible that the decline in the value IgE/IgG4 of ASIT reflects

the formation of cell allergenspecific deviation from Th2-cells to Treg1 cell population.

Much of the time during the series ASIT, probably goes to the depletion clone allergenspecific long-lived plasma cells, whose service may be another target for the additional concomitant immunomodulation.

Monitoring of patients who are allergic pathology, Western regional center of clinical immunology and allergology 10 years have shown that the number of IgE-dependent diseases accounted for 72.3 % of the total surveyed 5845 patients. The vast majority of patients were suffering from hay fever — 91.8 %, allergic rhinosinusitis — 84.7 %, atopic dermatitis — 70.2 %, asthma — 58.6 %, urticaria — 54.8 %, other IgE-dependent diseases/response — 50.8 %. Conducting allergenspecific diagnosis identified the need for SIT and ASIT. Unfortunately, the percentage of patients who received this type of therapy was only 5.3 %. The reasons for this low level of this type of treatment a lot, and in modern terms with the need of a wider study allergist and the patients to change their attitude towards the use of SIT and ASIT especially as evidence of treatment IgE-dependent allergic diseases with level of evidence A.

**Key words:** allergenspecific therapy, IgE, dendritic cells, IL-10, Treg1 cells.