

Аллергенная иммунотерапия во время SARS-CoV-2

Compalati E¹, Erlewyn-Lajeunesse M², Ali FR³, Ojeda Fernández P⁴, Garcia Nuñez I⁵, Frati F¹, Mistrello G¹

¹Отдел науки, Лофарма С. п. А., Милан

²Отделение детской аллергологии и иммунологии, Детская больница Саустгемптона, Великобритания

³Траст Национальной системы здравоохранения Бартса, Лондон, Великобритания

⁴Клиника астмы и аллергических заболеваний, Окседа, Мадрид, Испания

⁵Больница Хиронсалуд, Кордова и Кампо-де-Гибралтар, Испания

Автор-корреспондент: Энрико Компалати

Медицинский Отдел. ЛОФАРМА С.п.А.

Виале Кассала 40, 20143, Милан, Италия. Электронная почта: enrico.compalati@lofarma.it

Данная статья была принята к публикации и прошла полное рецензирование, но не прошла через процесс копирайтинга, верстки, разбивки на страницы и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и версией для печати. Пожалуйста, цитируйте данную статью как doi: 10.18176/jiaci.0568

Ключевые слова: аллергенная иммунотерапия, бронхиальная астма, аллергоид, SARS-CoV-2, COVID-19.

Несмотря на проблемы, связанные с пандемией, вызванной SARS-CoV-2, сезонная аллергия и астма требуют постоянного лечения для значительной части пациентов во всем мире. В данной статье описываются потенциальные преимущества иммунотерапии аллергенами (АИТ) и рассматриваются стратегии лечения в тех случаях, когда медицинское обслуживание прерывается.

АИТ заключается во введении вещества нарастающими дозами, что провоцирует аллергические симптомы, систематически повторяющиеся через регулярные промежутки времени и вызывающие специфические механизмы, модулирующие защитный ответ иммунной системы [1, 2]. Результаты нескольких метаанализов контролируемых исследований подтверждают вывод о том, что АИТ потенциально эффективна при респираторной аллергии, улучшает симптомы и снижает потребность в облегчающих и контролирующих лекарствах [1, 3]. В некоторых исследованиях было зафиксировано уменьшение воспаления бронхов и улучшение функции легких [4]. АИТ не рекомендуется в

качестве самостоятельного метода лечения астмы, но она может оказывать адъювантное действие при сохранении клинического контроля над определенными формами заболевания [5].

Всемирная организация здравоохранения и Центр по контролю и профилактике заболеваний заявляют, что хронические пневмопатии представляют собой состояния высокого риска в случае заражения SARS-CoV-2 (COVID-19), наряду с гипертонией, сердечными заболеваниями, диабетом. Последние исследования показали, что частота астмы у пациентов с COVID-19 была удивительно низкой и не ассоциировалась с риском развития Острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), [6, 7]. В настоящее время нет никаких доказательств увеличения частоты инфицирования у людей с астмой или индукции обострений астмы у пациентов с COVID-19, как это наблюдается для сезонных версий коронавируса. Однако, астма связана с гиперреактивностью дыхательных путей на прямые и косвенные раздражители, поэтому при неконтролируемом заболевании вполне возможным представляется начало приступа астмы после инфицирования, кроме того, может ухудшиться общий клинический сценарий. Поскольку недостаточный контроль приводит к ухудшению реакции на все триггеры, людям с астмой рекомендуется продолжать принимать свои лекарства-регуляторы, а также продолжать АИТ.

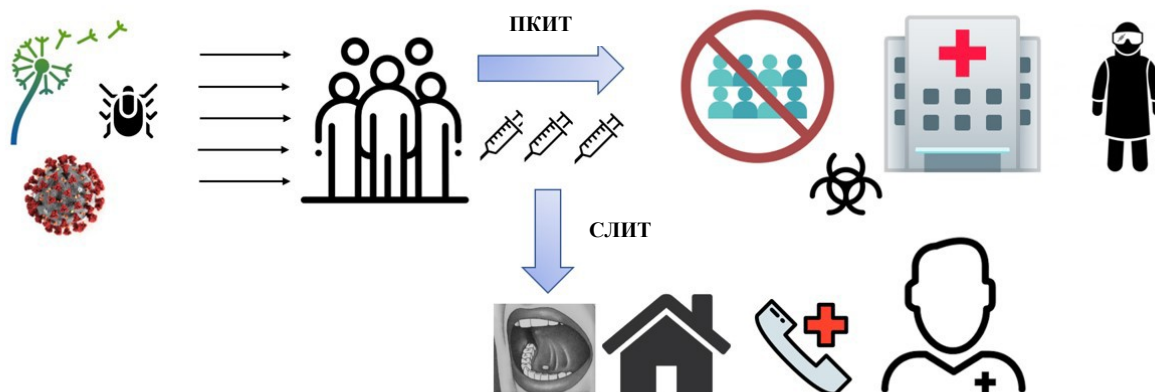
АИТ обычно прерывают при интеркуррентных инфекциях до их разрешения [1]. Связывающий SARS-CoV-2 рецептор был идентифицирован у ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)-2, а Th-1 цитокиновый шторм (IL-6 и TNF- α) поддерживает воспаление легких при COVID-19, поэтому не следует ожидать прямого защитного эффекта АИТ. Однако, можно предположить, что преобладающий Th-2 иммунный ответ у пациентов-аллергиков может быть полезным и противодействующим воспалительному процессу, индуцированному SARS-CoV-2 [6]. И наоборот, терапевтическое оружие, борющееся с Th-2 реакцией, включая АИТ, может работать косвенно, способствуя восстановлению нарушенного обширного противовирусного ответа. На самом деле, аллергическая вспышка подавляюще регулирует защитную реакцию эпителия и индуцирует неоптимальную реакцию тканей на возбудителей инфекции, обусловленную замедленной и сниженной продукцией интерферонов. Более того, даже сублиминальное аллергическое воспаление усиливает экспрессию поверхностных рецепторов, работающих в качестве сайтов связывания молекул внутриклеточной адгезии (ICAM-1), а распространенные вирусные инфекции способствуют локальному высвобождению провоспалительных цитокинов (IL-25, IL-33) с последующей амплификацией Th-2 ответа в пользу нестабильности заболевания и недостаточного контроля астмы [8, 9].

АИТ в течение многих лет проводилась преимущественно подкожно (ПКИТ), с периодическими инъекциями по непрерывному графику в течение года или кластерными предсезонными подходами. ПКИТ безопасна при условии принятия надлежащих мер предосторожности в лечебном учреждении, с должным образом обученным персоналом и оборудованием для противошоковой терапии. Это предполагает, что пациенты, получающие ПКИТ, регулярно посещают клиники для запланированных еженедельных или ежемесячных прививок, что может представлять собой критическую проблему в период SARS-CoV-2. Недавно ряд национальных органов власти ввели чрезвычайные правительственные меры для ограничения потока пациентов в государственные и частные медицинские учреждения, чтобы противостоять вспышке вируса, ограничивая риск межчеловеческих контактов. Таким образом, курсы ПКИТ могут быть отложены или прерваны. Некоторые научные сообщества предлагали общие меры, когда это было возможно, такие как отсроченное начало, увеличение интервала между дозами или прекращение приема у уязвимых людей. Эти рекомендации не решают проблем врачей-аллергологов, направляемых в отделения интенсивной терапии, или там, где отделения аллергии временно закрыты. Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) получила широкое клиническое применение в последние два десятилетия в качестве ценной альтернативы инъекционной. Основываясь на сходных механизмах действия, в большей степени направленных на индукцию местной толерантности через стимуляцию оромукозального и желудочно-кишечного иммунитета, в настоящее время СЛИТ надежно подкреплена доказательствами эффективности [2, 3, 10]. Тем не менее, не все пациенты реагируют на СЛИТ с одинаковым результатом, и прогностические биомаркеры ответа все еще находятся в стадии изучения, чтобы позволить идентифицировать наиболее подходящих пациентов. Для обеспечения эффективности необходимо использовать очищенные стандартизованные высококачественные экстракты, к сожалению, имеющиеся не для всех аллергенов, а также правильное диагностическое обследование. Преимущество СЛИТ заключается в возможности самостоятельного применения пациентами, хотя первый прием некоторых новых таблеток нативных аллергенов в высоких дозах необходимо проводить в медицинском кабинете для урегулирования начальных местных симптомов и подтверждения [1]. Риск развития тяжелых реакций, включая анафилаксию, наблюдаемый в некоторых клинических исследованиях, представляется отдаленным и уравнивается возможностью сохранения контроля над заболеванием деликатным сценарием лечения [11]. Более того, СЛИТ является альтернативным вариантом лечения для тех пациентов, у которых были системные реакции после инъекций, и ожидается, что пациенты, уже применявшие ПКИТ, развили достаточную толерантность к виновному аллергену, что предполагает плавный переход к СЛИТ. Наконец, существуют альтернативные препараты, без анафилактических

реакций в анамнезе, состоящие из химически модифицированных экстрактов (аллергоидов) с хорошо зарекомендовавшими себя свойствами, свидетельствующими об иммунологическом противовоспалительном действии и клинических преимуществах [12, 13]. Кроме того, для некоторых препаратов СЛИТ, с высоким профилем безопасности, фаза наращивания дозы может быть пропущена, чтобы было проще пациентам, которым придется самостоятельно проводить терапию в домашних условиях [14].

В настоящей проблемной ситуации постоянный или временный переход на один из курсов СЛИТ может дать возможность преодолеть логистические ограничения и избежать последствий прекращения лечения. Предыдущий опыт подтвердил, что такой подход может быть успешно реализован [15]. Наконец, возможности телемедицины и дистанционного мониторинга позволяют избежать необходимости посещения пациентами больничных участков, с сопутствующим риском, и к сокращению или перенаправлению услуг (рис.1).

Рисунок 1. СЛИТ как альтернативный вариант ПКИТ для пациентов во время ограничения доступа к врачам или аллергологическим отделениям в период COVID-19.



Форма выпуска – таблетки, капли, дозатор, монодозный флакон
Наращивание дозы – НЕТ, 3-4 дня, 4-6 дней, 10 дней
Обслуживание – раз в неделю, через день, ежедневно
Схема лечения – пред-сезонно, пред-косезонно, непрерывно
Переход на СЛИТ – постоянный, временный

В заключение следует отметить, что аллергики нуждаются в оптимальном лечении, даже в период SARS-CoV-2. Пациентам с астмой рекомендуется продолжать лечение для достижения или поддержания наилучшего контроля над заболеванием, чтобы снизить риск обострения. Сохранение доступности всех используемых терапевтических средств, включая АИТ, для аллергиков во время пандемии является приоритетной задачей. СЛИТ может представлять собой альтернативный вариант лечения для всех тех пациентов, которые не могут добраться

до медицинских учреждений с целью прохождения ПКИТ, а сублингвальные алергоиды обеспечивают безопасное и простое решение лечения.

Финансирование

Lofarma S.p.A. покрыла все расходы по написанию статьи и сбору информации. Никакого другого финансирования не поступало.

Конфликты интересов

Доктор Компалати сообщает о других финансовых отношениях с компанией Lofarma S. p. A., выходящих за рамки представленной работы.

Доктор Эрлевин-Лайонесс сообщает, что он является председателем BSACI Британского реестра иммунотерапии и что он получил образовательные гранты от Allergy Therapeutics, ALK Abellò и Stallergenes Greer.

Доктор Али не имеет ничего, чтобы сообщить.

Доктору Охеде нечего сообщить.

Доктор Гарсия-Нуньес сообщает о личных гонорарах от ALK-ABELLO, личных гонорарах от STALLERGENES, других финансовых отношениях с LETI, INMUNOTEK, ROXALL, PROBELTE, за пределами представленной работы.

Доктор Фрати сообщает о других финансовых отношениях с Lofarma S. p. A, помимо представленной работы.

Доктор Mistrello сообщает об иных финансовых отношениях с Lofarma S. p. A., за пределами представленной работы.

Публикации

1. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765-98.
2. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1485-98.
3. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(12):1825-48.
4. Kohno Y, Minoguchi K, Oda N, Yokoe T, Yamashita N, Sakane T, et al. Effect of rush immunotherapy on airway inflammation and airway hyperresponsiveness after

- bronchoprovocation with allergen in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(6 Pt 1):927-34.
5. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.com
 6. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Apr 12. pii: S0091-6749(20)30495-4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
 7. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; Mar 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 8. Edwards MR, Strong K, Cameron A, Walton RP, Jackson DJ, Johnston SL. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):909-20.
 9. Bufe A, Gehlhar K, Grage-Griebenow E, Ernst M. Atopic phenotype in children is associated with decreased virus-induced interferon-alpha release. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;127:82-8.
 10. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(16):1715-25.
 11. Epstein TG, Calabria C, Cox LS, Dreborg S. Current evidence on safety and practical considerations for administration of sublingual allergen immunotherapy (SLIT) in the United States. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(1):34-40.
 12. Compalati E, Incorvaia C, Urbano S, Strada P, Frati F. The safety of carbamylated monomeric allergoids for sublingual immunotherapy. Data from a pharmacovigilance study. *Immunotherapy.* 2020;12(3):195-202.
 13. Mösges R, Ritter B, Kayoko G, Allekotte S. Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite- and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais tablets. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2010;19(3):3-10.

14. Agostinis F, Foglia C, Bruno ME, Falagiani P. Efficacy, safety and tolerability of sublingual monomeric allergoid in tablets given without up-dosing to pediatric patients with allergic rhinitis and/or asthma due to grass pollen. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2009;41(6):177-80.
15. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Izgi AG, Tevetoglu A, Akkoc T, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(4):808-15.