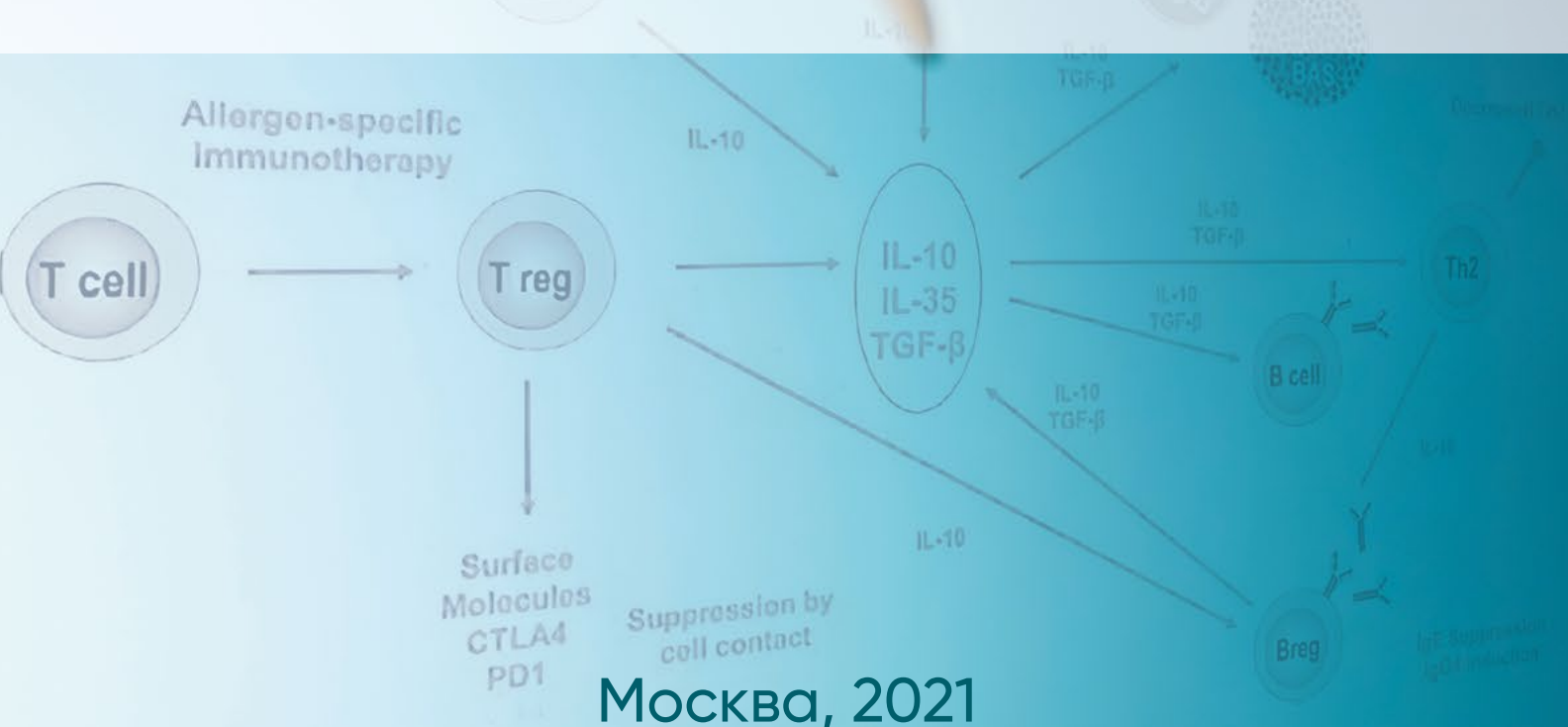


(на правах руководства)



СОГЛАСИТЕЛЬНЫЙ ДОКУМЕНТ
АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ И
ИММУНОЛОГОВ РОССИИ

**Аллерген-специфическая
иммунотерапия у детей
(на правах руководства)**

Москва, 2021

УДК 616-035

ББК 54.19

ГРНТИ: 76.29.38: клиническая аллергология; 76.29.47: педиатрия

РАБОЧАЯ ГРУППА СОГЛАСИТЕЛЬНОГО ДОКУМЕНТА:

Смолкин Ю.С. (руководитель проекта, главный редактор), Масальский С.С. (составитель), Чебуркин А.А. (составитель).

Авторы: Андропова Е. А., Куропатникова Е.А., Ларькова И.А., Лепешкова Т.С., Лян Н.А., Максимова А.В., Масальский С.С., Мигачева Н. Б., Смолкин Ю.С., Стежкина Е.В., Трусова О.В., Хакимова Р. Ф., Чебуркин А.А., Чурюкина Э.В.

Раскрытие информации о возможном конфликте интересов: авторы в разном объеме заявляют об участии в клинических исследованиях, сотрудничестве в качестве лекторов и научных консультантов для фармацевтических компаний, однако заверяют, что данный факт не влиял на высказываемое мнение и приведенные факты.

Поскольку данный документ включил в себя работу многих авторов, никто из них не может интерпретировать Документ и его части, представляя официальное мнение АДАИР за исключением руководителя проекта. Любой запрос информации о Документе или разъяснении его отдельных положений следует направлять в адрес Общероссийской общественной организации Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.

Адрес для корреспонденции: 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 6, тел/факс: +7 (495) 225-71-04, 225-71-07 www.adair.ru, e-mail: adair@adair.ru

A92 Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей (на правах руководства).

Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России/

Москва: АДАИР, 2021; Подольск: ОАО «Подольская Фабрика Офсетной Печати», 2021. – 198 с.

ISBN 978-5-7151-0570-7

В Документе содержатся основные принципиальные положения, касающиеся проведения специфической иммунотерапии у детей. Использованы международные клинические рекомендации по методике, адаптированные для практического применения в условиях реальной практики. Особый акцент сделан на прогностическом значении иммунотерапии у детей и на сложных вопросах клинической тактики при выборе терапии. В случае отсутствия международных рекомендаций авторами представлено консенсусное мнение участников проекта, основанное на данных клинических исследований в этой области.

На сегодняшний день этот документ является полным и всеобъемлющим Соглашением экспертов рабочей группы. Новые данные, появившиеся с течением времени, могут привести к тому, что не все рекомендации, изложенные в Документе, станут приемлемыми для определенной категории пациентов.

Этот Документ не предназначен для использования фармацевтическими компаниями в продвижении лекарств.

Данная работа и отдельные ее части не могут быть воспроизведены, в том числе перепечатаны в любом виде, включая размещение на интернет-сайтах, без разрешения правообладателя.

Любое цитирование Документа или его части без ссылки на данную работу запрещается.

ОАО «Подольская Фабрика Офсетной Печати»

142100, г. Подольск, Революционный проспект, д.80/42, www.offsetpodolsk.ru

Отпечатано в типографии ОАО «Подольская Фабрика Офсетной Печати»

142100, г. Подольск, Революционный проспект д. 80/42, e-mail: info@pfop.ru

Подписано в печать

Формат 60х90/8. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 25. Тираж 500 экз. Заказ № 03440-21

ISBN 978-5-7151-0570-7

© АДАИР, 2021

© ОАО «Подольская Фабрика Офсетной Печати»,
оформление, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	9
ВСТУПЛЕНИЕ	10
1. ОБЗОР ИСТОРИИ АИТ, ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ	13
Заключение	17
Литература к разделу	17
2. МЕХАНИЗМЫ АЛЛЕРГЕН ИММУНОТЕРАПИИ	18
2.1 Клеточные и гуморальные механизмы индуцированной толерантности	19
Иммуноглобулины в достижении толерантности	20
Тучные клетки и базофилы.....	20
Регуляторные Т-клетки.....	21
Регуляторные В-клетки (Breg).....	22
Дендритные клетки (DC-клетки)	23
Клетки естественного иммунитета	23
2.2. Особенности иммунологических механизмов АИТ в зависимости от способа введения аллергена.....	26
Подкожное введение аллергена	26
Внутрикожная иммунотерапия.....	26
Оральная иммунотерапия	27
Сублингвальная иммунотерапия.....	27
Прямое внутрилимфатическое введение аллергена	28
Эпикутанная иммунотерапия	29
Локальная назальная иммунотерапия	30
Заключение	30
Литература к разделу	30
3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ДЕТЕЙ	35
Литература к разделу	43
4. СТАНДАРТИЗАЦИЯ АЛЛЕРГЕНОВ	45
Проблематика. Подготовка сырья.....	48
Теоретические основы стандартизации сырья.....	51
Стандартизация аллергенов по массе. Единицы PNU	53
Биологическая стандартизация	54
Методики биологической стандартизации, принятой у различных производителей	58
Литература	63
5. ОБЗОР И КЛАССИФИКАЦИЯ СУЩЕСТВУЮЩИХ ТИПОВ ЛЕЧЕБНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ 65	
Итоговая таблица препаратов для иммунотерапии.	66
Классификация по показаниям к применению (этиологии аллергена)	69

Классификация по типу и структуре аллергена	70
Классификация по способу введения.....	71
Классификация по количеству включенных аллергенов	72
Классификация по схеме применения	75
Литература к разделу	75
6. НОВЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ АЛЛЕРГЕН ИММУНОТЕРАПИИ	77
Новые адъювантные аллергены	78
Аллерготропины.....	79
Ингибиторы цитокинов, моноклональные антитела и АИТ.....	79
Рекомбинантные аллергены и эпитопные аллерговакцины	80
IgE-реактивные гаптены и мимотопезин	81
Эпитопные аллергены	82
ДНК вакцины и генная терапия.....	82
Литература к разделу	83
7. БЕЗОПАСНОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ АЛЛЕРГЕН ИММУНОТЕРАПИИ	84
Побочные реакции и их распространенность	86
Особенности СЛИТ, обуславливающие высокий профиль безопасности	87
Дозозависимый эффект и безопасность АИТ.....	88
Факторы риска анафилаксии и других системных реакций при АИТ	89
Индивидуальная реактивность	90
Локальные реакции в полости рта	90
Тип используемого аллергена.....	90
Противопоказания для АИТ.....	91
Астма	92
Аутоиммунные заболевания.....	92
Злокачественные новообразования	93
Возраст младше 5 лет	94
Иммунодефициты.....	95
Эозинофильный эзофагит	96
Хронические заболевания.....	96
Применение β -блокаторов, ингибиторов АПФ и ингибиторов моноаминоксидазы.....	97
Беременность	98
Пути повышения безопасности АИТ.....	98
Закключение	99
Литература к разделу	100
8. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛЕРГЕН ИММУНОТЕРАПИИ	103
8.1. АИТ при аллергии к клещам домашней пыли	104
Эффективность в отношении симптомов ринита и астмы АИТ КДП.....	105

Отбор пациентов для АИТ клещами домашней пыли	106
АИТ терапия в случае сенсibilизации другими родами клещей	107
Доказательства эффективности АИТ клещами домашней пыли при атопическом дерматите	109
Использование препаратов клещей домашней пыли в дополнение к другой АИТ	109
Оптимальная длительность АИТ КДП	110
Обоснование эффективности препаратов КДП, доступных в РФ	110
Сублингвальные капли аллергена клещей пыли 300 IR/мл Сталораль	110
Таблетки лиофилизаты клещей домашней пыли 12 SQ HDM Аскарисакс....	111
Карбамилированные аллергоиды КДП в таблетках Лайс Дерматофагоидес.....	112
Заключение	112
Литература к разделу	112
8.2. АИТ ПРИ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ.....	115
Обоснование эффективности препаратов, доступных в РФ для АИТ пыльцевыми аллергенами	117
Подкожная АИТ	117
Сублингвальная АИТ	120
Аллергены березы в виде капель 300 IR, Сталораль.....	121
Лиофилизированные таблетки 12 SQ-tree. Итулазакс	122
Аллергены пыльцы трав	123
Оралейр	123
Лиофилизированные таблетки аллергена тимopheевки 75 000 SQ-T, Гразакс.....	124
Мономерный аллергоид злаков 1000 AU, «Лайс Грасс»	125
Таблетки аллергена амброзии 12 SQ, Рагвизакс	126
Заключение	127
Литература к разделу	128
9. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ АИТ	130
Подготовка пациента к проведению АИТ.....	130
Этапы иммунотерапии	136
Первое введение аллерговакцины	136
График наблюдения. Контроль приверженности пациента	137
Мониторинг нежелательных явлений и их купирование	139
Тактика при перерывах в лечении.....	141
Вакцинация при проведении АИТ конкретными препаратами	143
Периодическая оценка эффективности терапии	144
Своевременное принятие решения о прекращении терапии.....	145
Заключение	145

Литература к разделу	145
10. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АИТ	146
10.1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АЛЛЕРГЕН-ИММУНОТЕРАПИИ	147
Подклассы IgE.....	148
Подклассы IgG	149
Активация базофилов.....	150
Другие кандидаты на роль биомаркеров.....	151
Заключение	152
Литература к разделу	152
10.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АИТ	155
Оценка удовлетворенности лечением	156
Оценка динамики БА на основании критерия контроля	157
Комплексные индексы оценки симптомов в баллах.....	158
Эпикризы	162
Заключение	164
Литература к разделу	165
11. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И АИТ	166
Определение показаний к АИТ при атопическом дерматите	167
Литература к разделу	170
12. АИТ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ.....	173
Сублингвальная иммунотерапия	176
Оральная иммунотерапия.....	176
Долговременная толерантность при пищевой АИТ.....	177
Экспериментальные методы АИТ при пищевой аллергии	179
Литература к разделу	180
13. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ АИТ СУБЛИНГВАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМИ В РФ.....	182
«СТАЛОРАЛЬ»	183
«ОРАЛЕЙР»	186
ГРАЗАКС, РАГВИЗАКС, АКАРИЗАКС, ИТУЛАЗАКС	188
АЛЛЕРГОИДЫ ЛУГОВЫХ ТРАВ И ПЫЛИ ЛАЙС	190
14. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И АИТ.....	193
Практические вопросы безопасности	193
Ингаляционные стероиды и АИТ.....	193
Антигистаминные препараты и АИТ.....	194
Литература к разделу	196

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

EAACI – Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии

FOXP3 – Forkhead box P3 – рецепторный белок транскриптор

HDM – house dust mites – клещи домашней пыли

IGA – investigator global assessment – шкала оценки тяжести дерматита
«тяжесть по оценке исследователя».

IgE, IgG – иммуноглобулины E, G

IL-10 – интерлейкин 10

PNU – (Protein Nitrogen Unit) единицы белкового азота

SCIT – subcutaneous immunotherapy – подкожная иммунотерапия

SLIT – sublingual immunotherapy – подъязычная иммунотерапия

АИТ – аллерген иммунотерапия (синоним АСИТ – аллерген специфическая иммунотерапия)

АПК – антигенпрезентирующие клетки

АР – аллергический ринит

АРК – аллергический риноконъюнктивит

АСИТ – аллерген специфическая иммунотерапия (синоним АИТ – аллерген иммунотерапия)

БА – бронхиальная астма

ГКС, иГКС – глюкокортикостероиды, ингаляционные глюкокортикостероиды

ДК – дендритные клетки.

КДП – клещи домашней пыли

МОС – максимальная объемная скорость выдоха

ОИТ – оральная иммунотерапия

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПД – провокационная доза

ПКИТ – подкожная иммунотерапия

СЛИТ – сублингвальная АИТ

СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия

ВСТУПЛЕНИЕ

Когда заходит речь о специфической аллерген иммунотерапии (АИТ), врачебное сообщество немедленно разделяется на две когорты – те, кто не определились или не знают об этом методе и безусловные сторонники АИТ. Первую группу, в свою очередь, вполне можно разделить на специалистов, отдалённо представляющих о чём идёт речь, и это совершенно оправданно, в виду того, что они работают в областях медицины, не имеющих отношения к аллергологии-иммунологии. Другая часть первой когорты всё же понимает о чём идёт речь в виду того, что им приходится консультировать своих пациентов с врачами аллергологами, но отношение к методу у них чаще всего противоречивое, так как, не берясь судить о чужой области знания, они всё же считают, что иметь дело с аллергеном непросто, опасно или что-то в этом роде. Эта часть медицинского сообщества, не рекомендующая выполнение иммунотерапии, представляет собой уж точно более 90% всех врачей. Вторая когорта, напротив, состоит из немногочисленной группы аллергологов-иммунологов, а также небольшого числа терапевтов и педиатров, в силу профессиональных обстоятельств познакомившихся с методом через своих коллег аллергологов и своих пациентов, которые получили хорошие результаты от лечения. Самое удивительное, что немалая часть врачей, причастных к иммунологии, к специфической иммунотерапии относится по-разному. Ладно, если бы это были только терапевты и педиатры, в обязанности которых не входит проведение аллерген иммунотерапии. Часть аллергологов-иммунологов не использует метод АИТ, не понимают его или попросту боятся его применять. К сожалению, чаще мы видим таких коллег в числе тех, кто начал работать по специальности после курсов профессиональной переподготовки, не сформировался как специалист под руководством наставников из традиционной аллергологической школы, не прошёл ординатуру в немногочисленных специализированных учреждениях. Всё это находит отражение в вопиющих результатах статистических исследований, демонстрирующих ничтожно малый процент применения метода у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями IgE-зависимого типа с подтверждённой сенсibilизацией к пыльцевым, бытовым и другим видам аллергенов. И это при том, что доказательная база эффективности АИТ накоплена в течение целого столетия, подкреплена результатами доказательных исследований самого высокого уровня в последнюю декаду XXI века. На конгрессах европейской и американской аллергологических академий, обществ и ассоциаций не менее трети лекций и докладов посвящено специфической иммунотерапии, доказательствам её эффективности и безопасности, результатам хорошо продуманных контролируемых исследований, маркерам и предикторам хорошего результата и другим аспектам применения

АИТ. И, тем не менее, мало обоснованный, но трудно преодолимый консерватизм медицинского сообщества, основу которого составляет главный тезис: «Аллерген? Это же опасно!» – тормозит прогресс в этой области знания и лишает миллионов людей шанса избавиться от своего недуга или значительно ослабить его, заметно улучшив качество жизни. Другую проблему составляют «новоиспеченные» специалисты или врачи, не имеющие сертификата аллерголога-иммунолога, которые в силу большого спроса на специалистов аллергологов-иммунологов в последние годы гонятся за числом коммерческих консультаций, направо и налево назначая метод, не умея его применять, чем дискредитируют его и наносят большой ущерб как пациентам, так и специальности «аллерголог-иммунолог».

В России дело обстоит ничем не лучше, чем в других регионах мира. Однако, преимуществом отечественной аллергологии всё же является тот факт, что в нашей стране жили и работали такие выдающиеся люди, как Андрей Дмитриевич Адо и другие учёные советской аллергологической школы. Нашим учителям и наставникам удалось достигнуть серьезного прорыва в области аллергологии и иммунологии в 70-х – 80-х годах XX столетия. Фундаментальные и прикладные работы советской аллергологической школы были признаны специалистами мировой медицинской науки. Аллергологическая служба была выстроена в Советском Союзе на высоком уровне, а аллерген-специфическая иммунотерапия проводилась по показаниям большому числу пациентов в амбулаторной практике и в режиме дневных и круглосуточных стационаров. Были разработаны и успешно применялись водные экстракты аллергенов и модифицированные алергоиды в виде подкожных инъекций. Метод применялся во всех крупных городах, от Москвы и Ленинграда (теперь С.-Петербурга) до Владивостока, от Мурманска до Екатеринбурга. Специфическая иммунотерапия была широко распространена во многих столицах и крупных городах советских республик: Киеве, Алма-Ате, Баку, Ереване, Тбилиси, Риге, Вильнюсе, Таллине, Кишинёве. Причем использовалась специфическая аллерген-иммунотерапия как у взрослых, так и у детей, начиная с 7-летнего возраста. Однако с изменением политического строя произошло разрушение связей, преемственности аллергологических медицинских школ. Только в столице и нескольких крупных городах, где имелись кафедры иммунологии и аллергологии, сохранялось какое-то подобие аллергологической службы, которая так и не была полноценно восстановлена.

За это время медицинская наука ушла далеко вперед. В области АИТ изменилось понимание механизмов метода, были открыты регуляторные клетки и нейтрализующие аллерген антитела. Поменялись схемы: вместо предсезонных, которыми мы пользовались ранее, в настоящее время аллергологами используются круглогодичные и предсезонно – сезонные методики. Мир отказался от стандартизации препаратов аллергенов по весу на основе белковых единиц азота (PNU) и перешел на биологическую стандартизацию сырья, хотя проблема

стандартизации так до сих пор полностью не разрешена. Мы это обсудим в соответствующем разделе. Препараты аллергенов производства США, Франции, Германии, Дании, Испании за три последние декады стали значительно более эффективными и безопасными, были изучены в многократных рандомизированных исследованиях и нашли широкое применение в практике аллергологов многих развитых стран. Несколько лет назад в Российской Федерации были зарегистрированы и стали с успехом применяться препараты аллергенов французской компании Stallergen, а в последние 2 года на нашем рынке появились препараты датской компании ALK (аббревиатура «Аллергологическая Лаборатория Копенгагена» – такое историческое название имела компания при создании). Очень медленное появление препаратов аллергенов на нашем рынке во многом предопределяет и ограниченность терапевтического инструментария врача аллерголога-иммунолога, не говоря уже о том, что в нашей стране только начинается процесс создания собственных высокотехнологичных современных препаратов аллергенов.

Настоящий документ, созданный экспертами Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, является руководством по аллерген-специфической иммунотерапии для педиатров, а также аллергологов-иммунологов, работающих преимущественно с пациентами детского возраста. Данный метод терапевтического воздействия (АИТ) может рассматриваться как единственно способный привести организм ребенка, страдающего аллергическим заболеванием, к состоянию иммунной толерантности к причинно-значимым аллергенам. Наиболее применим метод АИТ при сенсibilизации к микрочлещам домашней пыли и пылевым аллергенам – основным триггерам аллергического ринита и атопической бронхиальной астмы.

Мы надеемся, что создание и публикация данного согласительного документа АДАИР придаст новый импульс и поможет в практической работе большому числу специалистов, искренне заинтересованных в улучшении здоровья наших маленьких пациентов и значительном повышении качества их жизни.

Руководитель проекта

Вице-президент АДАИР, д.м.н. Юрий С. Смолкин

1. ОБЗОР ИСТОРИИ АИТ, ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Ключевые положения:

- 1. АИТ предложена более 100 лет назад и показала свою эффективность в терапии заболеваний, опосредованных специфическими IgE-антителами.**
- 2. В истории АИТ выделяют ряд ключевых этапов: от донаучного и эмпирического знания до современного, основанного на принципах доказательной медицины.**
- 3. В развитии АИТ принимали участие ученые всего мира. АИТ распространена повсеместно и проводится для лечения аллергии к основным видам наиболее распространённых и значимых аллергенов.**
- 4. Успехи в терапии аллергического ринита, конъюнктивита и бронхиальной астмы доказали, что АИТ – единственный метод, модифицирующий течение аллергического заболевания в сторону ремиссии.**
- 5. Методики применения лечебных аллергенов непрерывно развиваются одновременно с медицинской наукой, с постоянным повышением её эффективности и безопасности для пациента.**

История АИТ – это длинный путь от эмпирических знаний к доказательной медицине, от индивидуального опыта – к уверенному широкому применению в реальной практике. АИТ – метод со 110-летней и отнюдь не оконченной историей, – развивался параллельно прогрессу медицины в целом и ее отраслей: иммунологии и аллергологии. Возникновению идеи метода иммунизации аллергенами предшествовали различные предпосылки задолго до известных открытий Нуна и Фримена. Достижения иммунологии и вакцинологии, понимание механизмов адаптивного иммунитета и большой практический опыт врачей – исследователей сделали возможным в XX веке появление тогда совсем нового метода лечения аллергических заболеваний. По мнению Гущина И. С. в развитии метода АИТ можно условно выделить 4 основные стадии:

1. Донаучная стадия – от древних веков до константинопольской вариоляции (1718 г) века.
2. Эмпирическая стадия – от Э. Дженнера (кон. XVIII – нач. XIX) до Л. Нуна и Д. Фримена (1911).
3. «Интуитивная» стадия (стадия гипотез) – от работ Р. Кука, Прауснитца–Кюстнера (20–30-е годы XX века) и до открытия IgE К. Ишизака (1966). То есть речь идет о верных находках, которые позднее были подтверждены более совершенными методами.

4. Стадия «истинного» (достоверного) знания – от открытия IgE до настоящего времени [1, 2].

Сходство вакцинации и иммунотерапии аллергенами несомненно, почему всё большую популярность приобретает инициативный термин «аллерговакцинация». В обоих случаях в основе метода лежит формирование популяции иммунных клеток с искусственно заданными свойствами путем воздействия на них антигеном извне. Основываясь на медицинском научном знании и накопленном опыте вакцинологии, АИТ смогла модифицировать течение хронического заболевания путем перестройки, «тренировки» иммунной системы.

Отцом АИТ называют Леонарда Нуна (L. Noon). Данные Milton J. Rosenau и John F. Anderson о том, что возрастающие дозы лошадиной сыворотки индуцируют к ней толерантность, позволили Л. Нуну в 1910 г. предположить, что предсезонные подкожные инъекции пыльцевых экстрактов в возрастающих дозах могут быть эффективными для лечения сенной лихорадки. Для приготовления экстрактов различной пыльцы и определения их правильного разведения он использовал кожные тесты, а измерял эффект лечения с помощью конъюнктивальных провокационных тестов, оценивая покраснение и воспалительную реакцию до терапии и после нее. Год спустя Л. Нун апробировал этот тип лечения, названный им «профилактической прививкой», на людях и опубликовал результаты в «Ланцете» [3].

Работа была продолжена Дж. Фрименом, после чего последовал ряд работ, показывающих клиническую эффективность и долговременный эффект АИТ, были выработаны схемы еженедельного введения аллергена и описаны первые нежелательные и системные реакции [4]. Роберт Кук, один из родоначальников аллергологической науки и термина «атопия», ввел АИТ в Соединенных Штатах, назвав ее в 1914 году «активная иммунизация». Позже, в 1922 году, он предложил термин «гипосенсибилизация» – как лучшее название для этого типа лечения [5].

Период 20-60-х гг. XX в., вплоть до открытия IgE, характеризовался постепенным накоплением фактов в отношении теории, методологии и практики иммунологии и аллергологии. В 1924 г. Thommen сформулировал ряд положений, позволивших определить зависимость развития сенной лихорадки от цветения определенных групп растений. В том же году Kern описал существование аллергенов, действующих на больных постоянно. Принципы предсезонной гипосенсибилизации были перенесены на пациентов с круглогодичным ринитом и бронхиальной астмой, вызванных домашней пылью. Параллельно совершенствовалась диагностика аллергии – Р. Кук и О. М. Schloss стали использовать кожные пробы, что дало возможность проводить расширенную диагностику сенсибилизации пациента. Р. Кук разработал методику стандартизации экстрактов аллергенов с помощью метода Кьельдаля для определения PNU (единиц белкового азота), который с изменениями

широко использовался в мире до 1980-х, а в России, согласно Государственной Фармакопее, применяется в качестве референса до настоящего времени.

На протяжении более чем 100-летней истории АИТ ее методы постоянно совершенствуются. Существует много способов применения АИТ, которые существовали ранее или используются в современной аллергологии.

Ускоренные курсы АИТ берут свое начало в 1930 г., когда Дж. Фримен предложил иммунотерапию ударными дозами, при которой инъекции пыльцевого экстракта делали с интервалами 1,5–2 ч в течение 14-часового периода под наблюдением в условиях стационара. Параллельно его коллеги врачи-аллергологи использовали ставшие классическими методики длительного воздействия на иммунную систему, а также пытались повысить эффективность АИТ использованием депо-вакцин и адъювантов, которые обеспечивали продленное непрерывное высвобождение аллергена из места его введения.

В то время как классическим методом является подкожная инъекция экстрактов аллергенов, с начала 20-го века исследовались другие способы применения, такие как внутрикожный, интралимфатический, оральный, сублингвальный, назальный, ректальный (толерантность слизистой оболочки) [6].

Клиническое использование сублингвальной АИТ (СЛИТ) впервые описано в 1969 г. Дэвидом Моррисом. Оральный метод был предложен в 10–20-е гг. XX века при дерматите, вызванном пылью растений или пищевыми аллергенами и успешно применяется до настоящего времени и при других нозологических формах, таких как аллергический ринит и бронхиальная астма, но редко – при атопическом дерматите. Сравнительная эффективность сублингвального и подкожного метода обсуждается по настоящее время, и самые свежие данные свидетельствуют о сопоставимом эффекте, что позволяет врачу и пациенту выбирать любой удобный для врача и пациента метод [7].

Вот некоторые важные исторические вехи развития метода.

В 1955 г. W. Frankland в Англии провел первое двойное слепое исследование эффективности АИТ, установившее прямой дозозависимый эффект.

В 1956 г. M. H. Loveless была впервые успешно применена АИТ ядами перепончатокрылых для лечения анафилактических реакций на яд жалящих насекомых.

В 1978 г. – исследование K. J. Hunt и соавторами доказало большую эффективность АИТ ядами по сравнению с экстрактами из пчелиных тел. Наблюдение подтверждает гипотезу о взаимосвязи качества и белкового состава лечебного аллергена и важности содержания в препарате определенных белков, ответственных за возникновение симптомов, а также о наличии некоторых «балластных» протеинов в насекомых, растениях и токсинах, которые не влияют на аллергенность экстракта [8].

После открытия IgE в 1966 году, определяющих аллергическую реакцию I типа, появилась основа для углубленных исследований механизмов аллергии и места АИТ в лечении ринита и астмы. Было предложено и обсуждено множество гипотетических концепций для объяснения эффекта АИТ: от индукции «блокирующих» антител до воздействия на регуляторные Т-клетки. Практические исследования на людях стали дополняться экспериментальными работами на клеточном уровне.

Большая заслуга в становлении и развитии метода АИТ принадлежит аллергологам СССР. Под руководством акад. А.Д. Адо было организовано производство терапевтических и диагностических аллергенов и разработаны методики АИТ, используемые до настоящего времени [1, 2, 8]. Под руководством проф. И. Балаболкина, являющегося президентом АДАИР в настоящее время, были защищены диссертации, посвященные иммунотерапии аллергического ринита и астмы, а также разработана схема сублингвального введения водно-солевых натуральных экстрактов аллергенов, которая успешно применяется по сегодняшний день. В работах вице-президента АДАИР, д.м.н. Ю. С. Смолкина в 90-х годах XX века уже была продемонстрирована сравнительная эффективность подкожного и сублингвального методов АИТ и однотипность их влияния на неспецифическую систему нейроиммунного реагирования на примере влияния АИТ на эндогенную опиоидную систему (нейропептиды).

Основные теоретические обоснования АИТ и разработка новых препаратов для этого вида терапии проводились и проводятся на базе Института иммунологии ФМБА.

В 1970-х годах возникла концепция аллергоидов – химически модифицированных аллергенов, направленная на повышение эффективности и безопасности аллерген-иммунотерапии. Аллергоиды, изготовленные с помощью формальдегида, до сих пор являются основой аллерген-иммунотерапии, применяются и производятся в нашей стране и могут вводиться в довольно высоких дозах особенно после абсорбции на алюмогидроксиде (квасцы) или других адъювантах. В 1980-е в качестве адъювантов были опробованы тирозин, кальция фосфат или монофосфориллипид (MPL) – липополисахарид, полученный из *Salmonella Minnesota* [9].

Новой вехой в аллергологии стало создание рекомбинантных аллергенов в конце 1980-х. Первые клинические испытания рекомбинантных аллергенов были проведены с анафилаксией яда насекомых, где было показано, что они одинаково эффективны в диагностике и лечении с использованием препаратов фосфолипазы A1 [3]. Однако, несмотря на широкое применение в диагностике и лечебной практике, чистые изолированные рекомбинантные аллергены пыльцы растений и клещей пыли широко не используются до настоящего времени.

В 1990–2000-е разрабатываются новые типы препаратов на основе химически модифицированного MPL-связанного аллергена, способного абсорбироваться в депо L-тирозина и медленно высвобождаться из него, что делает возможным достижение клинического эффекта уже после 4 инъекций [10].

В 1990-х годах была открыта еще одна новая возможность для АИТ с идентификацией новых модификаторов аллергического Th2-иммунного ответа. CpG-олигонуклеотиды индуцируют сильную Th1-поляризацию иммунных рецепторов, а клинические исследования выявили высокую эффективность этого метода АИТ при лечении аллергии на пыльцу амброзии [11].

Совсем недавно появились небольшие карбамилированные алергоиды, устойчивые к перевариванию протеолитическими ферментами и быстро всасывающиеся через слизистую оболочку полости рта. Препараты производятся компанией «Лофарма» и используются для сублингвальной иммунотерапии пылевыми клещами и злаками. Для облегчения проникновения аллергена можно не только изменять структуру аллергена, но и совершенствовать носитель. Препараты компании ALK для сублингвальной иммунотерапии с 2000-х начали использовать технологию лиофилизации таблеток, что позволило ускорить высвобождение аллергена и улучшить его всасываемость [12].

Заключение

Хотелось бы отметить, что за последние 110 лет был получен огромный объем информации о патогенезе atopических заболеваний и механизмах терапевтического действия различных методов аллерген-иммунотерапии. Будучи первоначально экспериментальным методом лечения аллергических заболеваний с частыми и тяжелыми побочными эффектами, сегодня АИТ стала стандартом лечения основных IgE-опосредованных аллергических заболеваний, показавшим свою эффективность и безопасность в двойных слепых исследованиях. Совершенствование АИТ, разработка новых препаратов и методик их введения, вероятно, имеет большую перспективу, неразрывно связанную с получением новых знаний о механизмах развития аллергических болезней.

Литература к разделу

1. Воробьева ОВ. Развитие метода аллергенспецифической иммунотерапии в 20–60-х годах XX века-до обнаружения IgE. Российский аллергологический журнал. 2011(2):3–12.
2. Воробьева ОВ, Гущин ИС. Исторические предпосылки создания метода аллергенспецифической иммунотерапии (К 100-летию открытия). Российский аллергологический журнал. 2010(5):17–28

3. Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy* 2011; 66: 713–724; Noon L. Prophylactic inoculations against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572–1573.
4. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911; 178:814–817
5. Cooke RA. The treatment of hay fever by active immunization. *Laryngoscope* 1914;25:108–112.
6. Meyer-Pittroff R, Behrendt H, Ring J. Specific immuno-modulation and therapy by means of high pressure treated allergens. *High Pressure Research*. 2007 Mar 1;27(1):63–7.
7. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis?. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):339–349.e10. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1298
8. Гущин ИС, Курбачева ОМ. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа. 2010;228:16.
9. Johnson AG, Tomai M, Solem L, Beck L, Ribic E. Characterization of a nontoxic mono phosphoryl lipid. *Rev Infect Dis* 1987;9:512–516
10. Puggioni F, Durham SR, Francis JN. Monophosphoryl lipid A (MPL) promotes allergen-induced immune deviation in favour of Th1 responses. *Allergy* 2006;60:678–684
11. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R et al. Immunotherapy with a ragweed-Toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis *N Engl J Med* 2006;355: 1445–1455.
12. Lund K, Kito H, Skydtsgaard MB, Nakazawa H, Ohashi-Doi K, Lawton S. The Importance of Tablet Formulation on Allergen Release Kinetics and Efficiency: Comparison of Freeze-dried and Compressed Grass Pollen Sublingual Allergy Immunotherapy Tablet Formulations. *Clin Ther*. 2019;41(4):742–753. doi:10.1016/j.clinthera.2019.02.008

2. МЕХАНИЗМЫ АЛЛЕРГЕН ИММУНОТЕРАПИИ

Ключевые положения:

1. АИТ – это метод лечения аллергических заболеваний, направленный на формирование у пациентов иммунологической толерантности к определенным аллергенам.

2. Регуляторные Т-клетки (Treg) проявляют свою иммуносупрессивную функцию посредством высвобождения ИЛ-10, блокирования дегрануляции тучных клеток и использования механизмов, связанных с цитотоксическим Т-лимфоцитарным антигеном 4 (CTLA-4) и запрограммированной гибелью эффекторных клеток.

3. Регуляторные В-клетки (Breg) могут способствовать индукции толерантности при проведении АИТ через ИЛ-10 - опосредованное подавление эффекторных Т-клеток, ингибирование созревания дендритных клеток, индукцию Treg - клеток и продукцию плазматическими клетками противовоспалительных «блокирующих» антител IgG4.

4. Проведение АИТ ассоциировано со снижением количества врожденных лимфоидных клеток Lin⁻ CD127⁺ CCR4⁺ группы 2 (ILC2), увеличением количества регуляторных клеток и формированием супрессорной направленности иммунного ответа.

5. В зависимости от способа введения аллергена клетки иммунной системы вовлекаются в разной степени, но в итоге, в большинстве случаев, формируется иммунологическая толерантность и снижение выраженности симптомов заболевания и объема получаемой симптоматической терапии.

2.1 КЛЕТОЧНЫЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНДУЦИРОВАННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Общепризнанно, что основной целью метода аллерген-иммунотерапии (АИТ) является формирование толерантности к определенным аллергенам у пациентов с atopическими заболеваниями (АЗ) для уменьшения (или исчезновения) выраженности клинических проявлений болезни, снижения потребности в фармакотерапии и повышения качества жизни пациентов. В последнее время все чаще обсуждается вопрос о возможности использования АИТ для предупреждения развития у пациентов новых клинических проявлений (например, бронхиальной астмы у пациентов с аллергическим ринитом) или новой сенсibilизации, и даже с целью первичной профилактики аллергии. Однако, следует отметить, что в настоящее время проведение АИТ с профилактическими целями людям с высоким риском аллергии, но без сенсibilизации или применение «бессимптомным» пациентам «заранее» не поддерживается научным сообществом [1].

АИТ приводит к развитию толерантности с участием множества различных молекулярных и клеточных механизмов, которые в настоящее время достаточно хорошо изучены и описаны. В первую очередь, к ним относится активация толерогенных дендритных клеток, Т- и В-регуляторных клеток. Эти

индуцированные клеточные популяции продуцируют медиаторы, способные переключать иммунный ответ на толерогенный путь, который, в числе прочего, обеспечивает образование блокирующих IgG4 антител.

Иммуноглобулины в достижении толерантности

Механизмы адаптивного иммунного ответа подразумевают образование иммуноглобулинов плазматическими клетками и формирование специфических клеточных популяций – «клеток памяти», способных к реактивации при необходимости. При контакте с аллергеном, в том числе и при иммунотерапии, происходит естественное повышение уровня специфических IgE – антител (sIgE), особенно в начале лечения. Это не должно расцениваться как отрицательный эффект, повышение IgE не сопровождается усилением симптоматики и наблюдается у значительной части пациентов.

Специфические «блокирующие» антитела были названы подобным образом из-за способности связывать *in vitro* в сыворотке пациента молекулы IgE. Эти антитела в эксперименте способны к пассивному переносу, что доказывает возможность не клеточных механизмов защиты от аллергии. Блокирующими свойствами обладают антитела IgG4. Кроме того, при сублингвальном способе введения препарата образуются специфические IgA и IgG1 антитела со сходными функциями. Механизмом действия специфического IgG4 является ингибирование образования комплекса между рецептором IgE и антигеном на поверхности тучных клеток и В – лимфоцитов, что в конечном итоге приводит к уменьшению количества активированных FcεR I-II рецепторов к IgE на мембране, а следовательно и к снижению эффекторного ответа тучных клеток, эозинофилов и базофилов, что ослабляет аллергическое воспаление [2, 3]. АИТ воздействует на обе фазы аллергического ответа – раннюю и позднюю, в результате чего происходит подавление миграции клеток в ткани, снижение их количества и активности в слизистой оболочке органов-мишеней, что приводит не только к торможению аллерген-специфической реакции, но и к угнетению тканевой гиперчувствительности к медиатору аллергии (гистамину) [4].

Тучные клетки и базофилы

Клетки играют наиболее заметную роль в развитии аллергического воспаления. Связанная с высокоаффинным рецептором к IgE (FcεR1) активация тучных клеток приводит к их дегрануляции и высвобождению огромного количества преформированных (гистамин, триптаза) и вновь образующихся медиаторов и цитокинов 2 типа (ИЛ-4, ИЛ-13 и др.), что обуславливает развитие аллергического воспаления и продукцию IgE [5]. Тучные клетки и базофилы реализуют два типа эффектов под влиянием АИТ, которые могут классифицироваться как ранняя десенсиитизация и поздний ответ в тканях. Ранняя

десенситизация характеризуется преимущественно изменением порогов быстрой дегрануляции тучных клеток и базофилов, что сопровождается снижением ответа на аллергены, независимо от уровня аллерген-специфических IgE. Поздний ответ заключается в снижении тканевой инфильтрации и продукции медиаторов аллергического воспаления [6].

В настоящее время предложено несколько механизмов, объясняющих участие тучных клеток и базофилов в реализации эффектов АИТ. Главными из них являются взаимодействие с гистаминовыми рецепторами 2 типа и связывание IgG с рецепторами FcγRIIb [7, 8]. Было показано, что IgE-опосредованная активация и дегрануляция базофилов ингибируется различными подклассами IgG антител, продуцируемых во время проведения АИТ. Было обнаружено, что IgG3 и, в меньшей степени, IgG2 обеспечивают вовлечение CD32 в ингибирование активности FcεRI на поверхности базофилов и являются наиболее эффективными в подавлении их функции [9]. Другим механизмом, объясняющим раннюю десенсибилизацию, является быстрая активация рецептора гистамина 2 типа, который оказывает подавляющее действие на опосредованную активацию FcεRI и дегрануляцию базофилов. Эта ранняя толерантность к аллергенам была продемонстрирована у пациентов, получающих иммунотерапию ядом перепончатокрылых [7].

Регуляторные Т-клетки

Treg – лимфоциты и их цитокины, в первую очередь интерлейкин 10 (ИЛ-10) и трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) подавляют иммунные реакции Т-хелперов 2 типа и во многих отношениях контролируют аллергические заболевания. АИТ вызывает сдвиг соотношения ИЛ-4-секретирующих Т-хелперных клеток типа 2 в пользу ИЛ-10-секретирующих индуцибельных Treg-клеток, специфичных для того же аллергенного эпитопа, количество и функция которых увеличиваются. Различные типы индуцибельных Treg-клеток контролируют несколько аспектов аллергического воспаления. Основными цитокинами эффективного переключения иммунных клеток признаются ИЛ – 10, ИЛ – 35, TGF-β [3]. Т-регуляторным лимфоцитам принадлежит ключевая роль в формировании и поддержании иммунологической толерантности к экзогенным антигенам, включая аллергены. К ним относятся субпопуляции Т клеток CD4+, иммуносупрессорная активность которых обусловлена способностью продуцировать цитокины ИЛ 10 и TGF-β и наличием ингибиторных поверхностных молекул (CTLA4 и PD1) [1]. Распознавание антигена Treg-клетками и дальнейшее активное подавление ими других клеток, в частности эффекторных Т-лимфоцитов, является необходимым условием для полного установления Т-клеточной толерантности [10]. Так, увеличение количества аллерген-специфических Treg-клеток и уменьшение количества эффекторных Th2-клеток в крови обнаруживалось как при длительном наблюдении за лицами, подвергающимися воздействию высоких доз антигена

(пчеловоды), так и в исследованиях, изучавших иммунный ответ при проведении АИТ [11-13], что сопровождалось улучшением клинических показателей [14]. Более того, продемонстрирован защитный эффект адаптивного переноса Treg-клеток при Т-клеточно-опосредованных заболеваниях на анималистических моделях [15].

В многочисленных исследованиях изучены и описаны нарушения баланса и функциональной активности различных субпопуляций Treg-лимфоцитов при большинстве аллергических заболеваний (фолликулярные регуляторные клетки, IL 5+IL 13+CD27-CD161+CD4+, ST2+CD45RO+CD4+, FOXP3+ Helios+ CD25+ CD127-, Treg-ILT3+, Treg IL 22+, Treg-IL 10+ и др.) с последующей нормализацией их количественных и качественных характеристик на фоне успешного проведения АИТ [16-18]. Кроме того, на примере пищевой аллергии показано, что проведение подкожной АИТ приводит к образованию тканевой популяции LAP+Foxp3-Treg-клеток в слизистой оболочке пищеварительного тракта, которые TGF β -зависимым путем подавляют местную активность тучных клеток, что подтверждает иммунную взаимосвязь между кожей и ЖКТ и определяет новые потенциальные механизмы действия АИТ [19]. Механизм в общем свойственен адаптивному иммунному ответу: любая вакцинация или контакт с антигеном индуцирует системный иммунный ответ за счет миграции дендритных клеток и лимфоцитов из центральных органов иммунной системы в периферические.

Регуляторные В-клетки (Breg)

Помимо Т-клеточного ответа, в индукции толерантности на фоне АИТ в настоящее время активно изучается роль регуляторных В-клеток – иммуносупрессивных В-лимфоцитов, оказывающих контролирующее влияние на развитие избыточного (в том числе, аллергического) воспаления путем выработки ИЛ-10, TGF- β и IL 35 [1]. ИЛ-10 поддерживает дифференцировку регуляторных Т-клеток, подавляет провоспалительный ответ, продукцию IgE – антител и усиливает образование IgG4 – антител [20]. Человеческие В-клетки, продуцирующие ИЛ-10, характеризуются высокой экспрессией рецепторов CD25 и CD71, сниженной экспрессией рецепторов CD73 на клеточной поверхности [21]. В недавних исследованиях продемонстрировано 2-5 кратное увеличение количества таких аллерген-специфических регуляторных В-клеток в крови пациентов с аллергией на яд перепончатокрылых и с аллергией на арахис в течение нескольких месяцев после начала проведения АИТ [22, 23]. Кроме того, часть Breg-клеток, экспрессирующих ИЛ-10 и антагонист рецепторов ИЛ-1, вносят вклад в формирование толерантности к аллергенам не только путем подавления синтеза IgE – антител, но и за счет влияния на функцию дендритных клеток, и это крайне важный феномен. Спаринговый эффект в отношении дендритных клеток даёт возможность надеяться на общее изменение цитокинового профиля, снижение уровня аллергического воспаления, что обеспечивает дополнительное

влияние на симптомы и течение других воспалительных заболеваний и уменьшение риска будущих сенсibilизаций, т.к. новые наивные иммунные клетки будут контактировать с толерогенными макрофагами, презентующими антиген [21].

Дендритные клетки (DC-клетки)

DC, как специализированные антиген-презентирующие клетки, также обладают способностью, с одной стороны, инициировать и усиливать аллергическое воспаление, с другой – поддерживать развитие толерантности путем регуляции Т-клеточного ответа [1, 24]. Толерогенный подтип дендритных клеток (tDC-клетки) может стимулировать образование Treg-клеток из необученных Т клеток, а также стимулировать расширение популяции Treg-лимфоцитов [25, 26]. В исследованиях продемонстрировано, что tDC-клетки способны подавлять аллергическое воспаление дыхательных путей [27], а также принимать участие в транспорте аллергенов в регионарные лимфатические узлы и активации антиген-специфических Treg-клеток в ходе проведения оральной АИТ [28]. Таким образом, поскольку дендритные клетки способствуют формированию толерантности к аллергенам и действуют как связующее звено между врожденным и адаптивным иммунным ответом, использование их свойств может предоставить новые возможности для таргетной терапии не только пациентов с аллергией, но и с другими иммуно-опосредованными патологическими состояниями.

Клетки естественного иммунитета

Натуральные киллеры (NK-клетки). В настоящее время имеются доказательства вовлечения в процессы формирования иммунологической толерантности NK-клеток – субпопуляции лимфоцитов, обладающей цитотоксическим действием в отношении опухолевых и инфицированных вирусами клеток и принимающей участие в развитии воспаления и иммунорегуляции посредством выработки цитокинов [29]. Одна из субпопуляций этих клеток, продуцирующая ИЛ-10 (регуляторные NK-клетки), способна ограничивать реакцию антиген-специфических Т-клеток, а также обладает иммунорегуляторным механизмом стимуляции HR2-рецепторов на индуцибельных NK-Т клетках с последующим подавлением их активности [30, 31], что может вносить вклад в достижение иммунологической толерантности при проведении АИТ.

Врожденные лимфоидные клетки (ILCs-клетки) – относительно недавно обнаруженный новый субкласс лимфоцитов, не имеющих специфических антигенных рецепторов, что не позволяет отнести их к Т или В – популяциям. Эти клетки обладают значительным функциональным разнообразием, делятся в зависимости от поверхностных маркеров, факторов транскрипции и продуцируемых цитокинов (по аналогии с Th-лимфоцитами) на 3 группы – ILC1,

ILC2, и ILC3 и участвуют в патогенезе как аллергических, так и неаллергических воспалительных заболеваний [32]. В процессе развития аллергических заболеваний ILC2-клетки синтезируют цитокиновый профиль, сходный с профилем Th2-клеток. Высокий уровень представленности GATA-связывающего белка 3 (GATA3) в ILC2 стимулирует образование слизи, развитие эозинофилии и формирование скоплений тучных клеток [33]. Нарастающее количество данных о роли ILC2-клеток в развитии аллергии способствует повышению интереса к изучению их функций при проведении АИТ. Так, показано, что проведение АИТ приводит к значительному снижению количества ILC2-клеток периферической крови или подавляет их сезонное повышение у пациентов с аллергическим ринитом по сравнению с контролем [34, 35]. Кроме того, ILC2-клетки способны трансформироваться в ILCreg-клетки IL 10+ под действием ретиноевой кислоты в тканях дыхательных путей [36], а также вносить вклад в процессы иммунорегуляции в кишечнике [37]. Интересно, что другая субпопуляция врожденных лимфоидных клеток, ILC3-клетки, экспрессирует лиганд CD40 и, действуя совместно с В-клетками, стимулирует развитие незрелых переходных Breg-клеток, роль которых в развитии толерантности упоминалась выше [1].

Все эти популяции регуляторных клеток в процессе проведения АИТ приводят к формированию единой супрессорной среды, обеспечивающей изменения в реализации гуморального иммунного ответа. Первоначальное временное повышение аллерген-специфических IgE при длительной АИТ сменяется снижением их уровня в периферической крови, что может способствовать долгосрочной клинической толерантности [38]. На фоне преобладания ингибиторных цитокинов и снижения уровня IgE повышается порог активации дегрануляции тучных клеток и базофилов, что происходит уже на раннем этапе десенсибилизации [1].

Одновременно с клеточными механизмами реализуются гуморальные факторы иммунитета. Происходит раннее переключение активности В-клеток на выработку IgG – антител и, как следствие, увеличение количества IgG4-антител, которые захватывают аллерген до того, как он достигает IgE на поверхности тучных клеток или базофилов, что является важным механизмом иммунологической толерантности, предотвращающим активацию и дегрануляцию этих клеток. В то же время, имеются подтверждения участия и других подклассов IgG (в частности, IgG2-антител) в механизмах формирования толерантности к аллергенам в процессе АИТ [39]. Конкурентные отношения аллерген-специфических IgE и IgG в процессе связывания аллергена были продемонстрированы в недавнем исследовании [40], показавшем, что увеличение соотношения IgG/IgE путем прямого введения рекомбинантных аллергенспецифических антител IgG является

хорошо переносимым и эффективным способом уменьшения выраженности проявлений аллергии.

Вследствие индукции аллерген-специфической толерантности происходит подавление активности Th2-клеток и снижение концентрации вырабатываемых ими цитокинов (например, IL 4, IL 5 и IL 13), а также супрессия пролиферации Т-клеток [41]. В исследовании на мышах было выявлено снижение уровня GATA3, являющегося основным регулятором Th2-клеток, и повышение уровня FoxP3, фактора транскрипции Treg; эти изменения коррелировали со стойким защитным эффектом АИТ [42]. Поздний этап десенсибилизации характеризовался уменьшением количества тучных клеток и эозинофилов, присутствующих в тканях.

Важно отметить, что клиническая эффективность АИТ зависит от большого количества разнообразных эндогенных и экзогенных факторов, оказывающих влияние на механизмы формирования иммунологической толерантности, и, в первую очередь, от вида и способа введения аллергена. Например, в настоящее время активно изучается эффективность иммунотерапии у пациентов с аллергией, проживающих в различных условиях, что необходимо для понимания влияния окружающей среды на иммунный ответ в период проведения АИТ. В одном из недавних исследований [43] проведен ретроспективный анализ эффективности трехлетней подкожной АИТ по поводу АР и/или БА у 87 детей в возрасте от 8 до 16 лет, проживающих на ферме и в городской местности. Дети из фермерских районов отвечали на терапию достоверно лучше по сравнению с остальными. Поправка на влияние пола и типа аллергии показала, что проживание на фермах было независимым фактором, который связан со значительным улучшением общего балла клинических проявлений после иммунотерапии – ОШ 10,9 (ДИ 95%: 3,7 до 32,2). Результаты исследования продемонстрировали защитное влияние так называемого «фермерского окружения» на эффективность АИТ у детей с астмой и аллергическим ринитом.

Тесная взаимосвязь между генетической основой и ее реализацией в клинический иммунологический фенотип под воздействием внешних факторов среды делает крайне сложным прогноз формирования толерантности у конкретного пациента. Отчасти клинические исследования, проведенные на больших популяциях, позволяют усреднить этот показатель. Результаты любых исследований следует трактовать осторожно, понимая, что в исследуемых группах будут пациенты с девиантным иммунным ответом как в положительную, так и в отрицательную стороны.

2.2. ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ АИТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕНА

Подкожное введение аллергена

Большинство исследований иммунологических механизмов иммунотерапии проведены на пациентах, получавших подкожное введение аллергена, что считается в настоящее время золотым стандартом АИТ. Такой метод лечения подтвердил свою высокую эффективность при различных аллергических заболеваниях, хотя и сопряжен с некоторыми нежелательными явлениями и организационными неудобствами (необходимость парентерального введения аллергена и проведения процедуры в аллергологическом кабинете) [3]. Большинство исследований подтвердили иммуно-регуляторный эффект подкожной иммунотерапии и ее влияние на популяцию Treg-лимфоцитов. Показано, что подкожная иммунотерапия, помимо системного эффекта, индуцирует локальный рост количества FOXP3+CD25+ регуляторных клеток в назальной слизи получавших лечение пациентов [44].

Новые подходы в иммунотерапии, направленные на улучшение ее эффективности при одновременном сохранении безопасности, помимо использования модифицированных аллергенов, нового поколения адъювантов/носителей, включают также и изучение новых путей введения аллергена, к которым относятся оральное, сублингвальное, внутрилимфатическое, эпикутанное, внутрикожное, а также локальное назальное введение [2]. При этом, независимо от пути введения аллергена продемонстрировано влияние иммунотерапии на обе (раннюю и позднюю) фазы иммунного ответа, что сопровождается снижением активации тучных клеток и базофилов, однако при проведении подкожной иммунотерапии аллергеном яда перепончатокрылых это происходит в течение нескольких часов, а при оральной иммунотерапии может занимать от 3 до 4 месяцев [45].

Внутрикожная иммунотерапия

Во многих исследованиях показала себя как безопасный метод лечения, приводящий к улучшению клинических симптомов аллергии после введения даже нескольких доз аллергена и, как и подкожная иммунотерапия, оказывающий иммунорегуляторный эффект. При изучении эффективности внутрикожной иммунотерапии аллергеном тимофеевки луговой была продемонстрирована супрессия поздней фазы кожного ответа, а также повышение уровня сывороточных специфических IgE по сравнению с контролем, хотя клиническая эффективность в данном исследовании не была доказана [46]. Т-лимфоциты в образцах крови у пациентов, прошедших курс внутрикожной иммунотерапии, имели более высокий

уровень экспрессии поверхностного Th2-маркера CRTH2 и более низкий уровень экспрессии Th1-маркера CXCR3. При этом, подавление отсроченного кожного ответа у этих пациентов сохранялось в течение 7 месяцев после окончания курса терапии.

Оральная иммунотерапия

ОИТ предполагает регулярное оральное введение небольших, но постоянно увеличивающихся доз пищевого аллергена и в настоящее время активно изучается в качестве потенциального метода лечения аллергии на арахис, яйцо и коровье молоко [47].

Одним из нерешенных вопросов патогенеза АИТ является гипотеза о том, возникают ли популяции десенсибилизированных клеток *de novo*, или «патологические» клетки экспрессируют новые «толерогенные» рецепторы и цитокины. Одно из недавних исследований, основанное на изучении экспрессии специфических рецепторов к арахису (TCR класса β) у получающих ОИТ субъектов, показало, что индуцированная арахисовым аллергеном пролиферация клеток приводит к чрезвычайно разнообразному поликлональному ответу – разнообразным рецепторам на поверхности [48]. При этом согласованные клоны составляют лишь небольшую долю Т-клеточного ответа, но именно они являются наиболее стойкими и повторяемыми сочетаниями. ОИТ арахисом меняет распределение этой постоянной фракции аллерген-специфических Т-лимфоцитов, подтверждая гипотезу замещения Т-клеток, как основного механизма оральной иммунотерапии пищевыми аллергенами. Этот эксперимент дает надежду, что толерогенная популяция регуляторных Т – клеток формируется в ходе проведения АИТ и может сохраняться длительно, но сроки жизни этих клеток не определены и пока неясно, можно ли при этом добиться формирования стойкой толерантности [47].

Сублингвальная иммунотерапия

СЛИТ предполагает регулярное введение и удерживание экстракта аллергена под языком в течение 1-2 минут перед проглатыванием экстракта. Аллергены проходят через слизистую оболочку за 15–30 минут, затем захватываются толерогенными дендритными клетками и обрабатываются в виде небольших пептидов. Затем через лимфатическую систему реализуется системный иммунный ответ, вызывающий раннее уменьшение дегрануляции тучных клеток и базофилов [3]. Недавнее исследование Y. Tanaka с соавторами показало, что находящиеся в ротовой полости CD103–CD11b+ классические дендритные клетки принимают участие в транспорте сублингвального антигена в подчелюстные лимфатические узлы и индукции антиген-специфических Treg [49]. В моделях на сенсibilизированных к молоку мышам продемонстрирована выраженная

индукция Treg клеток при проведении СЛИТ в сочетании с интраперитонеальным введением ИЛ-2 [50].

СЛИТ показала свою безопасность, эффективность, быстрое достижение положительного эффекта при отсутствии необходимости фазы наращивания дозы. Точнее доза при СЛИТ используется изначально крайне высокая, но период наращивания дозы может быть сокращен до минимального за счет меньшей реактогенности слизистых. Поскольку в исследованиях продемонстрирован эффект профилактики развития астмы и формирования новой сенсibilизации, СЛИТ показана пациентам с аллергическим ринитом, связанным с аллергией на пыльцевые аллергены и клещей домашней пыли [51]. Косвенные данные Кохрейновского мета-анализа показали, что СЛИТ, так же как подкожная иммунотерапия, высоко эффективна у пациентов с сезонным аллергическим ринитом при отсутствии однозначных доказательств их эффективности при круглогодичном рините. В то же время, неоднозначность интерпретации выводов исследования могла быть связана с различными ограничениями, включающими неоднородность группы пациентов с круглогодичными симптомами аллергии, географическую вариацию представленности присутствия аллергенов в окружающей среде, различие научных стандартов более ранних и современных исследований, что могло заметно повлиять на результаты сравнения. Вопросы эффективности и сопоставимости результатов рассмотрены ниже в соответствующем разделе, где приведены данные о стойком эффекте влияния СЛИТ на симптомы ринита, вызванного клещами пыли и пыльцы растений [52].

Прямое внутрилимфатическое введение аллергена

ВЛИТ характеризуется быстрым достижением клинической эффективности и высоким профилем безопасности АИТ, а также значительно повышает ее эффективность за счет сокращения количества введений и продолжительности лечения [53]. В долговременном исследовании интралимфатическое введение 3 доз аллергена луговых трав общей дозой 3000 SQ-U в течение 2 месяцев по эффективности было сопоставимо с традиционным лечением в течение 3 лет (кумулятивная доза $\approx$ 4 млн. SQ-U). По сравнению с подкожной иммунотерапией, ВЛИТ увеличивает секрецию ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН- γ [54]. Одно из недавних исследований показало высокую клиническую эффективность ВЛИТ у пациентов с пыльцевой и эпидермальной (аллерген кошки) аллергией, хотя при этом была отмечена возможность развития серьезных системных/локальных реакций у некоторых гиперчувствительных пациентов [55]. Риски, связанные с парентеральным введением, ограничивают распространение этого метода. В 2016 проведены более поздние исследования, которые показали безопасность при предсезонном введении аллергена в паховые лимфоузлы, сравнимую с плацебо, однако надо учитывать, что исследование проводилось высококласными

специалистами и на маленькой когорте пациентов (n=36), что не позволяет делать окончательные выводы о рисках анафилаксии [56].

Эпикутанная иммунотерапия

ЭПИТ – введение аллергена в организм происходит с помощью закрепляемых на коже пластырей. В различных клинических исследованиях такой путь доставки в ходе АИТ использовался для пыльцевых аллергенов, клещей домашней пыли и некоторых пищевых продуктов (коровье молоко и арахис) [57]. Campana R. (2017) приводит данные, что эпикутанная иммунотерапия у пациентов с аллергией на пыльцу березы с положительными аппликационными пробами приводила к существенному и значительному увеличению пролиферации аллерген-специфических Т-лимфоцитов (CLA⁺ and CCR4⁺ Т-клеточный ответ), но не изменяла Bet v 1-специфический IgE и IgG ответы [58]. В противоположность этому исследованию, в работе Jones S.M. (2017) ЭПИТ аллергеном арахиса приводила к увеличению уровней специфических IgG4 и соотношения IgG4/IgE у пациентов с аллергией на арахис, наряду с тенденцией к снижению активации базофилов и продукции арахис-специфических Th2 цитокинов [59]. Вопрос о стойкости защитного эффекта и необходимости поддержания защитного уровня антител остается не до конца решенным.

Продemonстрировано, что после эпикутанной иммунизации овальбумином (OVA) и аллергеном арахиса (CpG) продукция OVA-специфического IgE снижалась, а продукция IgG2a повышалась при подавлении ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 ответов и пероксидазной активности эозинофилов [60]. При этом снижение синтеза IgE зависело от TCRαβ + CD4 + CD25⁻ клеток, а увеличение продукции IgG2a было связано с количеством как TCRαβ⁺, так и TCRγδ⁺ Т-клеток. Дальнейшие эксперименты показали, что наблюдаемые эффекты являются зависимыми от гена первичного ответа миелоидной дифференцировки, ИФН-γ и ИЛ-17А. Еще одно наблюдение за пациентами с пищевой аллергией показало, что эпикутанное нанесение аллергена в ходе реализации хоуминг-эффекта приводило к генерации популяции гастроинтестинальных самонаводящихся LAP⁺Foxp3⁻ Treg клеток [60]. Тучные клетки подавлялись Treg клетками TGFβ⁻зависимым путем при отсутствии прямого влияния на ответ Т- и В-клеток. Эти данные подчеркивают наличие иммунной коммуникации между кожей и желудочно-кишечным трактом и определяют новые механизмы, с помощью которых формирование толерантности в ходе ЭПИТ может подавлять вызванную пищевыми аллергенами анафилаксию.

Поскольку мишенью эпикутанного введения аллергена являются эпидермальные клетки Лангерганса, ЭПИТ характеризуется низкой частотой как местных, так и системных нежелательных явлений [57].

Локальная назальная иммунотерапия

По всей видимости, может быть эффективна только при симптомах аллергического ринита и предполагает использование специальной техники введения аллергена, в связи с чем использование такого способа АИТ прогрессивно снижается [62].

Заключение

Классическими и наиболее эффективными методами признаются подкожная и сублингвальная иммунотерапия. По этим методикам введения накоплено наибольшее количество информации, существуют систематические обзоры, показывающие эффективность и безопасность методов. Отличные от единого стандарта методы оценки эффективности терапии, стандартизации аллергена и различные пути введения аллергенов затрудняют сравнение препаратов между собой. Этот же постулат верен в отношении оценки влияния АИТ на исходы заболевания.

Необходимо отметить, что кроме прямых клинических и иммунологических эффектов в исследованиях, сублингвальная, оральная и эпикутанная иммунотерапия индуцировали эпигенетические изменения, включая гипометилирование в промоторной области FoxP3 Treg клеток, ответственных за супрессивные функции и длительную индукцию Treg [63, 64]. В элегантной работе Syed A. (2014) пациенты, получавшие ОИТ арахисом, были разделены на тех, кто ответил на терапию и нетолерантных пациентов. В обеих группах концентрации антител IgG, IgE к арахису не отличались достоверно между участниками, принимая во внимание очень небольшие группы пациентов. Далее, через 3 месяца после повторной пробы, у части пациентов из группы, ответившей на терапию, симптомы вернулись. Таким образом было установлено, что у лиц с возвратом клинических проявлений достоверно выше частота метилирования FOXP3 CpG участка гена в Treg – клетках [63]. Исследование тесно связано с работой M.Pawlowski (2016), о которой мы упоминали выше [43]. Протективный эффект окружения, жизни на ферме, видимо, приводит к уменьшению воздействия на ДНК неблагоприятных факторов, правильной экспрессии FOXP3 рецептора на клетке и, в конечном итоге, способствует более стойкому эффекту иммунотерапии.

Механизмы иммунотерапии остаются не до конца изученными. Данные о взаимодействии между клетками постоянно расширяются согласно развитию научного знания в области иммунологии и фундаментальной медицины.

Литература к разделу

1. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;25(25):1-101.

2. Mitsias D, Xepapadaki P, Makris M, Papadopoulos N. Immunotherapy in allergic diseases – improved understanding and innovation for enhanced effectiveness. *Curr Opin Immunol.* 2020;66:1-8.
3. Sahin E, Bafageeh SA, Guven SG, Cetinkaya EA, Muluk NB, Coskun ZO et al. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30:1-3.
4. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Добрынина Е.А. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(4):404-408.
5. Głobińska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, Kleuskens M, van de Veen W, Sokolowska M, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):306-312.
6. Berings M, Karaaslan C, Altunbulakli C, Gevaert P, Akdis M, Bachert C, Akdis CA. Advances and highlights in allergen immunotherapy: On the way to sustained clinical and immunologic tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1250-1267.
7. Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 1153-1158.
8. Clay CD, Strait RT, Mahler A, Khodoun MV, Finkelman FD. Anti-FcγRIIB monoclonal antibody suppresses murine IgG-dependent anaphylaxis by Fc domain targeting of FcγRIII. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1373-1381.
9. MacGlashan J, Hamilton RG. Parameters determining the efficacy of CD32 to inhibit activation of FcεRI in human basophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1256-1258.
10. Legoux FP, Lim JB, Cauley AW et al. CD4+ T cell tolerance to tissue-restricted self antigens is mediated by antigen-specific regulatory T cells rather than deletion. *Immunity.* 2015;43:896-908.
11. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, Ruckert B, Akdis CA, Akdis M. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med.* 2008;205(12):2887-2898.
12. Ryan JF, Hovde R, Glanville J, Lyu SC, Ji X, Gupta S et al. Successful immunotherapy induces previously unidentified allergen-specific CD4+ T-cell subsets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113:E1286-E1295.
13. Suarez-Fueyo A, Ramos T, Galan A et al. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:130-138.
14. Boonpiyathad T, Sokolowska M, Morita H, et al. Der p 1-specific regulatory T-cell response during house dust mite allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019;74:976-985.

15. Palomares O, Martin-Fontecha M, Lauener R, et al. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF-beta. *Genes Immun.* 2014;15(8):511-520.
16. Boonpiyathad T, Sokolowska M, Morita H, et al. Der p 1-specific regulatory T-cell response during house dust mite allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019;74:976-985.
17. Ihara F, Sakurai D, Yonekura S, et al. Identification of specifically reduced Th2 cell subsets in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2018;73(9):1823-1832.
18. Layhadi JA, Eguiluz-Gracia I, Shamji MH. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(1):12-17.
19. Tordesillas L, Mondoulet L, Blazquez AB, Benhamou PH, Sampson HA, Berin MC. Epicutaneous immunotherapy induces gastrointestinal LAP+ regulatory T cells and prevents food-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:189-201.
20. van de Veen W, Wirz OF, Globinska A, Akdis M. Novel mechanisms in immune tolerance to allergens during natural allergen exposure and allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2017;48:74-81.
21. Stanic B, van de Veen W, Wirz OF et al. IL-10-overexpressing B cells regulate innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:771-780.
22. Boonpiyathad T, Meyer N, Moniuszko M et al. High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers. *Allergy.* 2017;72:407-415.
23. Patil SU, Ogunniyi AO, Calatroni A et al. Peanut oral immunotherapy transiently expands circulating Ara h 2-specific B cells with a homologous repertoire in unrelated subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:125-134.
24. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017;72:1156-1173.
25. Pulendran B, Tang H, Manicassamy S. Programming dendritic cells to induce T (H)2 and tolerogenic responses. *Nat Immunol.* 2010;11(8):647-655.
26. Gordon JR, Ma Y, Churchman L, Gordon SA, Dawicki W. Regulatory dendritic cells for immunotherapy in immunologic diseases. *Front Immunol.* 2014;5:7.
27. Sun W, Wei JW, Li H, Wei FQ, Li J, Wen WP. Adoptive cell therapy of tolerogenic dendritic cells as inducer of regulatory T cells in allergic rhinitis. *International forum of allergy & rhinology.* 2018;8(11):1291-1299.
28. Tanaka Y, Nagashima H, Bando K et al. Oral CD103(-)CD11b(+) classical dendritic cells present sublingual antigen and induce Foxp3(+) regulatory T cells in draining lymph nodes. *Mucosal Immunol.* 2017;10:79-90.

29. Deniz G, Akdis M, Aktas E, Blaser K, Akdis CA. Human NK1 and NK2 subsets determined by purification of IFN-gamma-secreting and IFN-gamma-nonsecreting NK cells. *Eur J Immunol.* 2002;32(3):879-884.
30. Deniz G, Erten G, Kucuksezer UC, et al. Regulatory NK cells suppress antigen-specific T cell responses. *J Immunol.* 2008;180(2):850-857.
31. Ferstl R, Frei R, Barcik W, et al. Histamine receptor 2 modifies iNKT cell activity within the inflamed lung. *Allergy.* 2017;72(12):1925-1935.
32. Globinska A, Kowalski ML. Innate lymphoid cells: the role in respiratory infections and lung tissue damage. *Exp Rev Clin Immunol.* 2017;13 991-999.
33. Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, et al. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clinical implications. *Allergy.* 2018;73(4):837-850.
34. Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, Durham SR, Shamji MH. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1193-1195.
35. Fan DC, Wang XD, Wang CS, Wang Y, Cao FF, Zhang L. Suppression of immunotherapy on group 2 innate lymphoid cells in allergic rhinitis. *Chin Med J (Engl).* 2016;129:2824-2828.
36. Morita H, Kubo T, Ruckert B, et al. Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:2190-2201.
37. Wang S, Xia P, Chen Y, et al. Regulatory Innate Lymphoid Cells Control Innate Intestinal Inflammation. *Cell.* 2017;171(1):201-216.
38. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH et al. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: The GRASS randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:615-625.
39. Freiburger SN, Zehnder M, Gafvelin G, Gronlund H, Kundig TM, Johansen P. IgG4 but no IgG1 antibody production after intralymphatic immunotherapy with recombinant MAT-Feld1 in human. *Allergy.* 2016; 71: 1366-1370.
40. Orengo JM, Radin AR, Kamat V et al. Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement. *Nat Commun.* 2018;9:1421.
41. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Aeroallergen Immunotherapy: Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Immunotherapy. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2016;36(1):71-86.
42. Mondoulet L, Dioszeghy V, Busato F et al. Gata3 hypermethylation and Foxp3 hypomethylation are associated with sustained protection and bystander effect following epicutaneous immunotherapy in peanut-sensitized mice. *Allergy.* 2019;74(1):152-164.

43. Pawlowski M, Jerzynska J, Podlecka D, Stelmach W, Majak P, Stelmach I. Effectiveness of immunotherapy in children depends on place of living – A pilot study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):272–275.
44. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4⁺ CD25⁺ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1467–1472.
45. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1288–1296.
46. Slovic A, Douiri A, Muir R, Guerra A, Tsioulos K, Hay E et al. Intradermal grass pollen immunotherapy increases TH2 and IgE responses and worsens respiratory allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1830–1839.
47. Mantyla J, Thomander T, Hakulinen A et al. The effect of oral immunotherapy treatment in severe IgE mediated milk, peanut, and egg allergy in adults. *Immun Inflamm Dis*. 2018;6:307–311.
48. Begin P, Nadeau KC. Changes in peanut-specific T-cell clonotype with oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1636–1638.
49. Tanaka Y, Nagashima H, Bando K et al. Oral CD103(–)CD11b(+) classical dendritic cells present sublingual antigen and induce Foxp3(+) regulatory T cells in draining lymph nodes. *Mucosal Immunol*. 2017;10:79–90.
50. Smaldini PL, Trejo F, Cohen JL, Piaggio E, Docena GH. Systemic IL-2/anti-IL-2Ab complex combined with sublingual immunotherapy suppresses experimental food allergy in mice through induction of mucosal regulatory T cells. *Allergy*. 2018;73:885–895.
51. Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Yoshida Y, Kakudo S, Masuyama K. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 2017;72:435–443.
52. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:339–349.
53. Patterson AM, Bonny AE, Shiels WE, Erwin EA. Three-injection intralymphatic immunotherapy in adolescents and young adults with grass pollen rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116:168–170.
54. Johansen P, von Moos S, Mohanan D, Kundig TM, Senti G. New routes for allergen immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:1525–1533.
55. Lee SP, Choi SJ, Joe E et al. A pilot study of intralymphatic immunotherapy for house dust mite, cat, and dog allergies. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9:272–277.
56. Hylander T, Larsson O, Petersson-Westin U, et al. Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Res*. 2016;17:10. doi:10.1186/s12931-016-0324-9

57. Aricigil M, Muluk NB, Sakarya EU et al. New routes of allergen immunotherapy. Am J Rhinol Allergy. 2016;30:193–197.

58. Campana R, Moritz K, Neubauer A et al. Epicutaneous allergen application preferentially boosts specific T cell responses in sensitized patients. Sci Rep. 2017;7(1):11657.

59. Jones SM, Sicherer SH, Burks AW et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:1242–1252.

60. Majewska-Szczepanik M, Askenase PW, Lobo FM, Marcinska K, Wen L, Szczepanik M. Epicutaneous immunization with ovalbumin and CpG induces TH1/TH17 cytokines, which regulate IgE and IgG2a production. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:262–273.

61. Tordesillas L, Mondoulet L, Blazquez AB, Benhamou PH, Sampson HA, Berin MC. Epicutaneous immunotherapy induces gastrointestinal LAP+ regulatory T cells and prevents food-induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2017;139:189–201.

62. Passalacqua G, Canonica GW. Local nasal specific immunotherapy for allergic rhinitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2006;2:117–123.

63. Syed A, Garcia MA, Lyu SC et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). J Allergy Clin Immunol. 2014;133:500–510.

64. Mondoulet L, Dioszeghy V, Busato F et al. Gata3 hypermethylation and Foxp3 hypomethylation are associated with sustained protection and bystander effect following epicutaneous immunotherapy in peanut-sensitized mice. Allergy. 2019;74(1):152–164.

3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ДЕТЕЙ

Ключевые положения:

1. В настоящее время АИТ является общепризнанным методом лечения IgE - опосредованного аллергического ринита и астмы у пациентов всех возрастных групп старше 5 лет; применение этого метода в более раннем возрасте в условиях формирующегося иммунитета и склонности к Th2-реакциям пока недостаточно изучена.

2. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности и безопасности подкожной и сублингвальной иммунотерапии при аллергическом рините и бронхиальной астме в детской практике, при этом остается необходимость дополнительных исследований для подтверждения эффективности и долгосрочной клинической пользы применения АИТ у детей, особенно в раннем возрасте.

3. Существуют доказательства превентивного эффекта АИТ у детей: возможность предотвращать дебют бронхиальной астмы у пациентов с аллергическим ринитом, вызванным пылью деревьев и трав, по крайней мере в течение первых 2 лет после окончания АИТ. В настоящее время получены разнородные данные, касающиеся превентивного действия АИТ у пациентов разных возрастных групп.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АИТ) в настоящее время признана единственным клинически эффективным, болезнь-модифицирующим способом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний (ринита, астмы, пищевой аллергии), обеспечивающим достижение продолжительного эффекта, сохраняющегося после прекращения лечения [1]. Накоплено существенное количество данных, доказывающих эффективность и длительное поддержание эффекта лечения при применении АИТ у взрослых, однако лишь небольшое количество исследований было проведено у детей. В настоящее время АИТ назначается во всем мире как взрослым, так и детям, хотя использование этого метода в педиатрической практике в условиях формирующегося иммунитета и склонности к Th2-реакциям продолжает обсуждаться.

Несмотря на большое количество исследований, проведённых с целью изучения механизмов действия АИТ, многие вопросы до сих пор остаются не выясненными. При этом подавляющее большинство таких исследований осуществляется в популяции пациентов старше 18 лет. В педиатрической практике накоплено меньше данных о механизмах АИТ и их отличиях от таковых у взрослых. Кроме того, формирование индуцированной толерантности может отличаться у детей разного возраста в соответствии с периодами развития иммунной системы ребенка.

В настоящее время официальные клинические рекомендации и согласительные документы определяют возраст 5 лет и старше как оптимальный для возможного начала проведения АИТ. Связано это с особенностями созревания иммунного ответа у детей раннего возраста, а также со сложившейся практикой клинических исследований, при которых пациент должен сообщить о жалобах

после приема аллергена и быть способен выполнять указания родителей и врача. Дети раннего возраста не способны быстро оценить свое состояние и дать вербальную обратную связь исследователю.

Известно, что иммунная система новорожденного является относительно незрелой, её созревание наиболее активно происходит в течение первых лет жизни ребёнка и напрямую связано с воздействием множества инфекционных и неинфекционных факторов, воздействующих на организм развивающегося малыша. До 5 лет наблюдается поляризация иммунного ответа в сторону Th2 клеток, что может частично объяснить высокую частоту развития пищевой аллергии и дебют многих аллергических болезней именно в детском возрасте [2].

Механизмы врождённого иммунитета (клеточные элементы – нейтрофилы, моноциты, макрофаги, врождённые лимфоидные клетки, натуральные киллеры и дендритные клетки; система комплемента) представляют собой первую линию защиты ребёнка от инфекционных патогенов. Они развиваются и частично созревают ещё в периоде внутриутробного развития, но в разное время, поэтому функциональная активность механизмов врождённого иммунитета в первые годы жизни, особенно в период новорождённости, слабее, чем у детей старшего возраста и взрослых [3]. Это может обуславливать как высокую восприимчивость к инфекционным заболеваниям, так и несовершенство процессов формирования толерантности.

Ещё более выраженные особенности иммунного реагирования у детей касаются **формирования и развития адаптивной иммунной системы**. К ним относятся функциональная незрелость Т-клеточного звена с преобладанием Th2-реакций и низкой продукцией Th1- и Treg- цитокинов (ИЛ-10, TGFβ), недостаточная способность к дифференцировке В-лимфоцитов, эффективному антительному ответу (в частности продукции IgG и IgA) и формированию иммунологической памяти. Низкая функциональная активность механизмов местного иммунитета объясняется неспособностью связать аллерген\антиген на слизистой, что облегчает его проникновение в лимфоидные фолликулы. Эти особенности усугубляются у детей с atopическими заболеваниями по причине дополнительной поляризации иммунитета в сторону Th-2 хелперов. Выше приведённые особенности могут привести к удлинению периода иммунологического созревания ребенка-атопика [4].

В связи с этим предполагается, что при проведении АИТ у детей младшего возраста эффективный ответ на иммунотерапию в виде восстановления иммунологической толерантности к аллергенам за счёт уменьшения количества эффекторных клеток, индукции ответов регуляторных Т- и В-клеток и продукции аллерген-специфических антител может не быть достигнут [5]. Результаты проведённых в педиатрической группе пациентов исследований подвергают сомнению эти выводы. Из практики известно, что именно в раннем возрасте

формируются процессы толерантности к антигенам. Опыт вакцинации детей первого года жизни показывает, что несмотря на необходимость повторных введений вакцины, иммунологическая память является достаточно стойкой и позволяет защитить организм с помощью механизмов адаптивного иммунитета. Клинические исследования, посвящённые АИТ у детей, демонстрируют достаточно высокую клиническую эффективность подкожной и сублингвальной иммунотерапии при аллергическом рините и бронхиальной астме, что может косвенно свидетельствовать об идентичности механизмов иммунного ответа на АИТ у взрослых и детей старшего возраста.

Результаты недавно опубликованного систематического обзора подтвердили эффективность подкожной и сублингвальной иммунотерапии у детей с сезонным аллергическим ринитом, вызванным пылью трав, и круглогодичным аллергическим ринитом, вызванным клещом домашней пыли (КДП), хотя к настоящему времени не опубликовано результатов долгосрочного проспективного наблюдения с большим числом участников за детьми в течение 10 и более лет [6].

Также, мета-анализ и систематический обзор данных показал, что **сублингвальная АИТ** клинически эффективна в отношении симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита как у детей (-0.52 [-0.94, -0.10]), так и у взрослых (-0.44[-0.56,-0.31]), причем в детской практике результаты были более убедительными [7].

Эффективность иммунотерапии АИТ клещами пыли и пылью подробно рассмотрена в соответствующих разделах. Здесь позволим себе отметить, что при использовании современных препаратов пациенты отмечают положительный эффект от терапии. В исследованиях кроме клинической эффективности часто изучаются иммунологические сдвиги после терапии. Показано, что СЛИТ с использованием таблеток с аллергеном КДП (Акаризакс, ALK) характеризовалась хорошей переносимостью и приводила к снижению выраженности симптомов ринита, вызванного КДП [8]. Схожие результаты получены при проведении терапии сублингвальными каплями аллергена 300 IR (Stallergenes Greer) [9]. Кроме того, в исследовании эффективности 5-летней СЛИТ аллергеном тимофеевки (75000 SQ-T, Гразакс, ALK) у детей с аллергическим риноконъюнктивитом, вызванным пылью трав, продемонстрировано уменьшение выраженности клинических симптомов в группе, получавшей лечение, по сравнению с группой плацебо на 30%, снижение потребности в фармакотерапии на 27%, а также снижение уровня общего и специфического IgE и подавление реактивности, определяемой с помощью кожных прик-тестов [10].

Одновременно в вышеприведённых наблюдениях проведено изучение цитокинового, хемокинового профиля и антительного ответа у детей с аллергическим риноконъюнктивитом, получавших в течение 3 лет сублингвальные таблетки, содержащие аллерген пыли трав (Гразакс, ALK). Оказалось, что к концу

курса лечения и через 2 года после окончания иммунотерапии пациенты имели значительно более высокие уровни специфических локальных IgA в слюне и IgG4 в сыворотке крови, а также Th1-ассоциированных хемокинов CXCL10 и CXCL11 в плазме крови по сравнению с группой контроля [11]. Результаты были сравнимы с полученными у взрослых. Отношение индуцированных пылью трав IL-5/IL-13 к IFN- γ было значительно сниженным после окончания курса лечения, так же как и клинические проявления аллергического ринита. Часть пациентов отмечали снижение выраженности симптомов без значимых иммунологических изменений, у других, несмотря на хороший антителый ответ, клиническая симптоматика изменялась мало, и это не позволило сделать заключение об устойчивой корреляции между клиническими исходами и иммунологическими параметрами.

Симметричное исследование VO53 включало 633 пациента, в нем исследовалась долгосрочная эффективность аллергена смеси 5 трав (Оралейр, 300 IR, Stallergenes Greer), продемонстрировавшего устойчивую эффективность таблеток смеси 5 трав 300 ИР в двух режимах дозирования с рандомизацией на группы со стартом за 2 и 4 месяца до сезона палинации по предсезонно-сезонному протоколу в течение 3-х сезонов палинации и последующих 2-х лет контроля симптомов и потребности в медикаментах (с плацебо-контролем). Данное долгосрочное исследование показало устойчивый эффект в уменьшении симптомов риноконъюнктивита, снижении потребности в медикаментах и улучшении качества жизни вследствие уменьшения симптомов ринита у всех групп пациентов, получающих СЛИТ 300 ИР, включая пациентов со среднетяжелой астмой и полисенсibilизированных [6, 22]. В исследовании не исследовались цитокиновый профиль и динамика иммуноглобулинов.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о необходимости дополнительных клинических исследований для подтверждения и валидации эффективности и долгосрочной клинической пользы применения АИТ у детей, особенно в раннем возрасте.

Несмотря на то, что некоторые клинические исследования продемонстрировали эффективность и безопасность сублингвальной терапии аллергенами и мономерными алергоидами у детей в возрасте от 3 лет, на момент публикации не существует консенсуса в отношении проведения АИТ у детей до 5-летнего возраста [12, 13].

Подкожная иммунотерапия, которая считается золотым стандартом АИТ, имеет ряд организационных недостатков в педиатрической практике. Следует иметь в виду, что повторные инъекционные введения аллергена могут оказывать негативное, а иногда и травмирующее влияние на состояние маленького ребёнка и его родителей, что приводит к проблемам с коммуникацией и приверженностью к лечению. Все медицинские вмешательства в младшей возрастной группе следует

с особой тщательностью оценивать по соотношению польза/риск в каждом конкретном случае.

Превентивный эффект АИТ в отношении новых сенсibilизаций и прогрессирования текущего аллергического заболевания является предметом дискуссий. Хорошо известно, что отягощённый по атопии семейный анамнез является важнейшим фактором риска аллергического заболевания у ребёнка, а дети с сенсibilизацией или клиническими проявлениями атопического дерматита, пищевой аллергии и аллергического ринита подвержены повышенному риску других аллергических заболеваний (например, бронхиальной астмы) и дополнительной сенсibilизации. Поиск эффективной стратегии профилактики аллергии, предотвращение развития атопического марша, расширения спектра сенсibilизации и присоединения новых клинических симптомов у детей с уже имеющимися аллергическими заболеваниями является приоритетной задачей современной аллергологии. С этой точки зрения АИТ представляет для исследователей серьёзный интерес, поскольку обладает болезнью-модифицирующим действием, приводит к индукции иммунологических и клинических эффектов, сохраняющихся и после прекращения лечения.

Перед исследователями и врачами встаёт вопрос, может ли АИТ обеспечивать превентивный эффект в различных клинических ситуациях: у здоровых детей и взрослых, у детей с ранними проявлениями пищевой аллергии и дерматита, у детей старшего возраста и подростков с аллергическим ринитом, а также у женщин, планирующих беременность и получающих АИТ с целью снижения риска возникновения аллергии у будущего ребёнка. Все эти сценарии применения АИТ представлены в Руководстве по аллергенной иммунотерапии для профилактики аллергических заболеваний, опубликованном в 2017 году [14]. Его целью является представление систематического обзора и обсуждение имеющихся в настоящее время доказательных данных в отношении использования АИТ для предотвращения развития аллергии.

При анализе накопленных к настоящему моменту данных оказалось, что результаты многих исследований неубедительны, часто противоречивы и не могут лежать в основе создания конкретных клинических рекомендаций. Авторы руководства не нашли убедительных доказательств эффективности использования АИТ для **предотвращения развития аллергического заболевания у здоровых детей и взрослых, для профилактики развития респираторной аллергии у детей раннего возраста с АтД, а также использования АИТ у женщин, планирующих беременность, для предотвращения аллергии у ребёнка**. В то же время, совокупный анализ результатов нескольких рандомизированных контролируемых исследований [15] и нерандомизированных исследований, оценивавших применение АИТ в реальной клинической практике [16], позволяет рассчитывать на **превентивное воздействие ПКИТ и СЛИТ на течение бронхиальной астмы у**

детей старшего возраста и подростков с уже имеющимся аллергическим ринитом.

Данные были получены Zielen S (2018) при анализе баз данных пациентов после проведенных курсов иммунотерапии различными препаратами.

В отношении симптомов ринита, вызванным пылью луговых трав, позитивный эффект сохранялся в течение не менее 2-х лет после окончания курса иммунотерапии в отношении симптомов ринита и объема получаемой терапии. Интересно, что АИТ оказывала такое профилактическое действие только у пациентов моложе 18 лет, причём наиболее выраженный позитивный эффект в отношении астмы наблюдался у детей более младшего возраста, что было показано в упомянутом выше исследовании GAP, проведенном группой Valovirta E.(2018). В исследовании использовались лиофилизированные таблетки пыльцы тимopheевки 75 000 SQ-T (препарат Гразакс, ALK). Основная цель исследования GAP по профилактике астмы таблетками СЛИТ SQ у детей (n=712) с аллергией на пыльцу трав состояла в том, чтобы изучить влияние СЛИТ таблетками SQ по сравнению с плацебо на риск развития астмы, дебют которой документально подтверждался зафиксированным обратимым нарушением функции легких – это являлось первичной конечной точкой. Результаты исследования показали, что лечение сублингвальной иммунотерапевтической таблеткой травы SQ не оказало влияния на время до начала астмы и не продемонстрировало разницы с плацебо, однако в отношении вторичных конечных точек: симптомов развившейся обструкции, функции легких, частоты применения медикаментов было продемонстрировано позитивное действие на симптомы астмы. Ни в одном из регистрационных исследований препаратов, используемых в нашей стране, не было доказано превентивное воздействие АИТ на развитие бронхиальной астмы у пациентов с АР. Таким образом, в настоящее время отсутствуют какие-либо надёжные свидетельства в пользу применения АИТ в профилактических целях в данной возрастной группе для конкретных лекарственных средств, однако в пост-анализах и при динамическом наблюдении эффекты превенции выявлялись в группах сублингвальной терапии. При анализе 75 тысяч пациентов, получивших суммарно 2851 курс СЛИТ различными препаратами (Гразакс и Оралеир) в Германии, относительный риск астмы был ниже в группе активного лечения: ОР 0.696, p=0.002), время начала астмы (hazard ratio: 0.523; p= 0.003). Использование медикаментов по поводу аллергического ринита было ниже на 18,8%, по поводу астмы на 16,7% по сравнению с плацебо [16].

Что касается **долгосрочного превентивного действия**, гайдлайн EAACI 2017 (S. Halken at al.), о котором мы говорили выше, приводит некоторые доказательства уменьшения риска развития бронхиальной астмы у детей и подростков с АР в долгосрочной перспективе (через 2 и большее количество лет после АИТ), но отмечает, что необходимы дальнейшие исследования в этой области. Не исключено, что отрицательный результат был обусловлен высокой степенью

неоднородности данных и различием как критериев постановки диагноза, так и оценкой клинических исходов наблюдения, что определяет потребность в проведении дополнительных исследований с хорошо спланированным дизайном для разрешения вопроса. Клинически, врачи проводящие АИТ чётко видят, если симптомы бронхиальной астмы связаны с цветением, то после проведения АИТ ребёнок перестаёт нуждаться в противоастматической терапии, и количество обострений резко снижается. В исследованиях эффективности все пациенты получают базисную терапию, тем самым величина эффекта по сравнению с плацебо становится меньше (т. е. дети получают не просто плацебо, а традиционную терапию препаратами). Крупных исследований профилактики аллергии с помощью АИТ нет, т. к. они требуют долгосрочных наблюдений, заполнения опросников и прохождения осмотров в течение многих лет после лечения. Небольшие исследования, основанные на опросе пациентов и оценке их симптомов до и после терапии, показывают вероятную эффективность АИТ при большой длительности наблюдения (5-15 лет), что должно стать поводом для оптимизма в отношении формирования долгосрочной толерантности [17].

При изучении вопроса об эффективности АИТ **для предотвращения новой аллергической сенсibilизации** были проанализированы несколько рандомизированных контролируемых исследований, в которых использовались различные лечебные аллергены и были получены противоречивые результаты. Профилактическое применение препарата клещей домашней пыли (ALK. D. Pteronyssinus 50% + D. farinae 50%) орально в течение года у детей с высоким риском аллергии показало положительное влияние в отношении риска возникновения аллергии. Было получено незначительное (на 16%) , но достоверное снижение частоты сенсibilизации к наиболее распространенным аллергенам, однако примечательно, что снижения частоты аллергии к КДП (которыми проводили АИТ) не отмечалось [18]. В открытом наблюдении детей (n=144) с уже имеющимся аллергическим ринитом использование иммунотерапии в обычном режиме СЛИТ в течение 3 лет показало прекрасные результаты в отношении новой сенсibilизации: в группе активного применения АИТ расширение спектра гиперчувствительности отмечалось в 3,1%, по сравнению с плацебо 34.8% [19]. Исследование со сходным дизайном с меньшим числом участников (n=31), использовавших препараты СЛИТ в течение 2 лет, не показало значимых различий [20].

Позиция европейского аллергологического общества относительно снижения риска аллергии следующая: отмечается позитивный эффект АИТ в отношении краткосрочного риска развития астмы у пациентов с аллергическим ринитом. Влияние на прогноз долгосрочного развития астмы был положительный, но не смог достичь достоверного уровня значимости. Результаты проведённых исследований следует интерпретировать с осторожностью в связи с высокой степенью их

неоднородности [21]. Надёжные доказательства, подтверждающие наличие превентивного эффекта АИТ в отношении развития новой сенсibilизации у детей в какой-либо популяции пациентов к настоящему моменту, отсутствуют.

Различия используемых препаратов (содержание в них аллергена и форма его доставки) и неодинаковость схем лечения, наряду с различиями дизайна и исследуемых популяций, может являться причиной значительных противоречий в результатах исследований, оценивающих превентивное действие АИТ. При планировании курса лечения каким-либо определённым препаратом целесообразно осуществление оценки имеющихся доказательных данных в отношении эффективности данного конкретного препарата.

В целом, в настоящее время в вопросах использования АИТ с профилактической целью имеется большое количество пробелов. Большинство из них касаются отсутствия доказательных данных в отношении отбора пациентов (например, оптимального возраста и клинических характеристик), оптимальных лечебных препаратов, путей и схем лечения, продолжительности иммунотерапии. Кроме того, существует высокая потребность в определении стандартизированных индексов и оценок симптомов для оценки эффективности терапии и изучении фармако-экономической пользы от подобных вмешательств.

Ассоциация не поддерживает назначение АИТ у здоровых детей с целью профилактики аллергии в рутинной практике, но подобные вмешательства могут быть проведены в рамках одобренных этическим комитетом клинических исследований, учитывая высокую безопасность сублингвальной аллерген иммунотерапии. При использовании АИТ у пациентов с аллергической патологией, учитывая данные литературы, можно надеяться на протективный эффект применения лечебных аллергенов в отношении развития БА и новой сенсibilизации, но величина эффекта будет колебаться в зависимости от препарата, схемы его применения и индивидуальных генетических особенностей пациента. Существующие лечебные аллергены, даже показавшие профилактическое действие в отношении появления астмы в эксперименте, не содержат в инструкции показаний, касающихся их превентивных свойств, поэтому должны назначаться детям только при наличии симптомов заболевания.

Литература к разделу

1. Mitsias DI, Xepapadaki P, Makris M, Papadopoulos NG. Immunotherapy in allergic diseases – improved understanding and innovation for enhanced effectiveness. Curr Opin Immunol. 2020;66:1–8. doi:10.1016/j.coi.2020.02.005
2. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc Biol Sci. 2015;282(1821):20143085. doi:10.1098/rspb.2014.3085

3. Yu JC, Khodadadi H, Malik A, et al. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front Immunol.* 2018;9:1759. Published 2018 Jul 30. doi:10.3389/fimmu.2018.01759
4. Belderbos M, Levy O, Bont L. Neonatal innate immunity in allergy development. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(6):762-769. doi:10.1097/MOP.0b013e3283325e3a
5. Arasi S, Corsello G, Villani A, Pajno GB. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):80. Published 2018 Jul 11. doi:10.1186/s13052-018-0519-4
6. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(11):1597-1631. doi:10.1111/all.13201
7. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD002893. Published 2010 Dec 8. doi:10.1002/14651858.CD002893
8. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy.* 2018;73(12):2352-2363. doi:10.1111/all.13544
9. Frati F, Scurati S, Puccinelli P, et al. Development of an allergen extract for sublingual immunotherapy – evaluation of Staloral. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(9):1207-1215. doi:10.1517/14712590903146869
10. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):529-538.e13. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.014
11. Huoman J, Papapavlou G, Pap A, Alm J, Nilsson LJ, Jenmalm MC. Sublingual immunotherapy alters salivary IgA and systemic immune mediators in timothy allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(5):522-530. doi:10.1111/pai.13047
12. Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(3):254-258. doi:10.1016/S1081-1206(10)61222-7
13. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy.* 2005;60:133.
14. Halcken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):728-745. doi:10.1111/pai.12807

15. Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):18–29. doi:10.1111/pai.12661
16. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy.* 2018;73(1):165–177. doi:10.1111/all.13213
17. Sahin E, Dizdar D, Dinc ME, Cirik AA. Long-term effects of allergen-specific subcutaneous immunotherapy for house dust mite induced allergic rhinitis. *J Laryngol Otol.* 2017;131(11):997–1001. doi:10.1017/S0022215117002110
18. Zolkipli Z, Roberts G, Cornelius V, et al. Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1541–1547.e11. doi:10.1016/j.jaci.2015.04.045
19. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(2):206–211. doi:10.1016/s1081-1206(10)60211-6
20. Szépfalusi Z, Bannert C, Ronceray L, et al. Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: first evidence for safety and pro-tolerogenic effects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(8):788–795. doi:10.1111/pai.12310
21. Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):18–29. doi:10.1111/pai.12661
22. Didier A, Wahn U, Horak F, Cox LS. Five-grass-pollen sublingual immunotherapy tablet for the treatment of grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: 5 years of experience. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2014;10(10):1309–1324. doi:10.1586/1744666X.2014.957677

4. СТАНДАРТИЗАЦИЯ АЛЛЕРГЕНОВ

Ключевые положения

- 1. Не существует единых правил стандартизации аллергенов.**
- 2. Преимуществом для использования обладают аллергены, стандартизированные биологическим и одновременно лабораторным способом.**
- 3. Производители используют различные системы обозначения активности аллергенов. Нет соответствия и формул пересчета между различными единицами аллергенности.**

4. В идеальном случае стандартизованный препарат должен содержать основные мажорные белки аллергена, но подобное требование в Европе предъявляется только для аллергенов березы и тимopheевки.

5. Стандартизованные препараты одного производителя имеют стабильный состав и воспроизводимость между сериями.

6. Результаты клинических исследований одного лечебного аллергена могут быть полноценно применимы только к конкретному препарату.

История применения аллергенов насчитывает более 100 лет. За этот срок трансформировалось представление о механизмах и возможностях иммунотерапии. Непрерывное развитие фармацевтической промышленности и науки делают возможным появление новых препаратов лечебных и диагностических аллергенов и способов их введения. В поисках оптимального соотношения эффективности и безопасности АИТ (кроме эмпирического подбора доз) в разные периоды развития аллергологии применялся ряд методов, включавших в себя совершенствование методов сбора, очистки, производства аллергена, изменение способа его введения, депонирование препарата на носителе и даже изменение структуры аллергенного эпитопа, уменьшение его аллергенности и увеличение иммуногенности. Эволюция аллергенов идет в сторону безопасности: сублингвальные аллергены более безопасны, чем подкожные. Аллергоиды и депонированные/адсорбированные аллергены при кожном тестировании вызывают меньшую реакцию, чем нативные водно-солевые экстракты при сохранной или большей терапевтической активности [1]. Однако, разнообразие лечебных препаратов и схем их применения привело к сложности оценки и сравнения аллергенов. Стабильность оказываемого эффекта является необходимым требованием к любому препарату, но, изменяя структуру молекулы, мы прямо влияем на биологическую активность аллергена. Изменяя схему, мы можем ждать других сроков наступления лечебного эффекта и т.д. К сожалению, в отношении лечебных аллергенов эти проблемы находятся на стадии решения. Производители не могут принять консенсусное решение в отношении не только содержания аллергена в препарате и периодичности его введения, но даже маркировка аллергенов вызывает споры.

Необходимость оценки активности аллергена на этапе лечения несомненна. На стадии производства важность стандартизации связана со следующими факторами:

- сильная зависимость активности и терапевтической эффективности от первоначального качества натурального сырья (сбор в естественных условиях

или собственное производство, степень загрязненности другими биологическими видами).

- особенности технологии изготовления и очистки продукта у различных производителей, что делает затруднительным прямое сравнение аллергенов по массе, которое широко используется в традиционной фармакологической промышленности.
- опасность разрушения белков и потери аллергенности при производстве и транспортировке: очистка, замораживание, лиофилизация могут разрушать часть нестабильных эпитопов.

Все вышеперечисленное делает необходимым стандартизацию аллергена – приведение препарата к некоторому эталону, либо выражение его аллергенности (иммуногенности – способности вызывать иммунный ответ) в общепринятых единицах. Всеобщая стандартизация аллергенов могла бы позволить косвенно оценить активность лекарственного аллергена, оценить риски и предполагаемую пользу от его применения, а также не допустить появления препаратов неэффективных или ненадлежащего качества.

За время производства аллергенов был сделан ряд попыток прийти к референсу. Первоначально применялась стандартизация по массе действующего вещества, но вследствие вышеперечисленных препятствий она не смогла решить эту задачу. Биологическая стандартизация, которая проводится на сенсibilизированном организме пациентов-добровольцев, должна была привести все аллергены к единому эталону – ответу пациента «in vivo» на введение аллергена. Однако возник ряд трудностей:

- Аллергенность препарата и его способность вызывать кожную реакцию при введении не означает стабильного иммунного ответа с образованием клеток памяти, обеспечивающих долговременную эффективность.
- Компании – производители не смогли прийти к соглашению об использовании единой методики биологического тестирования. В Европе используются различные модификации прик-тестов с гистамином, кодеином, вообще без положительного контроля, в США – внутрикожные тесты, что не позволяет уверенно говорить о полной эквивалентности доз.
- Нет «референсных» значений нормального иммунного ответа после иммунотерапии и понимания, какая доза аллергена должна быть в препарате. Разные способы введения аллергена требуют доз, отличающихся в десятки раз. При сублингвальной терапии суммарные дозы за год в разы превышают количества аллергена при подкожном введении. При проведении оральной иммунотерапии аллерген часто считается в граммах, биологическая стандартизация сырья не применяется вообще.

Сама постановка задачи стандартизации лечебного аллергена является нетривиальной: требуется привести препарат к некоему единому значению

(условно – безопасной, но эффективной дозе) для больных людей разного пола, возраста, расы, разной силы сенсibilизации, с девиантным иммунным ответом. Подчеркнем, что в условно здоровом организме IgE – зависимый иммунный ответ в подавляющем случае на вышеперечисленные аллергены не возникает, и вопрос о степени его «силы в норме» некорректен. Скорее, мы говорим о некотором усредненном значении активности аллергена в препарате, которое можно очень условно перенести на генеральную популяцию.

В данном разделе будут рассмотрены основные особенности стандартизации применяемых в России лечебных аллергенов с точки зрения реальной клинической практики. В юридическом аспекте, производство и использование аллергенов в РФ регулируется государственной фармакопеей, разделом «ОФС.1.71.0001.15 Аллергены»¹, где изложены основные принципы производства и стандартизации аллергенов. Принимая во внимание различные технологии у компаний производителей, фармакопея дает самые общие рекомендации, которые могут быть выполнены всеми участниками. Аналогичные документы существуют в Европе и США, и точно также они не позволяют жестко привести все лечебные аллергены к одному эталону. Появление новых препаратов, изменение лекарственных форм вносит коррективы в методы стандартизации аллергенов. Многие методы являются частью внутренних стандартов компаний производителей и являются коммерческой тайной. Информация, представленная в главе, получена из общедоступных источников и может отличаться от действительной из-за постоянной модернизации производства аллергенов. Изложение принципов стандартизации не несет цели сравнения препаратов и выбора лучшего решения, а служит для ознакомления читателя с методикой производства и более глубокого понимания иммунотерапии лечебными аллергенами.

Проблематика. Подготовка сырья

Вопросы стандартизации аллергенов на сегодняшний день остаются решенными не в полном объеме. Многокомпонентность препарата, полученного из натурального сырья, делает сложным сравнение лекарственных средств, произведенных не только по разным технологиям, но и даже между партиями внутри одной компании.

Этапы производства аллергенов регламентируются статьями Государственной фармакопеи РФ. Существует ряд стандартов и требований, предъявляемых к производству, которые необходимо рассматривать с точки зрения гармонизации производства с акцентом на повышение однообразия антигенного состава натурального сырья.

1 <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-1-0001-15-allergy/> время доступа 10,09,2021

Для производства пыльцевых аллергенов используется пыльца, собранная на специальных делянках в период активного пыления. Рекомендуется использование смеси пыльцы, полученной за 2-3 сезона, чтобы усреднить показатели биологического сырья, зависящие от климатических условий. В РФ допускается не более 10% пыльцы других видов растений в исходном сырье, в ЕС – не более 5%. На первом этапе после сбора сырья, его измельчения, экстракции аллергена происходит первичный контроль качества биологического продукта визуально с помощью микроскопии. В препарате аллергена допускается наличие не более 0,5-1% посторонних примесей.

Пыльца является относительно простым продуктом, легко собирается, измельчается и при правильном культивировании достаточно однородна, что позволяет получать аллергенное сырье, содержащее естественную экспозицию белковых молекул.

Похожим образом получают аллергены плесени из предварительно высушенных и измельченных культивируемых грибов определенного вида. Содержание микотоксинов и вредных примесей минимизируется. Аллергены из клещей домашней пыли производят из искусственно выращенных насекомых, содержащихся в стерильных условиях 3-4 месяца и получающих определенный вид пищи с целью более однородного антигенного состава. На производстве поддерживается видовой контроль популяции, поэтому содержание основных антигенов клещей там более стабильно по сравнению с видами, живущими в естественных условиях.

Эти 3 группы аллергенных препаратов отличает возможность их искусственного выращивания, полного измельчения и, соответственно, в конечном продукте содержание белка будет более близко соответствовать натуральному сырью, с поправкой на термолабильность белков и возможное изменение их структуры при использовании консервантов. Однако, даже в этих случаях при сравнении препаратов различных производителей наблюдаются значительные колебания в составе белков.

Основные вопросы к производству и составу возникают при использовании аллергенов животных, библиотечной и домашней пыли вследствие очевидной сложности приготовления и сбора сырья. Сложно стабильно воссоздавать комплексные аллергены из-за влияния различных факторов (сезона, географии и т.п.) или вследствие содержания в организме животного большого количества белка не являющегося причинно – значимым аллергеном.

Пыль, используемая при производстве бытовых аллергенов, собирается с поверхности мебели в домах пациентов, страдающих аллергией. Однако, стоит понимать, что пыль представляет собой сложный конгломерат минеральных и биологических частиц, который существенно различается в различных странах и домах. Подавляющей фракцией белкового аллергена в домашней пыли являются

пироглифные клещи, но в основе субстрата пыли – механические частицы тканей, минеральных веществ. Домашняя пыль кроме акарокомплекса всегда содержит примеси, которые зависят от климатической зоны и состава иных аллергенов помещений. По разным данным, в пыли могут определяться значимые количества эпителия животных, пыльцы растений, белков пищи. Анализируя состав пыли из детских спален (США, Канзас), рабочая группа Barnes С. определила, что в образцах практически постоянно встречаются ряд антигенов (кроме клещей Der f 1 & Der p 1): таракан (Bla g 2), утероглобин кошки (Fel d 1), липокалин шерсти собаки (Can f 1), антигены мыши (Mus m 1), а также плесневых грибов (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*) [2]. Позднее было показано, что в домашней пыли, собранной в помещениях, где проживали дети с пищевой аллергией, концентрация антигенов арахиса (Ara h 2) значительно превышала средние значения из образцов домов, где пищевая сенсibilизация не фиксировалась [3].

Более того, при долговременных исследованиях, проведенных в нашей стране, была замечена нестабильность состава акарокомплекса домашней пыли, проявившаяся в уменьшении доли *D. Pteronyssinus* в 2 раза и в возрастании значения *D. farina* в 2,6 раза. За 20 лет наблюдений доля клещей амбарно-зерновой группы в Москве уменьшилась с 14% до 1% в течение 20 лет [4].

Для практики следует подчеркнуть, что препараты аллергенов домашней пыли имеют нестабильный состав, и следует использовать лечебные препараты аллергенов клещей домашней пыли определенного рода при любой возможности. Аллергены домашней пыли и клещей домашней пыли не являются взаимозаменяемыми, т.к. реакция на пыль может быть вызвана примесями других белков. Каждая серия домашней пыли должна проверяться по возможности с помощью кожных проб, и переход между сериями требует снижения концентрации вводимого аллергена в целях безопасности.

Аллергены животных, по современным данным, не ограничиваются поверхностными белками шерсти: значимую роль играют аллергены слюны (сывороточный альбумин, утероглобин), желез внешней секреции (липокалины), простатические половые антигены (аргининовая эстераза). Сенсibilизация к сывороточным альбуминам, находящимся в крови, моче, мясе, встречается у 35% взрослых пациентов с аллергией на собак и в 14–23% при гиперчувствительности к кошкам [5,6]. Для производства аллергенов эпидермальные аллергены получают с поверхности кожи (шерсти) здоровых представителей видов определенного животного, не имеющего кожных заболеваний и инфекций. Порода животного не регламентируется. Исследователями не найдено существенной разницы по содержанию аллергена Can f1 между различными породами собак. Породы, традиционно считающиеся гипоаллергенными (пудели, йорки), показывают сравнимое или даже более высокое содержание аллергена на единицу площади кожи. В более поздних наблюдениях было показано, что количество

аллергена может значительно изменяться у разных представителей даже внутри одной породы в очень широких пределах. При измерении концентрации Can f 1 у пуделей (n=40) концентрация колебалась от 2.21 до 122.60 мг на 1 г шерсти [7]. Состав аллергена в сырье варьируется в зависимости от пола животного и состояния его кожи. Животные с себореей, самцы и пожилые собаки продуцируют больше Can f 1, чем особи той же породы без этих отягощающих факторов [8]. По данным Mattsson L., у 70% взрослых пациентов с клинически значимой аллергией на собаку определяется сенсibilизация к простатическому калликреину. По ясным причинам Can f 5 определяется в основном в моче, менее – на шерсти и только у самцов [9]. В международном референсе «аллерген из шерсти собаки» требований по концентрации Can f 5 нет. Кожные пробы и лечебные аллергены из шерсти собак содержат неизвестное количество Can f 5 и могут показывать разную эффективность при проведении диагностики и лечения. Это одна из причин, по которым стандартизация аллергена имеет крайне важное значение, поскольку применение натурального сырья всегда будет сопряжено с нестабильностью продукта.

После получения натурального сырья на следующем этапе оно измельчается механически или с помощью ультразвука и очищается от посторонних примесей путем концентрирования, центрифугирования, фильтрации и т.д., после чего происходит собственно стандартизация и разведение аллергена до необходимого объема.

Фармакопея регламентирует содержание белка в готовом препарате от 3000 до 12500 PNU, и аллергенная активность должна соответствовать 50-150% от заявленной. Такие широкие колебания характерны для аллергенов, производимых в разных странах, и не являются особенностью РФ.

Теоретические основы стандартизации сырья

Препараты лечебных и диагностических аллергенов представляют собой сложную систему белков, полисахаридов, липидов и ферментов, которые входят в состав живого организма. Часть молекул иммунологически инертна, другая может вызвать IgE – зависимый ответ. Белки, к которым развивается чувствительность у более чем 50% пациентов, называются «мажорными», главными. Они являются предикторами хорошего ответа на аллерген иммунотерапию, вызывают хороший иммунный ответ и толерантность после лечения. В настоящее время Европейская фармакопея рекомендует стандартизацию только по содержанию Phl p5 и Bet v1. Выглядит логичным предложение использовать стандартизацию по массе мажорного аллергена в молекуле, однако, необходимо учитывать, что для некоторых нативных аллергенов понятие мажорных аллергенов размыто. Так, для полыни аллерген Art v 1 (дефенсин) является безусловно основным и встречается

у большинства пациентов, но LTP белок Art v 3 встречается у 30–40% пациентов, и крайне важно его присутствие в препарате для развития толерантности к перекрестным пищевым продуктам и амброзии. Аналогично для амброзии: пектатлиаза Amb a 1 – мажорный аллерген, встречающийся у 90% пациентов, но наличие в лечебном препарате других белков – дефенсинов и LTP может обеспечить перекрестное развитие толерантности к другим сорным травам и продуктам. При производстве аллергена необходимо сохранить естественное разнообразие при условии сохранения высокой концентрации основных аллергенных молекул. С другой стороны, при рассмотрении одного мажорного белка из-за третичной конформации протеина, молекулярные структуры могут иметь изоформы и предоставлять различные эпитопы для распознавания.

Антигенраспознающий рецептор лимфоцита распознает один эпитоп в молекуле аллергена, и после продуцируется специфическое IgE антитело. В реальности на сложный по структуре белок все равно будут продуцироваться изоформы IgE. Точность распознавания эпитопа зависит от внутренних особенностей синтеза IgE у индивида [10]. В практике этот феномен подтверждается примером перекрестной сенсibilизации: можно наблюдать пациентов с высокой сенсibilизацией к аллергену, у которых перекрестная активность к гомологичным аллергенам бывает различной как по данным лабораторного обследования, так по проявлениям симптомов. Помимо существования различных эпитопов аллергенной молекулы источники аллергенов являются сложноорганизованными организмами и содержат множество белковых молекул (линейных и конформационных эпитопов), часть которых интенсивно распознается Т-рецепторами и приводит к формированию иммунной памяти, другая – не вызывает иммунного ответа, либо он начинается на поздних стадиях заболевания.

В настоящее время нет единой позиции, касающейся того, что в препарате для проведения терапии должны содержаться только избранные мажорные аллергены. Разрозненные рекомендации и консенсусные документы не смогли оказать значимого влияния на промышленное производство в Европе.

Несмотря на активную деятельность аллергологических обществ с конца 1970-х, во всем мире не существует единых правил производства и стандартизации аллергенов. Подавляющее большинство фирм-производителей пользуются внутренними стандартами качества и производства аллергенов, что вызывает опасения в отношении безопасности при использовании препаратов различных производителей в случае необходимости эквивалентной замены терапевтического препарата. Кроме того, с точки зрения доказательной медицины, проведение метаанализа эффективности АИТ существенно затруднено, т.к. дозы, используемые в исследованиях, сравнивать сложно, а врачи-исследователи используют разные шкалы оценки симптомов.

Возможны два основных варианта стандартизации аллергена:

1. Проведение исследований и обнаружение аллергена *in vitro* с помощью различных лабораторных методов, направленных на определение количества и качественного состава белка. Обычно эти два метода сочетаются и заключаются в определении массы (концентрации) нативного или мажорного аллергена в образце и подтверждения его наличия путем связывания со специфическими сыворотками.

2. Проведение исследований на сенсibilизированных добровольцах (*in vivo*). Проведение кожных проб и сравнение их с положительным контролем или размером реакции на эталонную партию аллергена.

Практически реализована схема производства аллергена, при которой используется комплексный подход к стандартизации сырья: компания определяет необходимую концентрацию аллергена в препарате, стандартизует аллерген биологическим способом (провокационные пробы на добровольцах), а далее между партиями в процессе производства происходит лабораторный аналитический контроль качества продукта.

Стандартизация аллергенов по массе. Единицы PNU

Фармакологические препараты, полученные путем химического синтеза, стандартизуют по весу, т.к. действие препарата во многих случаях линейно и предсказуемо, действующее вещество представлено одной молекулой, и концентрация в конечном лекарственном средстве зависит от чистоты химического синтеза. В отношении аллергенов подобный подход широко применялся во второй половине XX века, пока сохранялось представление о некой «цельности» аллергена, и был неясен состав аллергенных белков натурального сырья. Аллергены всегда были представлены смесью протеинов, энзимов и липополисахаридов. Для упрощения сначала регламентировали сбор и производство сырья, чтобы быть уверенными в относительной «чистоте» вещества, после чего было предложено измерять массу аллергена в «однородном» образце. В основном применялись 2 способа выражения массы препарата.

В США в отношении «не стандартизированных» аллергенов до настоящего времени сохранился массово-объемный способ, когда концентрацию выражают дробью 1/100, 1/500 и т.д., например, маркировка «аллерген полыни 1/1000» указывает, что в препарате концентрация составляет 1 грамм натурального сырья на 1000 мл растворителя.

В Европе и в России аллергены чаще маркировались в PNU («protein nitrogen unit» с англ. – единица белкового азота), что, по сути, эквивалентно измерению массы белка в препарате. 1 PNU принимается равным 10–5 мг азота или, по данным литературы, примерно 0,06 мг белка [11].

Эти две системы не следует путать между собой, т.к. при использовании любого экстракта можно выполнять терапевтические разведения, которые тоже будут обозначаться дробью вида 1/100 и т.п., но исходная стандартизация от производителя и концентрация вещества в препарате будут иными.

Практический пример: сравним американский препарат «аллерген полыни» 1/1000 (в 1 мл 1 мг пыльцы) и препарат «аллерген полыни» 10 000 PNU, разведенный до 1/1000 в 1 мл, будет иметь концентрацию 10 PNU (0,1 мг белка) пыльцы.

Объемный метод стандартизации был простым и позволял без особых затрат получать относительно сравнимые экстракты или по крайней мере иметь ориентировочную концентрацию аллергена в конечном продукте на ранних этапах развития аллергологии и иммунотерапии.

В конце 80-х годов появились наблюдения о высокой неоднородности аллергенов с одинаковой концентрацией, выраженных в PNU, как произведенных различными производителями, так и между различными сериями одного препарата. Среди сравниваемых аллергенов (43 аллергенных препарата со всего мира), лечебные аллергены, стандартизованные методом кожных проб, обладали более предсказуемой активностью по сравнению со стандартизованными в PNU [12]. Тем самым были созданы предпосылки и разработаны стандарты для биологической стандартизации аллергенов по способности вызывать аллергическую реакцию немедленного типа у сенситизированных пациентов [13].

Несмотря на приведенную выше информацию, все производимые аллергены в нашей стране до настоящего времени стандартизируются по массе белкового азота в PNU. Дополнительная биологическая стандартизация не проводится. Четких данных о содержании мажорных аллергенов в лечебных препаратах нет. Недостатком метода стандартизации по весу является возможный учет массы инертных неаллергенных белков при определении массы белкового азота, невозможность учесть разрушение эпитопов аллергена (масса не изменится), что в конечном итоге приводит к вариабельной биологической активности препарата.

Биологическая стандартизация

В основе метода биологической стандартизации лежит оценка силы реакции организма на аллерген. Исторически первым методом был способ Noon L., который проводил конъюнктивальный тест с 1 мкг зерен тимофеевки у пациентов с поллинозом, выясняя реактогенность подобных концентраций пыльцы. Единицы

стандартизации по результатам конъюнктивального теста носят наименование – единицы Noon.

В современной практике сохранились общие принципы тестирования *in vivo*, но по соображениям удобства и безопасности было выбрано кожное тестирование с раствором аллергена у высоко сенсибилизированных пациентов с клиническими проявлениями заболевания. Обычно используют группы до 30 человек, проводят кожные прик-тесты в ЕС (или внутрикожные в США) и стандартизуют раствор по величине волдыря у добровольца после введения аллергена. По величине реакции можно оценивать качество и активность препарата. Необходимо подчеркнуть, что нет единых критериев включения в «эталонную» группу пациентов; размер выборки, степень сенсибилизации и группы разные у каждого производителя.

В конце 80-х Всемирная организация здравоохранения инициировала создание референсных растворов важнейших аллергенов, в которых позднее было определено массовое содержание мажорных компонентов. Это должно было стать первым шагом к единому стандарту. Препараты аллергенов (в количестве ≈ 8000 ампул) хранятся в Лондоне в Национальном институте стандартизации и контроля (The National Institute for Biological Standards and Control – NIBSC)², работающем в настоящее время в тесном сотрудничестве с ВОЗ. Эти водные растворы содержат 1 мг аллергена в 1 мл растворителя и могут использоваться для сравнения биологической активности и концентрации аллергена. Например, для референсного аллергена березы – это просто сбор пыльцы березы одного вида, собранный в Великобритании в 1986 году. Активность этих стандартных препаратов принята ВОЗ за эталон и составляет 100 000 IU (International Units). В настоящий момент в качестве референса и международного стандарта доступен ограниченный список аллергенов – всего 5 наименований: *Dermatophagoides Pteronyssinus*, пыльца тимopheевки, березы, амброзии, экстракт шерсти собаки (см. таблицу). Дополнительно в качестве лабораторного стандарта ВОЗ биологической молекулы (не аллергена) представлен $\beta 2$ – микроглобулин. Небольшой дополнительный перечень аллергенов хранится в NIBSC, но не является международным стандартом. Это аллергены пыльцы ежи, смеси 12 луговых трав, маннан (полисахарид клеточной стенки дрожжей) грибов *Candida*, яд пчелы, клещи пыли *Acarus Siro*, *Glycyphagus destructor*, *Tyrophagus Putrescentiae*, *Tyrophagus Longior*. Остальные аллергены не рассматриваются и не представлены. Список давно не обновлялся, и проект находится в стагнации.

2 https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/sub_category_listing.aspx?category=Diagnostics&SubCategory=Allergen

Таблица 1. Концентрация эталонных аллергенов NIBSC, ампулы 1 мл, 100 000 IU

Наименование аллергена/серия/год	Аллерген, сухой остаток, мг	Масса мажорных аллергенов
Dermatophagoides Pteronyssinus/82-518/1984	1	Der p1 – 12,5 (10-31) мкг Der p 2 – 0.4 мкг
Тимофеевка /82-512/1984	31 (6 мг белка)	Phl p1, Phl p2 – н/д
Береза /84-512/1986	3,53	Bet v 1 – н/д
Амброзия/84/581/1984	н/д	Amb a 1, (a2, a4, a6, a5)
Экстракт шерсти собаки /84-565/1986	2.36	Can f 1 – н/д

н/д – нет данных, IU – international unit (международная единица аллергенности).

За 40 лет ВОЗ и NIBSC не смогли разработать методику стандартизации референсных препаратов и внедрить ее в клиническую и производственную практику. Список имеющихся аллергенов достаточно короткий и, по сути, измерение в IU не используется.

В Соединенных Штатах Америки FDA (Food and Drug Administration), надзорный государственный орган, не одобрил использование единиц ВОЗ, что послужило причиной разработки альтернативных единиц измерения и методики стандартизации аллергена. В основном FDA и CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) выступают за использование BAU или AU (англ. «bioequivalent allergy unit») – биоэквивалентных аллергенных единиц. Для стандартизации в США используют внутрикожный тест с 3-х кратным разведением раствора аллергена. За референсную активность принимается эритема размером 50 мм, которая образуется после введения 0,05 мл стандартизуемого раствора. Аллергенность такого раствора принимается эквивалентной биологической активности, обозначаемой как D50. После умножения на коэффициент, концентрация маточного раствора обозначается 100 000 BAU/ml. Все производители, выпускающие свою продукцию на рынок в Северной Америке, сравнивают активность с референсом FDA. Агентство создало 19 аллергенных экстрактов, которые были стандартизованы в соответствии с внутренней методикой³.

3 <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/allergenics>

Таблица 2. Список аллергенов, используемых в качестве референса в США

Группа	Наименование
Эпидермальные	Шерсть кошки, эпидермис кошки
Бытовые	<i>D. farinae</i> , <i>D. pteronyssinus</i>
Луговые травы	Свиной (Cynodon dactylon), мятлик (Poa pratensis), овсяница (Festuca elatior), ежа (Dactylis glomerata), полевица (Agrostis alba), плевел (Lolium perenne), душистый колосок (Anthoxanthum odoratum), тимopheевка (Phleum pratense)
Сорные травы	Амброзия (Ambrosia artemisiifolia)
Инсектные	Медоносная пчела, осы (Polistes & Vespula), шершни белый и желтый, микст ядов осы и шершней

При сравнении списков эталонных аллергенов FDA и WHO, можно заметить, что они являются крайне ограниченными, частично не совпадают между собой: не представлено множество видов сорных трав, деревьев, нет пищевых аллергенов, среди эпидермальных аллергенов в 2 группах представлены только аллергены кошки и собаки, причем в разных списках (кошки – в США, собаки – в Лондоне).

В Европе отсутствие волевого решения регуляторных надзорных органов привело к тому, что большинство производителей аллергенных препаратов используют собственные утвержденные внутренними инструкциями способы стандартизации аллергена. Для клинициста, не знакомого с научными публикациями и сравнительным анализом аллергенов, выбор препарата на основании сравнения концентраций аллергена в лекарственной форме значительно затруднен.

Развитие науки, расширение знаний о молекулярном составе аллергена дало толчок в 2001 году к проекту CREATE, целью которого являлась унификация методов оценки и измерения содержания основных мажорных аллергенов в референсных образцах. Это была попытка переосмыслить стандартизацию in vitro по массе с учетом полученных знаний о молекулярной аллергологии и предикторах эффективности иммунотерапии. Планировалось изучить и стандартизировать 9 молекул: rBet v 1, rPhl p 1, rPhl p 5a и rPhl p 5b, rOle e 1, rDer p 1, rDer p 2, rDer f 1, rDer f 2. К 2008 году к окончанию проекта было стандартизировано определение 2-х аллергенов Bet v 1 и Phl p 5, которые вошли в Европейскую фармакопею [14].

В настоящее время наличие содержания этих 2 белков обязательно для соответствующих продуктов лечебных аллергенов в Евросоюзе. Для остальных препаратов каждый производитель был вынужден создать внутренний эталон качества и выпускать продукцию единообразно «своему» образцовому аллергену. При создании эталона используют биологические методы стандартизации, в дальнейшем применяют лабораторные методики контроля качества.

Методы определения и аналитики белкового состава внутри компании на этапе внутреннего контроля при производстве аллергенного продукта строго не регламентируются в мировой практике. FDA указывает на возможность использования различных методов (ИФА, RAST, иммунофорез, иммуноблот и т.д.). В РФ согласно фармакопее рекомендовано использование иммуноферментного анализа для определения белка в лекарственных аллергенах, причем для приготовления антигенсвязывающих сывороток используются препараты крови пациентов со специфической сенсibilизацией не менее 4 класса⁴.

Подавляющее большинство производителей в Европе для биологической стандартизации аллергенов используют кожные тесты, проведенные на пациентах с ранее доказанной высокой чувствительностью к данному образцу. Выборка пациентов различается у каждого производителя. Методика тестирования и оценки кожных проб также неодинаковая.

Методики биологической стандартизации, принятой у различных производителей

Аллергофарма использует SBU («standardized biological unit – стандартизованные биологические единицы) для диагностических аллергенов и TU (therapeutic unit) для лечебных аллергенов. 1000 BU эквивалентно размеру уртикария, полученного после прик-теста с положительным контролем (0,1% раствор гистамина). Аллергофарма стремится к полному соответствию набора белковых молекул в своих продуктах и проверяет свои аллергены путем сравнения связывания с сыворотками пациентов.

Компания **Leti** использует до настоящего времени единицы HEP (histamine equivalent prick) – эквивалент прика с гистамином. Аллерген с активностью 10 HEP соответствует размеру волдыря, который получается после прик-теста с гистамином (0,01%). Размер уртикария не регламентируется, сильное влияние оказывает качество (активность) положительного контроля и реактивность кожи испытуемого, что может привести к вариативному содержанию аллергена в препарате.

Лофарма, выпускающая в РФ модифицированные алергоиды, использует термин АЕ (аллергенные единицы). Одна АЕ эквивалентна 1/40 провоцирующей дозы натурального экстракта определённого аллергена при проведении назального провокационного теста у пациентов с аллергическим ринитом и доказанной сенсibilизацией к пыльце перечисленных выше трав. После стандартизации происходит мономеризация и трансформация аллергена в алергоид, и провокационная назальная проба с алергоидом становится невозможной.

4 ОФС.1.7.2.0034.15 «Определение подлинности препаратов аллергенов»

Система стандартизации в компании **Stallergenes Greer** соответствует требованиям европейских и отечественных регуляторных органов и осуществляется на всех стадиях производственного цикла, начиная от контроля качества сырьевого экстракта до подтверждения аллергенной активности конечного продукта.

Этапы стандартизации препаратов **Stallergenes Greer**:

Полная характеристика референтного экстракта (подробный анализ белкового профиля сырьевого экстракта, включая полный качественный и количественный анализ входящих в состав мажорных и минорных аллергенов, определение аллергенной активности методом ИФА, формирование потенциальных кандидатов на референтный препарат).

Калибровка in VIVO потенциального экстракта для получения референтного эталонного препарата (IHRP) – тройное разведение потенциального экстракта, четырехкратное тестирование каждого разведения у 30 пациентов, сенсibilизированных к данному аллергену (диаметр папулы измеряется с помощью специального программного обеспечения). В качестве эталона применяется геометрическое среднее размера волдыря, эквивалентного положительному контролю, в качестве которого используют прик-тест, поставленный с раствором кодеина фосфата 9%. Применяется 4 кратная постановка пробы с серийным разведением аллергена 1/10 [15]. Кожная реакция после нанесения 100 IR аллергена соответствует реакции положительного контроля 7 мм. Концентрация, дающая диаметр 7 мм у подавляющего большинства пациентов, выбирается как референс. Референтный препарат пересматривается и меняется с определенной периодичностью.

Производство промышленного экстракта с корректировкой активности на каждом этапе: измерение аллергенной активности промышленного экстракта методом ИФА в сравнении с Референтным препаратом, подгонка активности, тестирование конечного продукта (аллергенная активность конечного продукта снова подтверждается ИФА).

Таким образом, в основе стандартизации лежит сочетание лабораторных и клинических методов определения активности аллергенного экстракта.

Доза выпускаемого препарата приводится к дозе, показавшей свою эффективность и безопасность в ходе клинических двойных слепых плацебоконтролируемых исследований.

В линейке препаратов **Stallergenes Greer**, представленной в России среди сублингвальных форм, можно выделить препараты березы и клещей домашней пыли в каплях.

Staloral клещи пыли содержит 24 мкг аллергена Der p1 и 42 мкг Der f 1 согласно данным Bousquet J [20]. Препарат рекомендован при аллергическом рините и астме, где он показывает достоверную эффективность.

Staporal береза успешно применяется по аналогичным показаниям при аллергических заболеваниях, вызванных пылью деревьев рода Букоцветных, по причине, что гомология мажорного аллергена Bet v1 с остальными деревьями семейства является весьма значительной. Препарат дозируется в IR, данные по содержанию мажорного аллергена в доступной литературе не представлены.

Оралейр 300 IR препарат 5 луговых трав содержит 25 мкг Phl p 5 в одной таблетке и по данным регистрационных исследований применялся при аллергическом рините, уменьшая медикаментозную нагрузку и количество симптомов, начиная с первого года лечения. Позже, после накопления наблюдательных исследований в реальной практике появились данные о его положительном влиянии на астму [16, 21].

Другой французский производитель – **Allerbio**, также использует в качестве единиц IR, но в качестве положительного контроля используется размер волдыря – 6 мм, поэтому, даже при сходном обозначении IR компаний Stallergenes Greer и Аллербио они эквивалентны не полностью. Концентрация снижается логарифмически, и растворы Stallergenes являются более концентрированными. В нашей стране компанией Сталерджен представлены сублингвальные формы аллергенов клещей и березы в каплях 300 IR/мл и пыльцы луговых трав в таблетках по 300 IR. Временно отсутствуют субкутанные формы аллергенов деревьев и трав, адсорбированных на суспензиях алюминия гидроксида и фосфате кальция соответственно (флаконы с концентрациями 0,01; 0,1; 1 и 10 IR/мл). Препараты показывают высокую эффективность при лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы у сенсibilизированных пациентов. Для препарата Сталораль в показаниях – ринит и астма, для Оралейр – аллергический ринит.

В нашей стране компанией Сталлержен представлены сублингвальные формы аллергенов клещей и березы в каплях 300 IR/мл и пыльцы луговых трав в таблетках по 300 IR. Временно отсутствуют субкутанные формы аллергенов деревьев и трав, адсорбированных на суспензиях алюминия гидроксида и фосфате кальция соответственно (флаконы с концентрациями 0,01; 0,1; 1 и 10 IR/мл). Препараты показывают высокую эффективность при лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы у сенсibilизированных пациентов. Для препарата Сталораль в показаниях – ринит и астма, для Оралейр – аллергический ринит.

Компания **ALK** (ранее Alk – Abello) применяет продвинутые методы стандартизации с применением биологических и комплекса лабораторных методов. Исторически компания использовала биологическую стандартизацию – единицы сравнения с гистамином (HEP), затем была улучшена методология тестирования: начали применяться статистические методы оценки, позволявшие минимизировать ошибку при проведении измерения уртикария на коже. Соответственно, произошла смена названия единиц, было начато использование биологических единиц – BU (biological unit). Первоначально для стандартизации

по методике BU использовали прик-тесты без контроля, но вычислялась средняя концентрация аллергена, которая даёт при пробах волдырь площадью 70 мм² (≈8×9 мм). Это позволило отойти от непостоянного размера положительного контроля, поскольку в разных странах использовались растворы гистамина неодинаковых концентраций и в некоторых случаях кодеина фосфат. Полученный таким образом маточный раствор аллергена принимался за внутренний эталон 100 BU активности (уртикарий 70 мм²).

Актуальным этапом развития стандартизации у производителя является переход на стандартизованные единицы качества SQ-U (standardized quality units), основанные не на результатах разнообразных провокационных проб, которые могут отличаться у разных людей в разные годы, а на основании клинической эффективности препарата по данным клинических исследований. Это принципиально важный факт для понимания терапевтической эффективности.

Необходимо понимать, что маркировка в единицах, основанных на биологической стандартизации, подразумевает, что при одинаковой дозировке препараты будут содержать разное количество аллергена по массе, это происходит по причине разной реактогенности аллергенных белков. Например, при кожном тестировании антигенами кошки, березы, домашней пыли одинаковые по весу аллергены кошки показывают гораздо больший размер папулы по сравнению с остальными [15]. Аналогично, терапевтический эффект тоже связан с активностью препарата, и он не может быть одинаковым для пыльцы и эпителия животных (таблица 3).

Таблица 3. Массовое содержание мажорных аллергенов в препаратах для подъязычного использования, стандартизованных в биологических единицах (адаптировано из Larenas-Linnemann, 2008.)

Аллерген	Активность, BU	Мажорный аллерген	Концентрация, мкг/мл
Клещи пыли	10	Der p1 +f1/ p2+f2	4/2
Кошка	10	Fel d1	2
Береза	10	Bet v1	6.6
Олива	10	Ole e1	15
Полынь	10	Art v1	18
Альтернария	10	Alt a 1	2.5

Компаниям необходимо стремиться использовать в своих продуктах единицы стандартизации, основанные на концентрации мажорных аллергенов и терапевтической эффективности, доказанной в исследованиях. В США проводится попытка приводить все существующие к внутренним принятым FDA единицам BAU. После стандартизации в США было выяснено, что Оралейр имеет активность

9000 BAU, а Гразакс 2800 BAU, т.е. разница в аллергическом потенциале была около 300%. В прямых сравнительных исследованиях, проведенных методом кожного тестирования между аллергенами пыльцы злаков (Staloral grass, Оралейр, Гразакс), все образцы показали достаточную аллергенность, и размер волдыря между ними отличался не более чем на 25%. В итоге в независимом определении аллергенность Оралейр была определена как 8200, а Гразакса – 6200 BAU. Несмотря на меньшее массовое содержание антигена, все препараты показывают сходную клиническую эффективность при симптомах аллергического ринита, а для Гразакса в исследовании GAP было показано еще влияние на симптомы астмы [16].

Представленные продукты в России имеют каждый уникальную дозировку и особые единицы дозирования, прошедшие стандартизацию, основанную на доказательных исследованиях. В инструкциях не указывается количество мажорного аллергена, несмотря на стандартизацию по его содержанию основных белков на производстве.

В России поставляются аллергены ALK, которые маркированы исключительно в единицах качества (SQ) с индексом для каждого вида препарата: Т – тимофеевка, HDM – клещи пыли, А – амброзия, Bet – береза.

1 Гразакс – таблетированный препарат из замороженных капель экстракта аллергена пыльцы Тимофеевки луговой (*Phleum pratense*) 75 000 SQ-T (примерно 15 мкг Phl p 5), показавший свою эффективность при рините и астме у детей и взрослых [17].

2 Рагвизакс лиофилизат содержит замороженные капли экстракта аллергена пыльцы Амброзии полыннолистной (*Ambrosia artemisiifolia*) в дозировке 12 SQ-Amb, прошедшие испытания безопасности и применимости в клинической практике у детей с 5 лет, страдающих ринитом в сочетании с БА и без нее [18].

3 Акаризакс – аллергены из клещей домашней пыли видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* в равных количествах (Der p 1, Der f 1, Der p 2, Der p 2 в равном соотношении по 15 мкг каждого аллергена) – 12 SQ-HDM, позволившие существенно снизить симптоматику астмы и ринита в двойных слепых контролируемых исследованиях [19].

4 Итулазакс – препарат березы 12 SQ – Bet, применяемый с 12 лет при аллергическом рините и конъюнктивите. Препарат интересен тем, что содержит в инструкции указание на повышение специфических антител и развитие клинического эффекта после курса терапии не только к пыльце березы, но и к другим букоцветным *Alnus glutinosa* (ольха), *Carpinus betulus* (граб), *Corylus avellana* (лещина), *Quercus alba* (дуб), *Fagus sylvatica* (бук), а также к мажорному аллергену яблока.

Подводя итог, можно заключить, что в вопросах стандартизации – много пробелов. Основная проблема – это отсутствие понимания глубоких механизмов

аллерген иммунотерапии и единого подхода к тестированию. Не отработана идеальная доза препарата, она отличается у разных компаний, нет консенсуса по форме выпуска, методикам, с помощью которых определяют концентрации и активность аллергического сырья.

Введение стандартизации в микрограммах мажорного аллергена и одновременно биологическая стандартизация одним единым для всех методом могли бы прояснить вопрос с курсовыми дозами аллергена и сделали бы сравнимыми препараты различных компаний. Более того, при исследовании эффекта от лечения производители и организаторы клинических исследований используют различные шкалы оценки эффективности, что вносит дополнительную путаницу в сравнительный анализ. Нет окончательного мнения о необходимости полной представленности белков и энзимов в препарате или о принципиальном содержании только мажорных компонентов в препарате для развития десенсибилизации. Неясно, какая оптимальная доза мажорных аллергенов наиболее полно индуцирует толерантность, и насколько необходима индивидуальная коррекция дозы, исходя из длительности и тяжести заболевания, что не позволяет принять окончательное решение о единой концентрации аллергена в препаратах всех фирм.

Возможность использования внутренних стандартов компаний-производителей и очень короткий перечень стандартизованных аллергенов ВОЗ и FDA дает слишком большую свободу и не позволяет адекватно стандартизировать препараты для использования, что подрывает доверие к методу и затрудняет его широкое внедрение.

Литература

1. Матвеева ЛП, Ермакова ЛА. Экспертиза лечения поллиноза у детей аллергоидами и аллергенами. 2006; 1: 42-44.
2. Barnes C, Portnoy JM, Ciaccio CE, Pacheco F. A comparison of subject room dust with home vacuum dust for evaluation of dust-borne aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(5):375-379. doi:10.1016/j.anaai.2013.02.010
3. Shroba J, Barnes C, Nanda M, Dinakar C, Ciaccio C. Ara h2 levels in dust from homes of individuals with peanut allergy and individuals with peanut tolerance. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(3):192-196. doi:10.2500/aap.2017.38.4049
4. Zheltikova TM, Antropova AB, Mokronosova MA. Long-term dynamics of house dust acarocomplex and sensitization to indoor allergens in atopic patients. *Immunologiya.* 2016, 37: 25-28. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2016-37-1-25-28>
5. Spitzauer S, Schweiger C, Sperr WR, et al. Molecular characterization of dog albumin as a cross-reactive allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93(3):614-627. doi:10.1016/s0091-6749(94)70073-7

6. Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels. *Allergy*. 1997;52(2):179–187. doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb00972.x
7. Vredegoor DW, Willemse T, Chapman MD, Heederik DJ, Krop EJ. Can f 1 levels in hair and homes of different dog breeds: lack of evidence to describe any dog breed as hypoallergenic. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):904–9e7. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.013
8. Ramadour M, Guetat M, Guetat J, El Biaze M, Magnan A, Vervloet D. Dog factor differences in Can f 1 allergen production. *Allergy*. 2005;60(8):1060–1064. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00824.x
9. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, Larsson H, Lidholm J. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):362–368. doi:10.1016/j.jaci.2008.11.021
10. Jahn-Schmid B, Hauser M, Wopfner N, et al. Humoral and Cellular Cross-Reactivity between Amb a 1, the Major Ragweed Pollen Allergen, and Its Mugwort Homolog Art v 6. *The Journal of Immunology*. 2012;188(3):1559–1567. doi:10.4049/jimmunol.1102445
11. Бержец ВМ. Сравнительная характеристика методов определения концентрации белка в клещевых аллергенах. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2004, 4: 99–103.
12. Björkstén F, Haahtela T, Backman A, Suoniemi I. Assay of the biologic activity of allergen skin test preparations. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;73(3):324–331. doi:10.1016/0091-6749(84)90404-4
13. Невская ЛВ, Лавренчик ЕИ, Жданова МЮ, et al. Международный опыт стандартизации препаратов аллергенов. *БИОпрепараты Профилактика Диагностика Лечение*. 2017, 17: 222–229
14. Van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, et al. The CREATE Project: Development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;63(3):310–326. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01612.x
15. Larenas-Linnemann D, Cox LS; Immunotherapy and Allergy Diagnostics Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. European allergen extract units and potency: review of available information. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(2):137–145. doi:10.1016/S1081-1206(10)60422-X
16. Larenas Linnemann, D. E. S., Singh, J, Rosario, N. Similar biological activity in skin prick test for Oralair® (8200 BAU) and Grazax (6200 BAU) reinforces effective SLIT dosing level. *Allergy*. 71(2016).
17. Bufe A., et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *Journal of allergy and clinical immunology* 123.1 (2009): 167–173

18. Bernstein, D. I., et al. A practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice. *Postgraduate Medicine* 129.6 (2017): 590–597.

19. Rønborg S, et al. Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark. *Journal of medical economics* 19.8 (2016): 735–741.

20. Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain M, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*. 1999;54(3):249–260. doi:10.1034/j.1398-9995.1999.00916.x

21. Bozek A, Foks A, Trzaska K, Canonica GW. Long-term effects of allergen sublingual immunotherapy. *Adv Dermatol Allergol*. 2019;37(6):943–947. doi:10.5114/ada.2019.85365

5. ОБЗОР И КЛАССИФИКАЦИЯ СУЩЕСТВУЮЩИХ ТИПОВ ЛЕЧЕБНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

Ключевые положения:

- 1. Препараты лекарственных аллергенов, изготовленные из сырья одного типа, могут обладать разными свойствами и активностью.**
- 2. Эффективность лечения зависит от схемы применения и формы выпуска аллергена.**
- 3. Рекомендуются к использованию препараты, имеющие регистрацию на территории России и строгое следование инструкции к применению лекарственного препарата.**

История иммунотерапии насчитывает много десятилетий. Препараты для иммунотерапии совершенствовались параллельно развитию медицины и накоплению знаний о механизмах иммунотерапии. Основным результатом изменений стало появление новых схем иммунотерапии и совершенствование средств доставки аллергена, что потребовало изменений в производстве аллергенов и совершенствования их форм выпуска.

На текущий момент существует ряд принципиальных отличий в структуре и производстве препаратов лечебных аллергенов, которые значительно влияют на эффективность и безопасность применения. В основном стоит заметить, что все существующие препараты производятся из натурального сырья, стандартизируются в соответствии с внутренними эталонами производителя

и выпускаются в необходимой лекарственной форме для парентерального (подкожного) и сублингвально-орального применения.

Данное руководство носит практический характер, поэтому ниже будут рассмотрены основные лекарственные препараты для аллерген-иммунотерапии, используемые в РФ.

В зависимости от свойств аллергены и показаний для применения мы свели данные в единую таблицу для облегчения работы врача.

Препараты распределены по разным группам, среди которых возможно выбрать альтернативные варианты. Наличие разных форм выпуска и возможность вводить аллерген подкожно или подъязычно необходимо, чтобы облегчить работу врача и предотвратить возможные проблемы, связанные с комплаенсом при применении препаратов.

В соответствии с законодательством применение препаратов, не зарегистрированных в нормативных документах МЗ РФ, запрещено. Авторы выполнили выборку из Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на конец 2020 и свели в таблицу лечебные аллергены, доступные для применения в детском возрасте.

Итоговая таблица препаратов для иммунотерапии.

Таблица препаратов для иммунотерапии, применяющихся в РФ
(<https://grls.rosminzdrav.ru/>):

Группа аллергенов	Наименование препарата	Характеристика и примечания
Клещи пыли <i>Dermatophagoides</i>	Аллерген из домашней пыли для диагностики и лечения («Биомед», РФ)	Микст, ПКИТ
	Аллерген из клеща <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> для диагностики и лечения («Биомед», РФ)	ПКИТ
	Акаризакс (АЛК-Абелло А/С, Дания)	СЛИТ, микст (<i>D. pteronyssinus et farinae</i>)
	Лайс Дерматофагоидес (Лофарма С.п.А. Италия)	аллергоид, СЛИТ, микст (<i>D. pteronyssinus et farinae</i>)

Группа аллергенов	Наименование препарата	Характеристика и примечания
Клещи пыли <i>Dermatophagoides</i>	Сталораль «Аллерген клещей» (Сталлержен, Франция)	СЛИТ, микст (D. pteronyssinus et farina)
	Алюсталь, аллерген клещей (Сталлержен, Франция)	ПКИТ, депо, микст (D. pteronyssinus et farina)
	Аллергоид из домашней пыли для лечения («Микроген», РФ)	Аллергоид, микст
Береза и деревья порядка Букоцветные	Аллерген из пыльцы для диагностики и лечения (каждый в виде монопрепарата): • береза висячая • дуб черешчатый • лещина обыкновенная • клен ясенелистный • ольха клейкая («Микроген», РФ)	ПКИТ
	Сталораль «Аллерген пыльцы березы» (Сталлержен, Франция)	СЛИТ
	Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» (Сталлержен, Франция)	ПКИТ, депо, микст (ольха, береза, граб, орешник)
	Итулазакс (АЛК, Дания)	СЛИТ
	Микст-аллерген из пыльцы деревьев для диагностики и лечения (береза, дуб, клен, орешник, ясень, ольха), («Микроген», РФ)	ПКИТ
	Микст-аллергоид пыльцевой ольхи, березы, лещины для лечения («Микроген», РФ)	ПКИТ, аллергоид
Ясень обыкновенный, порядок Маслиновые	Аллерген из пыльцы ясеня обыкновенного для диагностики и лечения («Микроген», РФ)	ПКИТ

Группа аллергенов	Наименование препарата	Характеристика и примечания
Злаковые (луговые) травы, порядок Злакоцветные	Аллерген из пыльцы для диагностики и лечения (каждый в виде монопрепарата): • тимофеевка луговая • полевица белая • костер прямой • мятлик луговой • кукуруза обыкновенная • ежа сборная • ржа посевная • райграсс пастбищный • лисохвост луговой • овсяница луговая • пырей ползучий («Микроген», РФ)	ПКИТ
	Гразакс (АЛК, Дания)	СЛИТ, лиофилизат, тимофеевка,
	Лайс Грасс (Лофарма С.п.А. Италия)	Аллергоид, СЛИТ, микст (бухарник, тимофеевка, мятлик)
	Оралейр (Stallergenes Greer , Франция)	СЛИТ, микст (ежа, колосок, плевел, мятлик, тимофеевка)
	Алюсталь «Аллерген пыльцы луговых трав» (Stallergenes Greer , Франция)	ПКИТ, микст, депо, (ежа, колосок, плевел, мятлик, тимофеевка)
	Аллергоид пыльцевой (каждый в виде монопрепарата): • Тимофеевка луговая • Ежа сборная • Овсяница луговая («Микроген», РФ)	Аллергоид, ПКИТ
	Микст-аллергоид пыльцевой ежи, овсяницы и тимофеевки для лечения («Микроген», РФ)	Аллергоид, микст, ПКИТ

Группа аллергенов	Наименование препарата	Характеристика и примечания
Сорные травы (разные семейства)	Аллерген из пыльцы для диагностики и лечения (каждый в виде монопрепарата): • Амброзия полынолистная • полынь горькая • лебеда татарская • одуванчик лекарственный • конопля сорная • циклахена дурнишниковидная • подсолнечник однолетний («Микроген», РФ)	ПКИТ
	Аллергоид пыльцевой (каждый в виде монопрепарата): • полынь горькая • амброзия полынолистная («Микроген», РФ)	Аллергоид, ПКИТ
	Рагвизакс (АЛ, Дания)	СЛИТ, лиофилизат, (амброзия)
	Микст-аллерген из пыльцы сорных трав и подсолнечника для диагностики и лечения («Микроген», РФ)	ПКИТ, микст (амброзия, лебеда, полынь, подсолнечник)

Примечания: ПКИТ – подкожная иммунотерапия, СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия; моно – монопрепарат, микст – смесь аллергенов; депо – депонированный, адсорбированный аллерген на носителе.

По группам лечебные аллергены могут быть разделены:

Классификация по показаниям к применению (этиологии аллергена)

- бытовые,
- пыльцевые,
- эпидермальные,
- грибковые.

Разделение актуально для использования в официальной документации. Государственный реестр ЛС РФ выделяет именно эти «группированные наименования». Следует отметить, что диагностические препараты входят в аналогичные разделы реестра, но не содержат указания «для лечения» в

названии. Лечебных аллергенов плесени и эпидермиса животных в РФ не зарегистрировано.

Классификация по типу и структуре аллергена

С точки зрения строения и стадий производства лечебные препараты, обладающие десенсибилизирующей активностью, можно разделить на препараты с неизменной белковой молекулой аллергена и подвергшиеся химическому изменению. Выделяют 2 класса:

1. **Аллергены** – препараты из натурального сырья, содержащие белковые молекулы не подвергавшиеся трансформации. Препараты получают путем экстракции и очистки природного сырья или рекомбинантным способом с помощью синтеза модифицированными штаммами бактерий. Аллергены обладают лечебным эффектом и значительной аллергенной активностью. Водно-солевые экстракты аллергенов, производимые в РФ («Микроген», «Биомед» им. И.И. Мечникова), могут быть использованы в качестве диагностических препаратов для постановки кожных проб.

2. **Аллергоиды** – препараты из химически модифицированных белковых молекул аллергена. Полученные из натурального сырья аллергены подвергаются обработке формальдегидом или глutarальдегидом, после чего происходит ослабление их способности реагировать с антителами (IgE) за счет блокады эпитопов аллергена альдегидными группами и/или одновременной полимеризации молекул. Подобная химическая реакция приводит к образованию менее реактогенных и более устойчивых к денатурации аллергоидов. Технология применяется при производстве аллергоидов для парентерального введения (Микроген, РФ). У аллергенных эпитопов при данном способе производства сохраняется способность распознаваться TCR-рецептором лимфоцита и индуцировать иммунологическую толерантность [20]. Альтернативной технологией производства аллергоидов является карбамилрование – связывание лизина цианатом калия. В ходе этой реакции образуются мономерные аллергоиды с низкой молекулярной массой, но способные давать иммунный ответ и подходящие для сублингвальной терапии. Данный способ использует Лофарма (Италия) при производстве препаратов серии «Лайс». Все типы аллергоидов традиционно вызывают меньше побочных реакций, более безопасны, что особенно важно при парентеральном введении. При химической обработке значительно снижается способность вызывать дегрануляцию тучных клеток, что делает невозможным использование аллергоидов с диагностической целью для прик-тестов (волдырь на коже значительно меньше по сравнению с аллергеном при сходных концентрациях белка в препарате). За счет устойчивости аллергоиды могут вводиться реже и в гораздо больших концентрациях по сравнению с водно-

солевыми экстрактами, однако, случаи развития тяжёлых системных реакций на аллергоиды возможны. При введении аллергоидов подкожно аналогично аллергенам образуется волдырь, поэтому требуется строгое следование инструкции к препарату и протокол постепенного наращивания дозы при ПКИТ.

Классификация по способу введения

В зависимости от формы выпуска препараты аллергенов могут выпускаться в различных лекарственных формах и быть предназначенными для подкожной иммунотерапии (ПКИТ, англ. «SCIT» subcutaneous immunotherapy) или сублингвальной (СЛИТ), подъязычной АИТ (англ. «SLIT» – sublingual immunotherapy).

- **Инъекционные препараты (для ПКИТ)** представлены водно – солевыми растворами аллергенов (аллергоидов) и аллергенами, депонированными на носителе. В качестве носителя могут выступать фосфат кальция, гидроксид алюминия и L-тирозин. При депонировании обеспечивается более медленное высвобождение аллергена из места инъекции, что теоретически повышает их безопасность, однако в реальной практике анафилактические реакции после применения подобных аллергенов возможны. Недепонированные водно-солевые экстракты в основном применяются по предсезонной схеме, их назначают за несколько месяцев до цветения и отменяют не менее чем за 2 недели до периода поллинии причинно значимого растения. Этап набора дозы продолжается несколько месяцев (у аллергоидов он короче за счет более низкой реактогенности), после чего наступает этап поддерживающих доз, который продолжается до начала цветения для «сезонных» аллергенов или длительно для «круглогодичных» аллергенов клещей домашней пыли. Подобные сезонные схемы требуют ежегодного этапа набора доз, что уменьшает суммарную ежегодную дозу полученного аллергена и увеличивает число посещений учреждения здравоохранения, снижая приверженность пациентов к лечению. Бесспорным преимуществом депонированных форм является возможность их использования по круглогодичной схеме независимо от типа аллергена (снижая дозу во время поллинии причинных растений) и введение на этапе поддерживающих доз с периодичностью 1 раз в 4–6 недель, что упрощает проведение терапии и практически не влияет на социальную активность пациента.

- **Препараты для сублингвальной терапии (СЛИТ)** на момент написания работы представлены в РФ в виде раствора для подъязычного приема (Сталлержен, Франция), таблеток с аллергеном/аллергоидом, адсорбированным на микрокристаллической целлюлозе (Сталлержен, Лофарма) и лиофилизированных быстрорастворимых таблеток аллергена (ALK – Abello, Дания). Каждая из этих форм доставки имеет определенные преимущества и недостатки, однако все они достаточно эффективно высвобождают аллерген в

ротовой полости, где он активно проникает через слизистую и захватывается макрофагами. Капли можно гибко дозировать и изменять дозу индивидуально, по переносимости, но они требуют соблюдения условий хранения, приём сопряжён с более низким комплайнсом и вероятностью ошибок, пропусков доз, самопроизвольного изменения дозы. Таблетки более универсальны, но неделимы. В случае развития сильных реакций после приёма аллергена врачу необходимо корректировать терапию, оценивая постоянно соотношение «риска и пользы». Отсутствие отдельных «начальных» доз со сниженной концентрацией аллергена может быть препятствием для начала терапии и способно повысить риски осложнений у высоко сенсibilизированных пациентов. Преимущество лиофилизатов перед обычными таблетками заключено в более быстром высвобождении. Лиофилизаты растворяются практически мгновенно, и аллергены эффективно достигают иммунных клеток, что позволяет уменьшать дозу в препарате и повысить безопасность при сохранении эффективности в отношении симптомов [21].

Классификация по количеству включенных аллергенов

- **Монопрепараты** – содержащие один вид аллергена, например, алергоид ежи сборной содержит > 90% модифицированной пыльцы данного растения.
- **Миксты аллергенов (смеси)** – содержат несколько аллергенов, обычно близкородственных видов, например, микст – алергоид пыльцы деревьев содержит пыльцу ольхи, березы, лещины в равных пропорциях.

Многообразие аллергенов и высокая вероятность пациента сенсibilизироваться к широкому кругу протеинов делает необходимым производство большого количества разных препаратов. Учитывая клиническую эффективность использования сразу нескольких аллергенов в иммунотерапии, часто существует необходимость использования препаратов со сложным составом. Индивидуальное изготовление или фиксированные комбинации типа «клещи + береза» или «злаки + амброзия» недоступны в нашей стране. В случае сочетанной сенсibilизации пациенту приходится принимать сразу 2 отдельных препарата. В США принято изготавливать смеси из неродственных видов аллергена персонально для каждого пациента, в Европе такой метод был популярен ранее, но сейчас используется ограниченно, в России данный метод не применяется. При проведении подкожной иммунотерапии в РФ при необходимости предпочитают вводить аллергены одновременно, но не смешивая, в разные части тела. Использование нескольких аллергенов одновременно повышает удобство для пациента и уменьшает количество инъекций, снижает цену медицинской услуги, что благотворно сказывается на приверженности пациентов лечению. В

детской практике мы всегда стремимся минимизировать процедуры, связанные с болью, поэтому по возможности следует сочетать введение аллергенов. Обратной стороной является вероятность разной переносимости аллергенов: к примеру, при проведении АИТ у пациента с сенсibilизацией к клещам пыли и злаковым поллинозом, при парентеральном введении, скорее всего, аллергены пыли будут переноситься лучше, чем пыльца растений, что затруднит их совместное применение «в одном шприце», как это принято на Западе. Прием 2-х препаратов сразу, например, сублингвально не приводит к значительному повышению побочных эффектов, в случае если по отдельности они переносятся нормально [22].

При сезонной поллинозе в одно время обычно цветут несколько видов близкородственных растений, и пациенты могут иметь перекрестную или ко-сенсibilизацию, что побудило некоторых производителей выпускать смеси пыльцы аллергенов «по сезону». Существует аллерген из 12 злаковых трав в США; доступный для использования в нашей стране препарат «Оралеир» содержит 5 видов пыльцы Мятликовых; «Микроген» выпускает микст – аллергоид из 3 злаков и отдельный из 4-х сорных трав для подкожного введения.

Современные концепции аллергологии, озвученные ещё в начале десятилетия и подтверждённые в последнем согласительном документе EAACI, говорят о том, что при проведении специфической иммунотерапии пыльцой в случае сенсibilизации пациента ко многим растениям одного семейства, понимая, что пыльца будет состоять из гомологичных белков (аллергенов), можно использовать пыльцу «основного» релевантного растения. Основное растение является, как правило, наиболее распространенным, сезонно производит большое количество пыльцы, содержит основные белки своей группы и вызывает симптомы у большинства пациентов [23, 24].

Деревья. В России, Северной и Центральной Европе среди деревьев наиболее распространены Букоцветные (Fagales), мажорным аллергеном которых является белок PR-10, гомологи которого содержатся в пыльце берёзы, ольхи, лещины, граба, бука, дуба. Клинические исследования показывают, что аллергический ринит и астму с сенсibilизацией к аллергенам деревьев порядка Fagales успешно лечат аллергеном берёзы [25].

Исключений из этого правила для деревьев достаточно много:

1. Хвойные и кипарис являются деревьями отдельных порядков и требуют особого подхода, их аллергены не являются гомологами PR-10;
2. В средней полосе и на юге России достаточно распространены Ясень обыкновенный и сирень, относящиеся к Маслиновым и имеющие в качестве мажорного аллергена Ole 1 гомологичный белок;

3. Среди аллергенов Чинара или Платана (*Platanus orientalis*), гиперчувствительность к которому встречается у уроженцев Средней Азии, из 3 дифференцированных аллергенов ни один не сходен с PR-10 и Ole 1 гомологом.

Злаковые травы. Для пыльцы Мятликовых верно утверждение – мажорные аллергены тимофеевки Phl p1, Phl p5b являются основными предикторами эффективности терапии. Это связано с тем, что в 75% случаев сенсibilизация начинается с Phl p 1, затем присоединяются Phl p 4,5 и другие аллергены. Антисыворотка к тимофеевке в эксперименте успешно связывает эпитопы аллергенов остальных злаковых трав, поэтому монопрепарат пыльцы тимофеевки в таблетках может успешно использоваться для лечения аллергии на любые злаки [26].

Сложноцветные растения. Для сорных трав «правило гомологии» практически не работает. Сорные травы имеют в составе мажорные аллергены различного химического строения. Наиболее важными в перекрёстных реакциях являются LTP-белки, содержащиеся в большинстве сложноцветных растений, орехах, персиках. Липид-трансферные белки вызывают анафилаксию и являются термостабильными аллергенами, они имеют умеренную гомологию и при высокой сенсibilизации могут быть ответственными за проявление перекрёстной аллергии, но эта закономерность менее выражена по сравнению с PR-10 белками.

Если гомология между белками мала или растение содержит множество неродственных белков, применение микстов из пыльцы сорных трав ведёт к снижению эффективных концентраций аллергена. Например, алергоид из пыльцы сорных трав – 10 000 PNU в мл содержит амброзию, полынь, лебеду и подсолнечник в равных концентрациях, т.е. по 2500 PNU каждого аллергена, а значит курсовая доза будет гораздо меньше. Несмотря на одновременное цветение, эти растения имеют разные мажорные аллергены. Для амброзии основным является Amb a 1 – пектатлиаза, для полыни – дефенсин Art v1 и липид-трансферный белок – Art v3, для маревых (к которым относится лебеда), вероятно, основной аллерген – Ole e 1 гомологичный белок, подсолнечник содержит Hel a 6 – пектатлиазу, профилины и неспецифические LTP. Ясно, что при сенсibilизации к одному из вышеперечисленных растений эффективная концентрация аллергена в миксте будет в 4 раза ниже необходимой, поэтому целесообразно выбирать монопрепарат требуемого аллергена.

В большинстве случаев достаточно эффективно проведение иммунотерапии экстрактом одного растения, являющегося типичным представителем своей группы с учетом гомологии мажорных аллергенов.

Классификация по схеме применения

При использовании любого фармакологического препарата врач должен в первую очередь руководствоваться инструкцией. Для иммунотерапии используются высокоактивные лечебные препараты, которые при неверном применении могут быть связаны с развитием нежелательных явлений, вплоть до анафилактических реакций. Риски повышаются в сезон цветения, когда увеличивается естественная экспозиция аллергена, и пациент дополнительно получает лечебный препарат.

- Препараты для предсезонной схемы – водно-солевые экстракты аллергенов отечественного производства.
- Препараты для предсезонно – сезонной терапии – большинство сублингвальных препаратов для терапии пыльцевой аллергии.
- Препараты для круглогодичного применения – все аллергены клещей пыли независимо от производителя и способа введения, препараты депонированных аллергенов (Stallergenes) для подкожного введения. Лиофилизированные таблетированные препараты ALK допускают предсезонно – сезонный и круглогодичный курс приема для тимотеевки.

Литература к разделу

1. Матвеева ЛП, Ермакова ЛА. Экспертиза лечения поллиноза у детей аллергоидами и аллергенами. 2006; 1: 42-44.
2. Barnes C, Portnoy JM, Ciaccio CE, Pacheco F. A comparison of subject room dust with home vacuum dust for evaluation of dust-borne aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(5):375-379. doi:10.1016/j.anai.2013.02.010
3. Shroba J, Barnes C, Nanda M, Dinakar C, Ciaccio C. Ara h2 levels in dust from homes of individuals with peanut allergy and individuals with peanut tolerance. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(3):192-196. doi:10.2500/aap.2017.38.4049
4. Zheltikova TM, Antropova AB, Mokronosova MA. Long-term dynamics of house dust acarocomplex and sensitization to indoor allergens in atopic patients. *Immunologiya.* 2016, 37: 25-28. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2016-37-1-25-28>
5. Spitzauer S, Schweiger C, Sperr WR, et al. Molecular characterization of dog albumin as a cross-reactive allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;93(3):614-627. doi:10.1016/s0091-6749(94)70073-7
6. Hilger C, Kohnen M, Grigioni F, Lehnert C, Hentges F. Allergic cross-reactions between cat and pig serum albumin. Study at the protein and DNA levels. *Allergy.* 1997;52(2):179-187. doi:10.1111/j.1398-9995.1997.tb00972.x
7. Vredegoor DW, Willemse T, Chapman MD, Heederik DJ, Krop EJ. Can f 1 levels in hair and homes of different dog breeds: lack of evidence to describe

any dog breed as hypoallergenic. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):904–9e7. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.013

8. Ramadour M, Guetat M, Guetat J, El Biaze M, Magnan A, Vervloet D. Dog factor differences in Can f 1 allergen production. *Allergy.* 2005;60(8):1060–1064. doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00824.x

9. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, Larsson H, Lidholm J. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):362–368. doi:10.1016/j.jaci.2008.11.021

10. Jahn-Schmid B, Hauser M, Wopfner N, et al. Humoral and Cellular Cross-Reactivity between Amb a 1, the Major Ragweed Pollen Allergen, and Its Mugwort Homolog Art v 6. *The Journal of Immunology.* 2012;188(3):1559–1567. doi:10.4049/jimmunol.1102445

11. Бержец ВМ. Сравнительная характеристика методов определения концентрации белка в клещевых аллергенах. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2004, 4: 99–103.

12. Björkstén F, Haahtela T, Backman A, Suoniemi I. Assay of the biologic activity of allergen skin test preparations. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73(3):324–331. doi:10.1016/0091-6749(84)90404-4

13. Невская ЛВ, Лавренчик ЕИ, Жданова МЮ, et al. Международный опыт стандартизации препаратов аллергенов. *БИОпрепараты Профилактика Диагностика Лечение.* 2017, 17: 222–229

14. Van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, et al. The CREATE Project: Development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2008;63(3):310–326. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01612.x

15. Larenas-Linnemann D, Cox LS; Immunotherapy and Allergy Diagnostics Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. European allergen extract units and potency: review of available information. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):137–145. doi:10.1016/S1081-1206(10)60422-X

16. Larenas Linnemann, D. E. S., Singh, J, Rosario, N. Similar biological activity in skin prick test for Oralair® (8200 BAU) and Grazax (6200 BAU) reinforces effective SLIT dosing level. *Allergy.* 71(2016).

17. Bufe A., et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *Journal of allergy and clinical immunology* 123.1 (2009): 167–173

18. Bernstein, D. I., et al. A practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice. *Postgraduate Medicine* 129.6 (2017): 590–597.

19. Rønborg S, et al. Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark. *Journal of medical economics* 19.8 (2016): 735–741.
20. Petrova S, Berzhets V, Petrova N, et al. Future prospect of allergen therapeutic forms. From abstract problems towards specific solutions. *Immunopathol Allergol Infectology*. 2018;(1):40–47. doi:10.14427/jipai.2018.1.40
21. Lund K, Kito H, Skydtsgaard MB, Nakazawa H, Ohashi-Doi K, Lawton S. The Importance of Tablet Formulation on Allergen Release Kinetics and Efficiency: Comparison of Freeze-dried and Compressed Grass Pollen Sublingual Allergy Immunotherapy Tablet Formulations. *Clin Ther*. 2019;41(4):742–753. doi:10.1016/j.clinthera.2019.02.008
22. Maloney J, Berman G, Gagnon R, et al. Sequential Treatment Initiation with Timothy Grass and Ragweed Sublingual Immunotherapy Tablets Followed by Simultaneous Treatment Is Well Tolerated. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):301–9.e2. doi:10.1016/j.jaip.2015.11.004
23. Douladiris N, et al.: A Molecular Diagnostic Algorithm to Guide Pollen Immunotherapy in Southern Europe: Towards Component-Resolved Management of Allergic Diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162:163–172. doi: 10.1159/000353113
24. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1–101. doi:10.1111/pai.13189
25. Wahn U, Bachert C, Heinrich J, Richter H, Zielen S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2019;74(3):594–604. doi:10.1111/all.13598
26. Gangl K, Niederberger V, Valenta R. Multiple grass mixes as opposed to single grasses for allergen immunotherapy in allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013 Nov;43(11):1202–1216. DOI: 10.1111/cea.12128

6. НОВЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ АЛЛЕРГЕН ИММУНОТЕРАПИИ

Ключевые положения:

1. Существуют различные подходы к оптимизации проведения АИТ, которые заключаются в изменении пути ведения аллергена или структуры аллергенной молекулы для более быстрого, безопасного и эффективного применения.

2. Кроме сублингвальной иммунотерапии и использования аллергоидов, которые вошли в стандарты лечения, остальные новые методы не получили широкого распространения и являются экспериментальными.

3. Не получено убедительных данных, что новые аллергены или способы введения могут иметь значительное преимущество перед ставшими классическими подкожным и сублингвальным методами.

4. Использование моноклональных антител совместно с проведением иммунотерапии является наиболее перспективным методом, позволяющим выполнять АИТ пациентам с высокими рисками нежелательных явлений, но существующие препараты моноклональных антител не содержат в инструкции подобных показаний к применению.

Расширение частоты встречаемости аллергических болезней и спектра сенсибилизации, в том числе и у детей раннего возраста, заставляет компании производители модифицировать способы доставки аллергена и применять препараты, обеспечивающие максимальный комплаенс и удобство применения. Так появились новые способы введения аллергена (интралимфатический и кожный) и новые классы лечебных аллергенов – рекомбинантные аллергены и аллерготропины.

В последние годы оцениваются или обсуждаются новые терапевтические подходы к проведению АИТ. Предлагается использовать более чистые и стандартизированные экстракты, рекомбинантные аллергены, изоформы аллергенов, олигопептиды аллергенов, химеры, белки слияния, отдельную ДНК-вакцину, комбинацию с биологическими препаратами, комбинации с вирусными вакцинами и др. [1].

Новые адъювантные аллергены

В большинстве новых разработок АИТ используют химически или генетически модифицированные белки или пептиды с целью снижения участков антигена, способных связаться с IgE и вызвать анафилактическую реакцию при одновременном сохранении способности воздействия на аллергенспецифические Т-клетки [2, 3]. При агрегации аллергена на носителе возможно повышение активности иммунного ответа без повышения риска серьезных побочных эффектов. Так, мажорный аллерген берёзы Bet v 1 в сочетании с белком бактериального поверхностного слоя индуцировал Th1-поляризацию Т-клеточного ответа. Другим адъювантным кандидатом является липопептид TLR2-лиганда, который продемонстрировал иммунорегуляторные свойства в мышинных моделях при инфекциях вирусом иммунодефицита мышей, *Schistosoma*

mansoni и *Nippostrongylus brasiliensis*. При этом TLR2-сигнализация, индуцируемая липопептидом, приводила к увеличению продукции IFN- γ и IL-10, в то время как продукция цитокина IL-4 Th2 клетками была подавлена. Было показано, что слияние пептида Der p 1 с вирусоподобными частицами является безопасным и высоко иммуногенным у здоровых взрослых людей [4]. Перспективы применения этого метода с целью снижения степени Th2-сенсibilизации или, по крайней мере, его использования для предотвращения сенсibilизации к основным аллергенам у людей с риском аллергии предстоит выяснить в ходе дальнейших исследований.

Аллерготропины

Препараты на основе конъюгатов синтетического иммуностимулирующего полиэлектролита (полиоксидония) с высокоочищенными аллергенами или аллергоидами из пыльцы растений. Получены данные о более высокой эффективности и быстром развитии толерантности после применения аллерготропинов по сравнению с неконъюгированными формами [5]. Разработка препаратов начата в начале 1980-х, получены авторские патенты, однако серийного производства и государственной регистрации у препаратов нет.

Ингибиторы цитокинов, моноклональные антитела и АИТ

Ингибиторы цитокинов, нацеленные на общую активацию Т-клеток (даклизумаб) и эффекторные функции: TNF- α или Th2-цитокины (IL-4, IL-5), являются «обратными адъювантами» или «толерогенами», которые могут усиливать эффект обычной АИТ, но контролируемых исследований, подтверждающих эту теорию, нет. Эффективность этого подхода в настоящее время является лишь предположением, но, благодаря наличию соответствующих моноклональных антител с хорошим профилем безопасности, предполагается проведение клинических исследований. Высокая стоимость моноклональных антител ограничивает применение этих препаратов даже при профильной патологии, для которых они разрабатывались. Активно развивающийся и показавший свою эффективность при симптомах астмы и ринита дупилумаб (анти IL 4/13) может быть полезен для достижения контроля при тяжелом течении заболевания, когда проведение АИТ затруднительно. Комбинация анти-IgE плюс обычный аллерген АИТ является наиболее изученной при проведении АИТ пищевыми аллергенами, поскольку введение аллергена при оральной АИТ часто сопровождается тяжелыми анафилактическими реакциями. Были проведены исследования использования комбинации обычной АИТ с анти-IgE антителом (омализумаб) и получены положительные результаты по переносимости аллергена и уменьшению риска анафилаксии. Интересно, что комбинированная терапия приводит к дальнейшему снижению выраженности симптомов аллергии

у пациентов, без увеличения числа аллергических симптомов и тяжелых побочных эффектов. Более того, при проведении ускоренной АИТ риск анафилаксии был снижен по сравнению с обычной аллерген-иммунотерапией. По крайней мере, частично этот механизм может быть раскрыт как блокирование связывания аллергена с молекулами IgE и предотвращение связывания с рецептором на тучной клетке [6]. Использование омализумаба при проведении оральной иммунотерапии позволяло в некоторых случаях использовать несколько пищевых аллергенов и снизить риск анафилаксии АИТ в детской популяции. Лабораторно было определено снижение продукции IL4 и повышение образования толерогенных цитокинов IL10 и регуляторных T – клеток [7].

Рекомбинантные аллергены и эпитопные аллерговакцины

Другой очень перспективный подход к АИТ включает рекомбинантные аллергены дикого типа, которые полностью напоминают иммунологические и структурные свойства природного аллеля. Рекомбинантные препараты получают путем синтеза мажорных белков релевантного аллергена. Эти *in vitro* генерируемые молекулы могут быть включены в терапевтические составы и адаптированы к применению. С помощью этого метода производства возможно преодолеть недостатки используемых в настоящее время экстрактов аллергенов, состав которых не стандартизирован, а в некоторых случаях из-за химико-физических свойств коммерчески доступный экстракт не содержит достаточного количества соответствующего аллергена для индивидуальной АИТ [3]. Наличие минорных («балластных») протеинов является недостатком современных препаратов для АИТ, изготовленных с использованием экстрактов аллергенов. При сенсibilизации к минорным аллергенам дополнительное содержание профиллинов и полкальцинов в препарате может повысить риски нежелательных реакций.

Экстракты аллергенов могут также содержать биологически активные вещества, обладающие провоспалительной и аллергизирующей способностью. Например, в пыльце березы содержатся фитопростаны, ингибирующие IL -12, что приводит к ингибированию дендритных клеток и увеличению популяции Th2-клеток [8]. Использование чистых рекомбинантных аллергенов дикого типа может помочь преодолеть эти потенциальные риски, однако эти белки все еще содержат IgE-связывающие эпитопы своих естественных аналогов, поэтому для преодоления IgE-опосредованных побочных эффектов недавно был создан рекомбинантный гипоаллергенный аллерген-дериват. Клинические испытания с рекомбинантными аллергенами дикого типа с использованием смеси аллергенов трав или единственного аллергена пыльцы березы (Bet v 1) были успешными и доказали перспективу использования рекомбинантных аллергенов [9]. В

немногочисленных небольших исследованиях АИТ рекомбинантными аллергенами достоверно улучшала течение ринита и положительно влияла на симптомы, но ее преимущества перед АИТ натуральными экстрактами остаются неясными при условии использования хороших методов стандартизации последних по мажорному аллергену [10].

АИТ на основе рекомбинантных или синтетических аллергенов возможно даст ряд преимуществ по сравнению с экстрактами аллергенов: определенные молекулы могут быть получены с постоянным качеством и в неограниченном количестве, можно получать аллергены без балластных профиллинов и LTP (липид-трансферных) молекул, которые могут влиять на безопасность. Возможными методиками создания рекомбинантных аллергенов являются случайный или сайт-направленный мутагенез; делеции молекул и удаление из них IgE-эпитопов; выделение рекомбинантных фрагментов или повторная сборка молекул, которые частично были рекомбинированы. Такие аллергены могут быть использованы в форме белков или пептидов со сниженной аллергенностью, то есть с меньшими побочными эффектами [11].

С развитием технологий конструирование гибридных молекул, сочетающих в себе признаки натурального аллергена с рекомбинантными участками, может стать способом снижения стоимости будущих лекарств. Сложно получить достаточное количество белков нативных ядов насекомых достаточного качества. Кроме того, гибридные молекулы проявляют более высокую иммуногенность при сниженной аллергенности, что должно повысить их терапевтический потенциал. Для снижения опасности опосредованной IgE анафилаксии при проведении АИТ ядами насекомых в недавнем исследовании были применены принципы гипоаллергенных производных аллергена с исключением эпитопов IgE. Метод может быть перспективен для некоторых редких аллергенов с высоким профилем опасности [12]. Ожидаются дальнейшие перспективные исследования с использованием этого подхода и последующая разработка повышения эффективности и безопасности АИТ.

IgE-реактивные гаптены и мимотопезин

В отличие от рекомбинантных аллергенов, применение IgE-реактивных гаптенных далеко от использования в клинических условиях. Эта концепция интересна, поскольку IgE-реактивные гаптены обеспечивают один IgE-связывающий локус, что позволяет им блокировать IgE на тучных клетках и базофилах. Аллерген-мимотопы конкурируют с родственным лигандом молекул IgE и тем самым препятствуют сшивке IgE, подобно IgE-реактивным гаптенам. Мимотопы, обладающие способностью взаимодействовать со специфическим IgE пыльцы трав, были выделены из синтетических пептидных сборов в 2001 году. Клинические исследования, показывающие эффективность этих концепций не

опубликованы. Ограниченное число данных говорит о возможном клиническом эффекте пептидов в отношении подавления клеточных реакций [13].

Эпитопные аллергены

В 1990-х годах была проведена оценка первых эпитопных вакцин на основе Т-клеток. При этом использовались пептиды, полученные из аллергенов, которые содержали эпитопы Т-клеток без способности связывать IgE [14]. Хотя анергия CD4-Т-клеток, аллергенспецифический Th1-сдвиг и CD4-Т-клетки с регуляторной активностью могут быть индуцированы этими пептидами, лишь немногие исследования показали значительное уменьшение симптомов аллергии. Как правило, никаких IgE-опосредованных побочных эффектов не наблюдалось, но во многих наблюдениях отмечались реакции латентной фазы, которые, скорее всего, были опосредованы Т-клетками. Поскольку в целом эффективность эпитопных вакцин на основе Т-клеток была низкой, данный метод АИТ в клиническую практику внедрен не был, иными словами – было решено, что изолированное Т-клеточно-опосредованное лечение atopических заболеваний неэффективно. Возможным объяснением этого является то, что первоначальная сенсibilизация В-клеток требует помощи Т-клеток, тогда как последующие бустерные реакции могут происходить независимо от Т-клеток [15].

Риск IgE-опосредованной анафилаксии при АИТ, несмотря на регуляцию Т-клеточных реакций, может быть преодолен путем разработки так называемых гипоаллергенов, представленных рекомбинантными или химически индуцированными гипоаллергенными производными аллергенов. Эти элегантно сконструированные молекулы обладают Т-клеточными эпитопами плюс IgG-эпитопами, которые сочетают в себе преимущество индуцирования аллерген-блокирующего IgG и регуляции аллерген-специфических Т-клеточных реакций [3].

ДНК вакцины и генная терапия

Теоретически производство ДНК, кодирующей аллерген, должно быть дешевле, а продукт – более стабильным, чем производство белков. Несколько групп исследователей изучали мышинные модели генетической вакцинации с использованием голей ДНК, которая должна быть способной доставлять соответствующие антигены сенсibilизированного статуса пациента. Многие нерешенные вопросы препятствуют тому, чтобы в ближайшем будущем генетическая вакцинация стала обычным лечением. Главной опасностью генетической вакцинации является персистенция аллергена, вызывающего побочные эффекты и развитие иммунных реакций против векторных последовательностей. Поэтому быстро разлагаемые нуклеиновые кислоты,

способные доставлять гипоаллергенные вещества, находятся в стадии разработки [16].

Инновационным, но пока экспериментальным вариантом лечения является генная терапия, при которой аллергены могут быть перенесены в клетки и участки, где индуцируется иммунная толерантность (в основном в костный мозг, тимус, селезенку, лимфатические узлы или печень). Однако на сегодняшний день исследования проводятся только на мышиных моделях [17]. Учитывая разработку безопасных векторов и создание подходящих гипоаллергенных веществ, генная терапия может быть перспективной, особенно для профилактического лечения пациентов из группы риска. Использование векторных носителей для аллергенов по аналогии с современными вакцинами представляется интересной задачей.

Литература к разделу

1. Gunawardana NC, Durham SR. New approaches to allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):293–305. doi:10.1016/j.anai.2018.07.014.
2. Akdis M, Akdis C. Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:645–660.
3. Valenta R, Ferreira F, Focke-Tejkl M, Linhart B, Niederberger V, Swoboda I et al. From allergen genes to allergy vaccines. *Annu Rev Immunol* 2010;28:211–241.
4. Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy.* 2011;66(6):713–724. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02541.x
5. Гудима Г. О. Системная биология и фундаментальная иммунология в современной клинической иммунологии и аллергологии. *Иммунология.* 2016; 37(5): 284–287
6. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:134–140.
7. Abdel-Gadir A, Schneider L, Casini A, et al. Oral immunotherapy with omalizumab reverses the Th2 cell-like programme of regulatory T cells and restores their function. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(7):825–836. doi:10.1111/cea.13161.
8. Traidl-Hoffmann C, Mariani V, Hochrein H, Karg K, Wagner H, Ring J et al. Pollen associated phytoprostanes inhibit dendritic cell interleukin-12 production and augment T helper type 2 cell polarization
9. Pauli G, Larsen TH, Rak S, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Jan;123(1):166. doi:10.1016/j.jaci.2008.09.017.

10. Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):608–613. doi:10.1016/j.jaci.2005.06.004
11. Valenta R, Niederberger V. Recombinant allergens for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:826–830.
12. King TP, Jim SY, Monsalve RI, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Spangfort MD. Recombinant allergens with reduced allergenicity but retaining immunogenicity of the natural allergens: hybrids of yellow jacket and paper wasp venom allergen antigen 5s. *J Immunol* 2001;166:6057–6065
13. Zemelka-Wiącek M, Majewska-Szczepanik M, Ptak W, Szczepanik M. Epicutaneous immunization with protein antigen induces antigen-non-specific suppression of CD8 T cell mediated contact sensitivity. *Pharmacol Rep*. 2012;64(6):1485–1496. doi:10.1016/s1734-1140(12)70946-5.
14. Verhoef A, Alexander C, Kay AB, Larche M. T cell epitope immunotherapy induces a CD4+ T cell population with regulatory activity. *PLoS Med* 2005;2:e78
15. Linhart B, Bigenzahn S, Hartl A, et al. Costimulation blockade inhibits allergic sensitization but does not affect established allergy in a murine model of grass pollen allergy. *J Immunol*. 2007;178(6):3924–3931. doi:10.4049/jimmunol.178.6.3924.
16. Bauer R, Scheibelhofer S, Kern K, Gruber C, Stepanoska T, Thalhamer T et al. Generation of hypoallergenic DNA vaccines by forced ubiquitination: preventive and therapeutic effects in a mouse model of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:269–276
17. Hochreiter R, Stepanoska T, Ferreira F, Valenta R, Vrtala S, Thalhamer J et al. Prevention of allergen-specific IgE production and suppression of an established Th2-type response by immunization with DNA encoding hypoallergenic allergen derivatives of Bet v 1, the major birchpollen allergen. *Eur J Immunol* 2003; 33:1667–1676

7. БЕЗОПАСНОСТЬ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ АЛЛЕРГЕН ИММУНОТЕРАПИИ

Ключевые положения:

- 1. АИТ при проведении специалистом-аллергологом является высокоэффективным и безопасным методом терапии аллергии.**
- 2. Частота анафилактических реакций при АИТ зависит от вида аллергена, способа и скорости его введения, а также от состояния организма пациента.**

3. Ускоренные протоколы ПКИТ ассоциированы с большим риском системных реакций.

4. Тяжелые реакции на аллерген могут быть отсроченными, в связи с чем необходимо наблюдать за пациентами после ПКИТ до 60 минут.

5. Анафилаксия у детей встречается реже, чем у взрослых при ПКИТ. Случаи анафилаксии при СЛИТ носят казуистический характер.

6. Аллерген может переноситься хуже и вызывать побочные реакции в сезон цветения или при изменении реактивности иммунной системы, например, при интеркуррентном заболевании.

7. В зависимости от типа аллергена риск анафилаксии может меняться: аллергены более реактогенные, чем алергоиды. Экстракты, содержащие стабильные запасные белки и неспецифические липид трансферные протеины (например, сорные травы), имеют более высокий риск системных реакций.

8. Сублингвальная АИТ более безопасна, чем подкожная и оральная.

9. Пациенты с серьезными системными реакциями на подкожную иммунотерапию могут быть успешно переведены на сублингвальный протокол.

10. Проведение АИТ пациенту с относительными противопоказаниями оправдано, если ожидаемая польза от лечения превышает возможный риск ухудшения состояния.

11. Мы рекомендуем проводить индивидуальную корректировку дозы аллергена у высокочувствительных пациентов в сезон или при интеркуррентном заболевании.

12. АИТ при астме сопряжена с риском ее неконтролируемого течения. Низкий ОФВ₁ (<80%) является фактором риска обострений при проведении АИТ. При ОФВ₁ <70% лечение аллергенами не проводится до нормализации состояния.

13. Перед началом АИТ у лиц с легочными симптомами необходимо проводить спирометрию и оценивать результаты динамической пикфлоуметрии на протяжении всего периода лечения.

14. Наличие аутоиммунного заболевания является относительным противопоказанием для АИТ в период ремиссии и абсолютным противопоказанием в активной стадии.

Эффективность АИТ подтверждается большинством исследований, однако, безопасность по-прежнему является одним из «слабых» мест, а в некоторых гайдлайнах рассматривается как серьезный, ограничивающий ее применение

фактор. Одним из главных недостатков АИТ считается способность индуцировать тяжелые побочные реакции – особенно обострение астмы или анафилаксию [1].

Побочные реакции и их распространенность

Побочные реакции АИТ могут быть как местными, так и системными. Местные реакции встречаются довольно часто как при подкожной иммунотерапии (эритема, зуд, уплотнение и отек в месте инъекции), так и при сублингвальной иммунотерапии (орофарингеальный зуд и/или отек).

Побочные реакции делят в зависимости от степени их воздействия на пациента и на возможность продолжения терапии.

Классификация местных побочных реакций при СЛИТ (по данным WAO) [2].

Симптомы	Зуд/отек ротовой полости, языка, першение в горле, тошнота, боли в животе, рвота, диарея, изжога или отек язычка.
Степень 1 (легкая)	Симптомы не беспокоят пациента, не требуют симптоматического лечения или прекращения СЛИТ
Степень 2 (умеренная)	Симптомы причиняют беспокойство требуют симптоматического лечения, но не требуют прекращения СЛИТ
Степень 3 (тяжелая)	Симптомы причиняют беспокойство, требуют симптоматического лечения и прекращения СЛИТ
Неизвестная степень тяжести	Лечение прекращено, но нет описания степени тяжести симптомов пациентом/врачом

По данным на 2015 год частота местных аллергических реакций при ПКИТ составляла 82% [3]. За последние 5 лет частота местных аллергических реакций при ПКИТ снизилась до 76,8%, что, вероятно, связано с более широким распространением депонированных аллергенов, модифицированных аллергоидов со сниженной реактогенностью и более высоким уровнем стандартизации аллергенов. Следует учитывать, что частота побочных эффектов различается в зависимости от популяции. Риски выше: у женщин; полисенситизированных пациентов, получающих 2 и более препаратов АИТ; при проведении АИТ сорными травами (*Parietaria*), главными аллергенами которой являются LTP-протеины. Итоговая частота применения адреналина у взрослых в обзоре Di Bona D. 2020 составила 42 случая на 91 187 инъекций и встречалась у 1,32% пациентов [4]. Системные побочные реакции у детей встречаются реже. По данным Gur Cetinkaya P. (2020) при проведении ПКИТ препаратом луговых трав

в педиатрической популяции ($n = 261$, 12 ± 3 лет) всего лишь в 0,4% случаев были зафиксированы системные реакции [5].

Особого внимания требует факт того, что 72,4% всех системных реакций являются отсроченными и возникают спустя 30 и более минут после введения аллергена [6]. Учитывая данные статистики, несомненно, необходим пересмотр существующих гайдлайнов в сторону увеличения периода наблюдения после введения аллергена и обязательное адекватное обучение пациентов.

Особенности СЛИТ, обуславливающие высокий профиль безопасности

Согласно имеющимся данным, высокий профиль безопасности именно СЛИТ обусловлен целым рядом специфических особенностей сублингвального захвата и процессинга аллергенов. В большинстве протоколов СЛИТ аллергенный препарат держится под языком в течение нескольких минут, а затем проглатывается или (в небольшом числе протоколов) выплевывается. Исследования показывают, что в течение этого времени аллергены проникают через эпителиальные клетки, а затем (в течение последующих 15–30 минут) перемещаются сквозь слизистую оболочку, где захватываются антигенпрезентирующими клетками, после чего происходит стадия процессинга (представления АГ совместно с рецепторами HLA II для последующего распознавания Т-лимфоцитами) [7].

В здоровых, невоспаленных тканях ротовой полости человека основными АПК являются клетки Лангерганса (располагаются в слизистой) и миелоидные дендритные клетки (ДК) (располагаются в пределах собственной пластинки слизистой). Эти субпопуляции АПК являются толерогенными. Мигрируя в дренирующие шейные лимфатические узлы, они поддерживают индукцию интерферон- γ и ИЛ-10-продуцирующих Th1-клеток и регуляторных CD4⁺ Т-клеток. Из-за перечисленных специфических биологических особенностей локальных ДК иммунная система ротовой полости «запрограммирована» на преобладание толерантности, а не на аллергические реакции, которые возможны, но они всегда проявляются слабее по сравнению с кожей или дыхательными путями. Эта биологическая особенность обуславливает высокий профиль безопасности СЛИТ [7]. Нельзя забывать, что ткани ротовой полости содержат определенное число тучных клеток и эозинофилов, аллерген после экспозиции сублингвально проглатывается и взаимодействует со слизистой ЖКТ. Локальные реакции при СЛИТ встречаются часто, а системные возможны, хотя и не приводят обычно к фатальным последствиям. Относительное количество тучных клеток варьируется в зависимости от рассматриваемой анатомической области (преддверие рта, язык, сублингвальная область, гингивальные ткани или небо). Тучные клетки располагаются ближе к слизистой оболочке тканей языка, чем к другим тканям ротовой полости, что объясняет частый отек последнего при СЛИТ. Тем не менее

физиология иммунного ответа ротовой полости подразумевает, что большая часть аллергена при контакте с верхними слоями слизистой ротовой полости захватывается и процессируется локально. Системное проникновение аллергена и его распознавание рецепторами тучных клеток менее вероятно. В отличие от этого, подкожный путь введения связан с большим риском непосредственного контакта аллергена с циркулирующими провоспалительными базофилами и Th2-лимфоцитами [3, 4, 6, 7].

Дозозависимый эффект и безопасность АИТ

Согласно имеющимся данным, дозозависимый эффект с точки зрения безопасности характеризуется увеличением частоты побочных эффектов при применении более высоких доз аллергена. При сублингвальном пути введения за счет высокого профиля безопасности дозозависимый эффект проявляется слабее, но при использовании субкутанной АИТ увеличение разовой дозы, более быстрое ее наращивание, чем рекомендовано производителем, сопряжено с системными реакциями. Ускоренные протоколы АИТ даже при проведении премедикации (профилактическое назначение антигистаминных препаратов и других противоаллергических средств) все же ассоциированы с увеличением частоты анафилаксии [8]. Ятрогенные ошибки, связанные с введением экстракта аллергена не тому пациенту или в неправильной дозе, чаще встречаются при подкожной АИТ. Большинство из них приводят к местным реакциям, однако были зарегистрированы и тяжелые системные реакции. При СЛИТ самостоятельный ошибочный прием аллергена самим пациентом реже приводит к тяжелым последствиям [9].

В тоже время прием среднетерапевтических доз при сублингвальном пути введения безопасен и длительного периода наращивания дозы не нужно. Серьезных реакций при быстром наращивании дозы обычно не отмечается, что было продемонстрировано в многочисленных исследованиях. Производители из Дании (ALK) рекомендуют использование своих препаратов без фазы индукции, у французских (Stallergenes) и итальянских производителей (Лофарма) длительность вводного периода при СЛИТ минимальна и не превышает одной недели.

Пациенты, испытавшие серьезные побочные реакции при ПКИТ, потенциально могут быть переведены на СЛИТ [7]. В доступной литературе опубликованы данные, подтверждающие возможность развития системных реакций на СЛИТ. Несколько случаев анафилаксии при СЛИТ развились у пациентов, в анамнезе которых отмечались системные реакции при ПКИТ, причем в двух случаях системные реакции возникли при применении первой дозы СЛИТ [3]. С этой точки зрения рекомендован крайне осторожный и деликатный подход к планированию и проведению АИТ у данных пациентов.

Факторы риска анафилаксии и других системных реакций при АИТ

S2k-гайдлайн по АИТ, принятый профессиональными аллергологическими ассоциациями Германии, Австрии и Швейцарии, выделяет следующие факторы риска развития системных реакций при АИТ [2]:

1. Симптомы аллергии в момент проведения лечения и потенциальная экспозиция аллергенов;
2. Инфекции в активной стадии;
3. Мастоцитоз;
4. Гипертиреоз;
5. Высокая степень сенсибилизации;
6. Неадекватное увеличение дозы препарата в начальной фазе лечения;
7. Прием отдельных лекарственных препаратов (бета-блокаторов, ингибиторов АПФ);
8. Неадекватный циркуляторный стресс,
9. Чрезмерное употребление алкоголя, чрезмерные физические нагрузки, посещение сауны;
10. Нарушение техники инъекции;
11. Передозировка аллергена;
12. Несоблюдение рекомендаций производителя по снижению дозы препарата при переходе на новую партию.

Большинство специалистов признают, что астма (особенно тяжелая или плохо контролируемая), заболевания сердечно-сосудистой системы и мастоцитоз являются важными факторами риска развития жизнеугрожающих анафилаксий [7]. Закономерно, что к факторам риска системных реакций, ассоциированных с ПКИТ, относится высокий уровень реактивности по результатам кожных тестов. Другими потенциальными факторами риска системной реакции являются: проведение лечения на пике сезона пыления, протоколы с введением высоких доз аллергена особенно при «ускоренных» схемах АИТ, недостаточный постинъекционный период наблюдения.

Массированная дегрануляция тучных клеток может быть спонтанной, и у некоторых пациентов повышенный уровень сывороточной триптазы свидетельствует о повышенном риске системных реакций. У пациентов с тяжелыми системными реакциями (анафилаксией) в анамнезе, особенно при разнонаправленных реакциях и выраженной сенсибилизацией, рекомендуется оценивать данный показатель для прогнозирования спонтанной анафилаксии и вероятного системного мастоцитоза [10].

Индивидуальная реактивность

Несмотря на вышеперечисленные факторы при соблюдении инструкции, большинство пациентов хорошо переносят ПКИТ даже без сезонных корректировок, но при наличии показания рекомендуемая схема должна быть изменена на более щадящую. У детей безопасность пациента должна быть одним из основных приоритетов медицины, эксперты рекомендуют проводить индивидуальную корректировку дозы аллергена у высокочувствительных пациентов. Все представленные графики введения в инструкции носят рекомендуемый характер и могут быть изменены особенно при необходимости более осторожного введения. Длительным схемам АИТ сопутствуют обычно нарушения графика визитов, необходимость больших временных и финансовых затрат, большая вероятность заболеть интеркуррентным заболеванием или вирусной инфекцией из-за контакта с другими пациентами в лечебном учреждении. Необходимо стремиться к более удобному ритму введения для пациента с учетом переносимости предыдущей дозы [9].

Локальные реакции в полости рта

Выраженные местные реакции вызывают опасения у пациентов, но для прогнозирования развития системных реакций их значимость подвергается сомнению. Большинство исследований свидетельствуют о том, что местные реакции не являются строгими предикторами системных реакций, какой бы метод АИТ ни проводился, но должны вызывать настороженность специалиста в отношении обострений хронических аллергических заболеваний [8, 11].

Существует мнение, что орофарингеальные инфекции и поражения (язвы, гингивиты, стоматиты и т.д.) могут быть потенциальными факторами риска при СЛИТ и заслуживают изучения в клинических исследованиях наряду с другими параметрами. Рецидивирующие дефекты слизистой могут снизить переносимость аллергена из-за возможного его проникновения системно через эрозии и, с другой стороны, иммунные реакции при приеме аллергена обладают неясным действием на течение рецидивирующего стоматита. Большинство инструкций признается, что воспалительные заболевания полости рта являются противопоказанием для сублингвальной иммунотерапии [2, 7, 8].

Тип используемого аллергена

Взаимосвязь повышенного риска побочных реакций АИТ с типом используемого лечебного аллергена на сегодняшний день противоречива, но определенные закономерности прослеживаются. В одних исследованиях было замечено, что риск системных реакций при АИТ был ниже у пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли и повышался при пыльцевой

полисенсibilизации (более трех аллергенов), назначении экстрактов аллергенов пыльцы злаковых трав по сравнению с алергоидами [1].

Наш опыт показывает, что аллерген клещей домашней пыли обычно переносится немного лучше аллергенов пыльцы, с поправкой на использование аллергенов с отличающимися дозами и схемами применения разных компаний.

С точки зрения прогнозирования развития побочных эффектов при проведении АИТ, существуют определенные закономерности: экстракты, содержащие стабильные белки – «молекулы анафилаксии» и полисенсibilизация к минорным белкам (обычно совпадающая с полисенсibilизацией) ассоциированы с более высоким риском анафилаксии. Подобные серьезные реакции характерны для иммунотерапии экстрактами сорных трав, орехов и злаков.

Примером использования профиля сенсibilизации в качестве маркеров риска развития нежелательных реакций при АИТ может служить исследование, проведенное при поллинозе, связанном со злаками. Сенсibilизация к Phl p1 + Phl p5 или Phl p1 + Phl p5 + Phl p12 в значительной степени ассоциирована с более высокой частотой локальных или системных реакций [12]. Исследование имеет достаточно логичные выводы: при использовании аллергенного экстракта, содержащего много аллергенных протеинов, риск локальной и системной реакции при введении будет выше, если есть сенсibilизация пациента сразу к нескольким белкам. Можно предположить, что наличие сенсibilизации к минорным белкам других аллергенных молекул представляет повышенный риск развития нежелательных реакций при АИТ. Однако, судить о выражении данных рисков в процентном соотношении на сегодняшний день не представляется возможным из-за отсутствия достаточного количества доказательных данных.

Противопоказания для АИТ

Безопасность АИТ напрямую связана с адекватным отбором пациентов для лечения с учетом противопоказаний. Препятствиями для АИТ являются состояния, при которых пациент не должен получать аллерген из соображений безопасности (например, по причине наличия сопутствующих заболеваний или лечения другими лекарственными препаратами). Клинические противопоказания к АИТ могут быть абсолютными или относительными. Проведение АИТ пациенту с относительным противопоказанием оправдано, если ожидаемая польза от лечения превышает возможный риск ухудшения состояния здоровья пациента.

Клинические противопоказания для АИТ всегда следует рассматривать с позиций соотношения «риск–польза». В 2015 году ЕААСI опубликовала позиционное письмо, в котором представила основные противопоказания для АИТ

[13]. Более поздних пересмотров данных позиций не проводилось. Все дальнейшие и более свежие публикации приводят ссылки на данный документ.

Астма

Безопасность при БА является важным вопросом при решении вопроса о целесообразности проведении иммунотерапии. Летальные случаи, связанные с АИТ при астме, встречаются редко. Тем не менее пациенты, страдающие тяжелой или медикаментозно неконтролируемой астмой, подвержены повышенному риску более частых и тяжелых системных реакций при АИТ аэроаллергенами (в основном при ПКИТ) [14]. Европейское исследование 1738 пациентов, получавших ПКИТ, показало, что у пациентов с БА, системные реакции наблюдались чаще по сравнению с остальными (4,1% против 1,1%, соответственно). Исследования в США показали, что летальные исходы при проведении ПКИТ чаще возникали у пациентов, страдающих нестабильной астмой. В проспективном исследовании при проведении ПКИТ у пациентов с БА ($n = 125$) стандартизированным экстрактом клещей домашней пыли, обострение произошло у 73,3% пациентов с $ОФВ_1 < 80\%$ по сравнению с 12,6% пациентов с $ОФВ_1 > 80\%$ ($p < 0,0001$) [13].

Практической рекомендацией в данном случае является проведение спирометрии обязательно перед началом АИТ терапии. В случае частично контролируемого течения и персистирующей симптоматики при проведении АИТ, пациентам с БА перед каждой инъекцией необходимо надлежащим образом оценить текущий уровень контроля заболевания и провести измерение пиковой скорости выдоха. В том случае, если функция легких уменьшилась более чем на 20% от лучшего индивидуального значения, инъекцию необходимо отложить, даже если эти показатели укладываются в возрастные и расовые нормативы ($ОФВ_1 > 70\%$, но $\Delta > 20\%$ от лучших показателей) [9,13].

Нет никаких доказательств того, что АИТ может усилить степень тяжести астмы или индуцировать астму *de novo*, но в случае неконтролируемого течения болезни контакт с аллергеном будет повышать риски обострения [9,14]. Тяжелая неконтролируемая астма является временным противопоказанием для АИТ. Частично контролируемая астма является относительным противопоказанием, а хорошо контролируемая БА (независимо от степени тяжести и объема базисной терапии) позволяет проводить иммунотерапию [13].

Аутоиммунные заболевания

В настоящее время в некоторых гайдлайнах наличие аутоиммунного заболевания считается относительным противопоказанием для АИТ, в других – абсолютным. В контролируемых исследованиях повышения риска манифестации аутоиммунных заболеваний на фоне АИТ у пациентов с аллергией выявлено не было. Существует ряд спорадических клинических случаев развития аутоиммунных

заболеваний на фоне АИТ. В соответствующих работах представлены данные о развитии синдрома Шегрена, рассеянного склероза, перикардита, васкулита, ревматоидного артрита и склеродермии в течение первого года АИТ у пациентов, не имеющих признаков аутоиммунного заболевания до начала АИТ. Описаны несколько случаев, связывающих развитие аутоиммунных заболеваний с АИТ препаратами, содержащими алюминий [13, 16–19].

При изучении рисков возникновения аутоиммунных заболеваний у детей никаких различий в уровнях иммунологических маркеров крови, коррелирующих с аутоиммунными заболеваниями, среди трех групп педиатрических пациентов с атопической астмой (первая группа не получала АИТ, второй группе проводилась ПКИТ в течение 3 лет, третьей группе – в течение 4–5 лет) найдено не было. Контролируемых исследований по изучению влияния аутоиммунных заболеваний на эффективность АИТ, а также данных о том, что аутоиммунные заболевания являются предрасполагающим фактором для развития тяжелых побочных реакций при АИТ, найдено не было. Тем не менее гайдлайны приходят к единому мнению, что в случае развития аутоиммунного заболевания АИТ следует прекратить, и что АИТ противопоказана пациентам с аутоиммунными заболеваниями в активной стадии [13]. Авторы считают, что тщательно собранный анамнез и определение аутоантител до начала ПКИТ могут оказаться полезными для ряда пациентов с целью выявления возможных факторов риска развития аутоиммунных заболеваний при ПКИТ. В детской практике мы не поддерживаем мнение о целесообразности определения антинуклеарных антител и других маркеров АИТ у пациентов [20].

Следует соблюдать осторожность при назначении АИТ пациентам с аутоиммунными заболеваниями. Из-за отсутствия соответствующих данных, наличие аутоиммунного заболевания является относительным противопоказанием для АИТ в период ремиссии и абсолютным противопоказанием в активной стадии [8, 21].

Злокачественные новообразования

Некоторые гайдлайны рассматривают злокачественные новообразования в активной стадии в качестве абсолютных противопоказаний для АИТ аэроаллергенами, в то время как в ряде стран такого упоминания нет. Контролируемые исследования, касающиеся эффективности и рисков АИТ у таких пациентов, отсутствуют. Повышенный риск обострения злокачественных опухолевых заболеваний вследствие АИТ является теоретическим. Данное противопоказание введено для обеспечения безопасности и по этическим соображениям, поскольку нельзя исключить возможное иммунологическое взаимодействие между раком и АИТ [13].

Вывод: злокачественные новообразования считаются абсолютными противопоказаниями для АИТ. Длительная ремиссия и врачебный консилиум

с онкологом позволяют рассмотреть вопрос об АИТ при наличии строгих показаний и оценке всех рисков. У пациентов с аллергией на яд насекомых (жизнеугрожающие реакции) АИТ может быть оправдана даже при наличии злокачественных новообразований [22, 23].

Возраст младше 5 лет

В ряде гайдлайнов по АИТ 5-летний возраст определяется как нижний предел, что, по большей части, основано на практических соображениях, а не на имеющихся доказательствах. У детей в возрасте до 5 лет существуют определенные сложности в отношении комплаентности приема [8]. Ограничение способностей детей раннего возраста сообщать о ранних симптомах аллергии рассматривается как фактор риска пропуска отсроченных реакций. Тем не менее доказательств, что оральные протоколы десенсибилизации у детей раннего возраста с пищевой аллергией представляют проблему, не получено [8]. В мексиканском исследовании, которое включало детей в возрасте 2–5 лет с аллергией на клещей домашней пыли, получавших СЛИТ, сообщалось только о местных побочных реакциях от легкой до умеренной степени тяжести. Никакой разницы в профиле безопасности СЛИТ у детей в возрасте младше 5 лет и у детей старшего возраста установлено не было.

Pitsios C. et al., 2015 в позиционной статье EAACI приводит следующую статистику развития реакций – нежелательных явлений (НЯ) у детей младше 5 лет. При АИТ мономерными аллергоидами в группе детей со средним возрастом от 3 лет, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом и/или астмой, нежелательные явления возникали с частотой 0,071 на 1000 доз, гастроинтестинальные реакции с частотой – 0,2/1000 доз. У двух пациентов среди значимых НЯ, которые могли быть расценены как системные, отмечались боли в животе. У одного ребенка боли купировались спонтанно, а у другого – после временной коррекции дозы. Схожие результаты были получены в постмаркетинговом исследовании, включавшем детей младше 5 лет, в котором 5,6% пациентов сообщили о желудочно-кишечных побочных реакциях и оральном зуде. В ретроспективном исследовании ПКИТ у 239 детей в возрасте до 5 лет (8–59 месяцев), при котором в общей сложности было проведено 6689 инъекций, сообщалась об одной системной реакции у 3-летнего мальчика спустя 90 минут после инъекции. Также ПКИТ применялась для лечения 22 детей с аллергической астмой, вызванной клещами домашней пыли (четыре пациента были младше 3 лет); у 7 из 22 пациентов в качестве побочного эффекта отмечался легкий бронхоспазм, но ПКИТ была продолжена [13].

Согласно современным рекомендациям 2020 года АИТ не является вариантом лечения детей в возрасте от 0 до 2 лет. Возраст от 2 до 5 лет является относительным противопоказанием для АИТ несмотря на то, что иммунный ответ

уже является относительно зрелым, и есть способность продуцировать зрелые нейтрализующие антитела. В будущем в ограниченных случаях АИТ может быть рассмотрена в индивидуальном порядке. Однако, в России отсутствуют препараты лечебных аллергенов, разрешенные для использования в возрасте младше 5 лет. Проведение АИТ в этой возрастной группе невозможно юридически. У детей старше 5 лет показания и противопоказания к проведению АИТ такие же, как и у взрослых. Ни одна другая возрастная группа сама по себе не является противопоказанием для АИТ [8, 13, 24].

Наш практический опыт свидетельствует о хорошей переносимости АИТ аэроаллергенами у детей старше 5 лет. Небольшой стаж заболевания, моносенсибилизация, обычно невысокие уровни sIgE и повышенное внимание родителей являются факторами, облегчающими проведение терапии в этой возрастной группе.

Иммунодефициты

Во многих гайдлайнах первичные иммунодефициты представлены как противопоказания для АИТ ингаляционными аллергенами, но не для АИТ ядами насекомых. Однако каждый иммунодефицит имеет отдельный патологический механизм, и при рассмотрении вопроса, следует ли пациенту с первичным иммунодефицитом проводить АИТ, существенным параметром является оценка потенциальной эффективности [13].

Сопутствующее лечение пациентов иммунодепрессантами в некоторых гайдлайнах указывается как противопоказание к АИТ, поскольку данные препараты могут оказать существенное негативное влияние на эффективность терапии.

Существует беспокойство, можно ли проводить АИТ ВИЧ-позитивным пациентам с аллергией. АИТ у пациентов с ВИЧ на ранних стадиях была эффективна. Сразу стоит оговориться, что больших контролируемых исследований АИТ у ВИЧ-инфицированных пациентов обнаружено не было. Мы поддерживаем позицию, что АИТ может быть проведена пациентам с аллергией на пыльцу или клещей домашней пыли на «ранней и средней стадии» ВИЧ-инфекции (но не на стадии СПИД) при числе CD4+ клеток 400 клеток/мкл и неопределяемой вирусной нагрузке. Мы не видим целесообразности проведения аллерген иммунотерапии по поводу аллергического ринита или астмы на стадии вторичных заболеваний, характеризующейся нарастанием вторичных оппортунистических инфекций и онкологической патологии [25].

Теоретически иммуномодуляция при АИТ может повлиять на активацию инфицированных CD4+ клеток. В ряде исследований было продемонстрировано, что АИТ может индуцировать ограниченную пролиферацию Т-клеток и умеренное

увеличение вирусной нагрузки РНК. Однако, данное обстоятельство разрешалось самостоятельно на фоне продолжения активной антиретровирусной терапии [26].

ВИЧ-инфекция является относительным противопоказанием для АИТ. АИТ может быть проведена у таких пациентов на индивидуальной основе. Все текущие опубликованные случаи АИТ у ВИЧ-инфицированных пациентов включают пациентов, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию. Не существует доказательств того, что АИТ безопасна у нелеченых ВИЧ-инфицированных пациентов, поэтому в данных случаях АИТ проводить не следует. Любые заболевания стадии С (по CDC-классификации 1993) считаются абсолютными противопоказаниями для АИТ [25].

Наличие хронических вирусных инфекций (гепатит В или С в стадии ремиссии), в качестве противопоказаний для АИТ в литературе не указываются [13].

Заключение: АИТ следует назначать в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов, рассматривая состояния иммунодефицита или течения хронических инфекций в качестве относительных противопоказаний.

Эозинофильный эзофагит

По данным статистики эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) достаточно часто может встречаться у пациентов, страдающих пыльцевой аллергией с проявлением орального аллергического синдрома. Данные, касающиеся опасности сочетания ПКИТ и ЭоЭ, ограничены. В общем не целесообразно индуцировать любой вид иммунотерапии при нестабильном течении аллергического заболевания, в том числе и ЭоЭ. В период ремиссии ПКИТ может принести пользу подгруппе пациентов с ЭоЭ в сочетании с среднетяжелым аллергическим ринитом [27].

Фактически, использование СЛИТ противопоказано пациентам с имеющимся диагнозом ЭоЭ. Существует повышенный риск развития ЭоЭ у пациентов, принимающих СЛИТ из-за проглатывания аллергена и местного контакта с иммунными клетками, ассоциированными со слизистого пищевода. Мы призываем внимательно относиться к пациентам с жалобами на симптомы дискомфорта в грудной области и по возможности проводить эндоскопическое обследование слизистой пищевода с целью исключения данного осложнения. В случае развития ЭоЭ пациенты должны получать лечение по существующим протоколам лечения (тГКС + ингибиторы протонной помпы). Вопрос о целесообразности продолжения СЛИТ остается открытым [28].

Хронические заболевания

Некоторые сопутствующие заболевания вызывают опасения при рассмотрении возможности АИТ из-за отсутствия каких-либо конкретных данных. Помимо прочих, к ним относятся психиатрические и/или психические расстройства, затрудняющие сотрудничество врача и пациента, являющееся

ключевым моментом эффективной и безопасной АИТ. Приверженность пациентов к лечению совершенно необходима не только для того, чтобы гарантировать максимальную эффективность, но и избежать связанных с АИТ побочных эффектов. Невыполнение данного правила может быть причиной прекращения АИТ. Пациенты, умственно или физически не способные к общению, не подходят для АИТ, поскольку они не смогут сообщить о ранних симптомах системных реакций. СЛИТ может быть предложена пациентам с психическими заболеваниями только в том случае, если будет проводиться под контролем опекуна и т.п. [8, 13].

Мы рекомендуем никогда не проводить иммунотерапию, если существует подозрение на отсутствие сотрудничества между врачом и пациентом. В одном из исследований в США было показано, что 37% пациентов ожидали от АИТ полного выздоровления от аллергии, а 18% были убеждены, что улучшение возникнет в течение нескольких дней от начала лечения. Следует отметить, что только 32% пациентов, получавших АИТ, были осведомлены о рисках, связанных с данным видом лечения. Кроме того, осведомленность пациентов, опрошенных в течение первых шести месяцев терапии, была выше, чем пациентов, получавших лечение более длительно [11].

Причинами низкой комплаентности при АИТ, являются: недостаточная информированность пациента (отсутствие понимания первичных и вторичных профилактических эффектов АИТ); особенности лечения (нежелательные явления, отсутствие положительной динамики от лечения или проведение самолечения, неправильный выбор пациента); клиническое/ практическое управление (большие временные затраты, в частности при ПКИТ), недостаточная интеграция лечения в повседневную жизнь; недостаточное взаимодействие/консультирование пациента, в частности за счет ограничения финансовых ресурсов [8].

Сердечно-сосудистые заболевания в нестабильной или прогрессирующей стадии являются относительными противопоказаниями для АИТ ингаляционными аллергенами. Перед началом АИТ следует тщательно оценить (желательно совместно с кардиологом) статус сердечно-сосудистых заболеваний, их терапию и риск развития анафилаксии (требующей применения эпинефрина) [8, 13].

Применение β -блокаторов, ингибиторов АПФ и ингибиторов моноаминоксидазы

Применение β -блокаторов в детской практике ограничено редкими случаями при нарушениях ритма и офтальмологической патологии. Их использование считается относительным противопоказанием для АИТ ингаляционными аллергенами, т.к. препараты могут блокировать действие адреналина при развитии анафилаксии. По возможности у пациентов β -блокаторы должны быть заменены альтернативными препаратами. Если β -блокаторы необходимы и эффективная замена невозможна, пациенты должны быть тщательно оценены

с позиций индивидуального соотношения «риск–польза». Мы считаем, что при проведении СЛИТ риски системных реакции и частота применения адреналина минимальна. Проведение АИТ возможно при тщательной оценке рисков и индивидуальном режиме дозирования.

Подобные выводы должны быть сделаны относительно использования ингибиторов АПФ и ингибиторов моноаминоксидазы. Важно, чтобы врачи регулярно уточняли текущие изменения сопутствующего лечения у пациентов, проходящих АИТ.

Беременность

Случаи беременности в практике врача педиатра являются редкими. Современная позиция состоит в том, что начало АИТ во время наступившей беременности является абсолютным противопоказанием. Если до развития беременности пациентка уже получала и хорошо переносила АИТ, то данный вид терапии возможно продолжить и во время вынашивания ребенка (соблюдая все меры осторожности) [13].

Пути повышения безопасности АИТ

Проведение терапии специалистами. АИТ должна осуществляться врачами, имеющими опыт проведения данного вида терапии и способными оказывать экстренную помощь в случае развития аллергических реакций. В России аллерген специфическую иммунотерапию проводят только врачи аллергологи – иммунологи [8]. Тщательная оценка каждого случая тяжёлых реакций и анафилаксии при АИТ по-прежнему наводит на мысль, что даже среди опытных специалистов существует практика промедления назначения адреналина при анафилаксии. Несмотря на большое количество клинических рекомендаций преимущественно используются парентеральные антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды, которые не влияют значимо на системное артериальное давление и не могут обладать вазопрессорным эффектом. Использование эпинефрина, очевидно, ограничивается лишь небольшим числом жизнеугрожающих случаев [29].

Готовность к оказанию помощи при анафилаксии. Кабинеты аллергологов должны быть оснащены всем необходимым для оказания экстренной помощи в случае развития побочных реакций при АИТ, а пациенты должны быть полностью информированы о данном виде лечения и риске возможных побочных реакций, что необходимо детально фиксировать документально.

Оформление документации и повышение осведомлённости. Мы считаем, что обязательно следует брать с пациента письменное информированное согласие на лечение препаратами аллергенов подобно используемому при вакцинации.

Увеличение времени наблюдения. Рекомендуемое в США и в большинстве стран Европы время наблюдения после каждого введения экстракта аллергена составляет 30 минут. Однако отсроченные системные реакции составляют до 50% всех системных реакций, возникая без каких-либо предшествующих симптомов либо являясь частью двухфазной реакции. Поэтому врачи и пациенты должны быть осведомлены о возможности развития отсроченных реакций и о плане действий в таких случаях, рекомендуется увеличить время наблюдения до 60 минут после введения аллергена.

Использование депонированных аллергенов. На сегодняшний день наиболее простым и эффективным способом повышения безопасности АИТ является разработка более совершенных молекул адъювантов для аллерговакцин. Поначалу экстракты аллергенов в основном применялись в виде водных растворов. Позже стало понятным, что для уменьшения числа инъекций необходимо применение депо-препаратов. По аналогии с классической вакцинацией в качестве адъюванта в большинстве препаратов аллергенов стали использовать гидроокись алюминия. В последние десятилетия в качестве адъювантов были рассмотрены и другие вещества (тирозин, фосфат кальция, монофосфориллипид). Характеристики идеального адъюванта включают надежный профиль безопасности, улучшающий иммуногенность и способность абсорбировать аллергены в депо, что приводит к снижению аллергенности и риска серьезных нежелательных реакций. На сегодняшний день гидроксид алюминия остается наиболее широко используемым адъювантом при АИТ. Однако использование именно этого адъюванта сопряжено с одним существенным недостатком – индукцией проаллергического воспаления 2-го типа. Включение в состав аллерговакцин новых адъювантов, таких как наночастицы, вирусоподобные частицы, могло бы способствовать образованию дополнительного слоя защиты аллергена от разложения и, как следствие, достижению более высокой концентрации лечебного аллергена на месте действия, увеличению иммуногенных свойств аллерговакцины и, в тоже время, снижению реактогенности и риска побочных реакций [8].

Стандартизированные препараты. Использование препаратов, прошедших биологическую стандартизацию позволяет быть в относительной уверенности в стабильности состава и активности аллергена в препарате. Использование стандартизированных аллергенов более безопасно, не требует снижения дозы при переходе на новую серию препарата.

Заключение

Исходя из имеющихся данных, можно утверждать, что на современном этапе АИТ (как ПКИТ, так и СЛИТ) является безопасным методом лечения ряда

аллергических заболеваний у взрослых и детей. Тем не менее не стоит забывать о существующих рисках развития ассоциированных с АИТ серьезных побочных реакций, которые могут представлять угрозу для жизни и приводить к летальному исходу. Основопологающим при принятии решения, проводить ли данному пациенту АИТ, является индивидуальная оценка соотношения «риск–польза». Для повышения безопасности АИТ необходимо тесное взаимодействие между врачами, пациентами, фармацевтическими компаниями, руководящими органами, а также проведение дальнейших качественных исследований.

Литература к разделу

1. Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):60–70. doi: 10.1111/pai.12660
2. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282–319. doi:10.1007/s40629-014-0032-2
3. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):556–568. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047
4. Di Bona D, Magistà S, Masciopinto L, et al. Safety and treatment compliance of subcutaneous immunotherapy: A 30-year retrospective study. *Respir Med.* 2020; 161:105843. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105843
5. Gur Cetinkaya P, Kahveci M, Esenboğa S, et al. Systemic and large local reactions during subcutaneous grass pollen immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(6):643–650. doi:10.1111/pai.13261
6. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy.* 2017;72(3):462–472. doi: 10.1111/all.13066

7. Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012;67(3):302–311. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02761.x
8. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1–101. doi:10.1111/pai.13189
9. Sánchez-Borges M, Bernstein DI, Calabria C. Subcutaneous Immunotherapy Safety: Incidence per Surveys and Risk Factors. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(1):25–39. doi:10.1016/j.iac.2019.09.001
10. Winslow AW, Turbyville JC, Sublett JW, Sublett JL, Pollard SJ. Comparison of systemic reactions in rush, cluster, and standard-build aeroallergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(5):542–545. doi:10.1016/j.anai.2016.09.005
11. Senna GE, Makatsori M, Schiappoli M, Dama AR. Subcutaneous allergen specific immunotherapy: best clinical practice as cornerstone for future development. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43(5):135–140
12. Sastre J, Rodríguez F, Campo P, Laffond E, Marín A, Alonso MD. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens. *Allergy*. 2015;70(5):598–600. doi:10.1111/all.12575
13. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(8):897–909. doi:10.1111/all.12638
14. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Mar;125(3):569–74, 574.e1–574.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.060. Epub 2010 Feb 7. PMID: 20144472
15. Passalacqua G, Rogkakou A, Mincarini M, Canonica GW. Allergen immunotherapy in asthma; what is new? *Asthma Res Pract*. 2015 Jul 15;1:6. doi: 10.1186/s40733-015-0006-2. PMID: 27965760; PMCID: PMC4970380.
16. Turkcapar N, Kinikli G, Sak SD, Duman M. Specific immunotherapy-induced Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2005;26(2):182–184. doi:10.1007/s00296-005-0606-x
17. Nakajima H, Ohtsuka S, Nishina T, et al. Multiple sclerosis after allergen-specific immunotherapy and influenza vaccination. *Eur Neurol*. 2003;50(4):248–249. doi:10.1159/000073867
18. Quirce S, Fernandez Rivas M, Losada E, de la Hoz B, Fraj J, Alvarez Cuesta E. Recurrent pericarditis: a rare complication of allergen immunotherapy. *Allergy*. 1992;47(4 Pt 1):343–345. doi:10.1111/j.1398-9995.1992.tb02068.x

19. Taylor RJ. Hypersensitivity vasculitis occurring in a patient receiving immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87(4):889–890. doi:10.1016/0091-6749(91)90139-f
20. Ghoreschi K, Fischer J, Biedermann T. Manifestation of rheumatoid arthritis during subcutaneous allergen-specific immunotherapy with bee venom. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1438–1440. doi:10.1016/j.jaci.2012.08.052
21. Linneberg A, Madsen F, Skaaby T. Allergen-specific immunotherapy and risk of autoimmune disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(6):635–639. doi:10.1097/ACI.0b013e3283588c8d
22. Aeberhard J, Haeberli G, Müller UR, Helbling A. Specific Immunotherapy in Hymenoptera Venom Allergy and Concomitant Malignancy: A Retrospective Follow-up Focusing on Effectiveness and Safety. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(6):370–377. doi:10.18176/jiaci.0184
23. Wöhrl S, Kinaciyan T, Jalili A, Stingl G, Moritz KB. Malignancy and specific allergen immunotherapy: the results of a case series. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(3):313–319. doi:10.1159/000323519
24. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019;74(11):2087–2102. doi:10.1111/all.13805
25. Iemoli E, Borgonovo L, Fusi A, et al. Sublingual allergen immunotherapy in HIV-positive patients. *Allergy.* 2016;71(3):412–415. doi:10.1111/all.12713
26. Randhawa IS, Junaid I, Klaustermeyer WB. Allergen immunotherapy in a patient with human immunodeficiency virus: effect on T-cell activation and viral replication. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(5):495–497. doi:10.1016/S1081-1206(10)60767-3
27. Egan M, Atkins D. What Is the Relationship Between Eosinophilic Esophagitis (EoE) and Aeroallergens? Implications for Allergen Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(8):43. Published 2018 Jun 16. doi:10.1007/s11882-018-0798-2
28. Cafone J, Capucilli P, Hill DA, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis during sublingual and oral allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(4):350–357. doi:10.1097/ACI.0000000000000537
29. Halcken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):728–745. doi:10.1111/pai.12807

8. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛЕРГЕН ИММУНОТЕРАПИИ

Ключевые положения:

1. **Эффективность аллерген иммунотерапии доказана при заболеваниях, причинно связанных с сенсибилизацией к клещам домашней пыли и пыльце растений.**
2. **Существует большое количество доказательств эффективности АИТ при аллергическом рините, бронхиальной астме.**
3. **АИТ не входит в обязательный стандарт терапии при atopическом дерматите, но при сочетании АтД и аллергического ринита, проводимая терапия уменьшает симптомы обоих заболеваний.**
4. **Максимальная эффективность АИТ достигается у детей с моносенсибилизацией и выраженными симптомами, но и в остальных группах терапия тоже результативна.**
5. **Оптимальная длительность терапии 3-4 года. Существуют доказательства сохранения эффекта от АИТ в среднем 6-7 лет. В рандомизированных контролируемых исследованиях эффект прослеживается в течение 2 лет.**
6. **Использование сублингвального пути введения показывает сопоставимую эффективность с подкожным, но более безопасно.**

Аллерген иммунотерапия направлена на купирование симптомов и снижение объема получаемой терапии. АИТ – единственный вид терапии с болезнью-модифицирующим действием. В детской практике применение АИТ по некоторым данным снижает частоту возникновения новой сенсибилизации и трансформацию ринита в астму.

Наиболее изученными и применимыми в реальной практике является специфическая иммунотерапия при заболеваниях вызванных пыльцой растений и клещами домашней пыли. Некоторые аспекты применения препаратов у детей изложены ниже.

В отношении влияния на симптомы очевидным конкурентом АИТ является традиционная фармакотерапия с помощью препаратов: тГКС, антигистаминных, блокаторов лейкотриенов. Уже после первого сезона эффект от АИТ по силе сравним с использованием стероидов, что позволяет существенно снизить дозу последних, начиная с 4 месяцев лечения. В непрямом сравнительном анализе влияния на клиническую симптоматику таблетированная сублингвальная АИТ луговыми травами (таблетки 5 трав и лиофилизаты тимофеевки) по своему эффекту превосходила антигистаминные 2 поколения и монтелукаст и была сравнима

с иГКС. Для СЛИТ знаками относительное клиническое снижение количества симптомов составило 19,2 – 29,6%, для стероидов – 23,5%, для антигистаминных 15%, для монтелукаста – 6,5% и для комбинации флутиказон + азеластин интраназально – 17,1% [1].

8.1. АИТ ПРИ АЛЛЕРГИИ К КЛЕЩАМ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ

1. В настоящее время доступны препараты клещей домашней пыли рода *Dermatophagoides* для подкожного и сублингвального методов введения.

2. Отбор пациентов для иммунотерапии заключается в определении гиперчувствительности к натуральным экстрактам аллергенов клещей *Dermatophagoides* и клинически значимых симптомов, развившихся вследствие этой сенсибилизации.

3. В случае сенсибилизации к клещам других родов (*Blomia*, *Acarus*) можно рассмотреть возможность пробной АИТ клещами *Dermatophagoides* длительностью 6 мес, после чего принять решение о целесообразности продолжения 3 – 4-х летнего полного курса АИТ.

Врачи-аллергологи во всем мире накопили большой опыт применения аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли (КДП) у детей. Наиболее востребованным на сегодняшний день методом АИТ является сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия, так как такое введение аллергена считается наиболее удобным, безопасным и перспективным.

Проведенный обобщенный анализ исследований применения СЛИТ подтверждает эффективность и безопасность рассматриваемого метода. Однако, нерешенные вопросы, касающиеся оптимальных схем дозирования, продолжительности проведения терапии, а также длительности полученного эффекта, делают необходимым проведение дополнительных испытаний для накопления знаний и повышения эффективности терапии. В частности, различные препараты из-за особенностей стандартизации и отсутствия единого референса содержат неодинаковые количества аллергена. Аллерген представлен в разных лекарственных формах, поэтому проникает в разные отделы иммунной системы при подкожном, накожном, сублингвальном пути введения. В случаях использования внешне одинаковых форм могут наблюдаться значительные различия в скорости всасывания, например, обычных и лиофилизированных таблеток, капель. Подкожное введение аллергенов и алергоидов, изготовленных

из одного сырья, показывает разные профили безопасности. Это может оказать влияние на клинический эффект терапии и приверженность к лечению.

Данные свидетельствуют о большей безопасности СЛИТ по сравнению с ПКИТ. В детской практике частота развития побочных эффектов при ПКИТ не превышает взрослую популяцию: большинство пациентов отмечают местные реакции при введении аллергена, серьезные нежелательные эффекты фиксируются в долях процента случаев. Эти данные различаются в различных обзорах по причине использования различных препаратов в исследованиях, но это цифры одного порядка. При СЛИТ в подавляющем большинстве случаев наблюдают реакции местные и быстро проходящие. При БА использование АИТ может снизить уровень контроля у лиц, не получающих достаточного объема терапии. По данным кохрейновского метаанализа нежелательные реакции при АИТ против КДП носят нетяжелый локальный характер, встречаются в 3 раза реже, чем при терапии пыльцевыми аллергенами [2].

Эффективность в отношении симптомов ринита и астмы АИТ КДП

АИТ клещами домашней пыли является единственным видом иммунотерапии, входящим в рекомендации GINA 2021⁵ и ступенчатую терапию бронхиальной астмы.

Крупный метаанализ Fortescue R., (2020), который мы упоминали выше, проведенный кохрейновским сотрудничеством показал эффективность АИТ клещами пыли у детей в отношении симптомов астмы при высоком профиле безопасности сублингвальных препаратов [2].

Эффективность в отношении симптомов астмы и снижение реактивности бронхов доказано для инъекционного пути введения аллергенов. В среднем стандартизированное отклонение в отношении симптомов астмы составило -0.59 [-0.83 до -0.35] [3].

В отношении аллергического ринита средние цифры размера эффекта в отношении симптомов составили для СЛИТ КДП -0.93 [-1.69 до -0.17], в отношении объема медикаментозной терапии -0.43 [-0.89 до 0.02] стандартных отклонений [4].

Достоверные цифры снижения выраженности симптомов показывают целесообразность использования терапии при заболеваниях, вызванных клещами домашней пыли. Доступно как минимум 8 кохрейновских метаанализов, посвященных АИТ терапии, в каждом из которых получены положительные результаты эффективности терапии. При оценке эффективности и пациент-ориентированных исходов, после проведения СЛИТ и ПКИТ, авторы отмечают клиническую эффективность проведенного лечения, причем у детей уровень удовлетворенности терапией выше, чем у взрослых. В отношении симптомов и

5 Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021, доступно <https://ginasthma.org/gina-reports/> время доступа 10 сентября 2021

объема получаемой терапии эти показатели обычно выше у пациентов с БА по сравнению с больными аллергическим ринитом. В настоящее время принята концепция получения пациентами средней дозы аллергена согласно инструкции. При проведении подкожной терапии используются дозы, индивидуально подобранные, исходя из максимальной переносимости пациента. При СЛИТ количество получаемого аллергена зависит от формы выпуска препарата. Для таблеток – это фиксированная доза (т.к. они неделимые), а при использовании препаратов в виде капель становится возможным индивидуальный подбор, исходя из чувствительности, но одновременно повышается риск неправильного введения, нарушения техники и ритма терапии и т.п. [5].

Принято считать, что эффект от СЛИТ КДП проявляется через 6 месяцев. Этот срок может расцениваться как критический момент для оценки эффективности и корректировки дозировки, если она возможна. В исследовании Gao Y. (2020) для пациентов, недостаточно ответивших на АИТ через 6 мес, применяли 50% увеличение дозы аллергена. Через год после повышения доз группа с более слабыми результатами достигла показателей группы, первоначально ответивших на терапию, причем у детей отмечалась более быстрая динамика, по сравнению с взрослыми. Конечные точки не отличались у пациентов различного возраста [6].

Мы рекомендуем во всех случаях руководствоваться инструкцией к препарату, не превышать рекомендованные дозировки, однако если пациент получает сниженное количество аллергена и не отмечает клинической реакции через 6 месяцев, возможно повысить дозу до максимальной согласно рекомендациям производителя.

Отбор пациентов для АИТ клещами домашней пыли

В последние годы все больше внимания уделяется определению основных предикторов перед началом АИТ-терапии у детей, залогом же успеха проводимой терапии является грамотный отбор пациентов, наиболее склонных к ответу на АИТ, а также использование экстрактов аллергенов и протоколов десенсибилизации с доказанной эффективностью. Для проведения терапии пылью растений принципиально исследование мажорных аллергенов, т.к. в случае сенсibilизации к минорным аллергенам АИТ будет неэффективна. В случае аллергии на клещей понятие мажорных аллергенов несколько размыто. Для *Dermatophagoides* описано 39 аллергенов, некоторые из них (например, Der p 23) стали значимыми совсем недавно. В настоящее время не существует общепринятых биомаркеров, прогнозирующих клиническую эффективность АИТ до начала терапии, однако уровень специфических IgG4 к клещам пыли нарастает в течение 4 месяцев после начала терапии и, в большинстве случаев, коррелирует с улучшением симптомов [7].

АИТ терапия в случае сенсibilизации другими родами клещей

Все клещи домашней пыли имеют сходное строение, относятся к одному отряду. Источники аллергенов внутри клещей сходные: это частицы телец клеща, фекалии, яйца, однако белки-аллергены не всегда показывают перекрестную реактивность по данным кожных проб и связывания со специфическими сыворотками.

Пациент сенсibilизируется к тем видам клещей, которые распространены в его местности и, в частности, в том жилище, где он проживает. Географическая распространённость клещей различается в разных регионах мира. В Европейской части РФ, в странах США, Европы преобладающим видом являются клещи рода *Dermatophagoides*. Клещи рода *Blomia* ответственны за развитие ринита и астмы в странах Азии. В России они могут выступать в качестве ко-сенсibilизации к дерматоглифным клещам. Истинная гиперчувствительность к *Blomia* встречается sporadически.

Рассмотрим аллергию к *Blomia*, чтобы проиллюстрировать общие принципы терапии. Известно, что мажорными аллергенами клещей являются белки 1 группы (цистинпротеазы). После внесения аллергена Blo t 1 в базу аллергенов, были доказаны неодинаковые аминокислотные последовательности цистинпротеаз с другими клещами: только 53% нуклеотидов и 34% аминокислот клещей рода Blo t 1 гомологично Der p 1 [8].

Acarus siro относится к клещам амбарно-зернового комплекса, его встречаемость в домашней пыли в РФ колеблется в широких пределах от 1% до 14% в зависимости от образца и года проведения исследования. В последние годы распространённость этого клеща в крупных городах снижается. Клещ является относительно мало изученным, в базе аллергенов идентифицирован мажорный аллерген 13 типа – Aca s 13 – белок, связывающий жирные кислоты. Аллерген получил номер 13, т.к. на 64% гомологичен Blo t 13. Аллергены групп 1, 2 и 23, которым придается большое значение у клещей *Dermatophagoides* для *A. siro*, не описаны [9].

Аллергены клещей 2 типа (белок семейства NPC2 Niemann–Pick type C 2 Proteins, белки Неманна-Пика) Gly d 2, Lep d 2 и Tyr p 2 родов проявляют высокую гомологичность между собой, но ограничено с Der p2 (примерно до 30–40%). В отношении связывания антисывороток клещевыми аллергенами, существует определенная гомология между клещами амбарно-зернового комплекса, но она далеко не полная с родом *Dermatophagoides*. Данные работы Chunqing Zhang (2012) показывают, что антисыворотки против клещей *Dermatophagoides* in vitro как минимум в половине случаев способны связать аллергены *L. destructor* and *G. domesticus*. Это может позволить надеяться на частичный эффект от АИТ терапии при аллергии к клещам амбарно-зернового комплекса. Следует отметить, что

по данным тех же авторов, сенсibilизация изолированно к недерматоглифным клещам (без HDM) встречалась только в 1,5% случаев, в остальных она сочеталась с *Dermatophagoides* [10].

Вопрос о возможности АИТ терапии аллергенами клещей *Dermatophagoides* при другой клещевой сенсibilизации возникает в связи с тем, что нет доступных лечебных аллергенов других родов клещей кроме *D. farinae* и *D. pteronyssinus*.

Частый факт ко-сенсibilизации дерматоглифных клещей и Бломии привел к мнению, что аллергены Der p и Blo t являются наиболее частыми, вызывающими аллергические заболевания в тропическом климате. Появились подтверждения об отсутствии различий между клинической эффективностью ПКИТ дерматоглифными клещами у детей 5-17 лет, сенсibilизированных только к Der p или к обоим видам клещей (Der p и Blo t). После 3 лет применения ПКИТ клещами *Dermatophagoides* у всех пациентов наблюдалось значительное снижение симптомов и уменьшение количества принимаемых лекарств. В целом 65% пациентов не имели симптомов БА и не принимали лекарства; кроме того, у 3% не было симптомов ринита. ОФВ1 у всех пациентов превышал 95% от прогнозируемого. Der p – ПКИТ индуцировала значительное увеличение Der p- и Blo t-специфических IgG4 [11]. В небольших исследованиях, включавших детей и взрослых было показано, что пациенты, имеющие сенсibilизацию к клещам рода *Blomia*, показывали улучшение клинической симптоматики и нарастание IgG4 к *B. tropicalis* при проведении АИТ препаратами Staloral, содержащими экстракт клещей рода *Dermatophagoides*: через 1 и 2 года получено значительное снижение индексов назальных симптомов в обеих группах пациентов [12].

Существуют данные Arroabarren E и соавт., которые показывают возможность лечения аллергии к *Lepidoglyphus* экстрактами дерматоглифных клещей при условии наличия у пациента сенсibilизации к группе аллергенов 23. В исследовании, включившем детей и взрослых (n=142, 5 - 45 лет) с ринитом и астмой, определили содержание Der p 1, Der p 2, Der p 10, Der p 23, Lep d 2 в сыворотке крови. Независимо от содержания мажорных аллергенов и ко-сенсibilизации к *Lepidoglyphus*, терапия клещами пыли была эффективна к 3 году терапии. Авторы связывают эффект на *Lepidoglyphus* с высокой представленностью в популяции сенсibilизации к Der p23, которая встречалась у 88% пациентов. Взаимная гомологичность 23 белка между клещами может объяснить эффект терапии. Несмотря на то, что лечебные препараты аллергенов клещей стандартизуются только по Der p (f) 1 и Der p (f) 2, как и любой экстракт, они содержат остальные белки в неизвестных, пропорциональных количествах, что и служит возможной причиной их эффективности при иных клещевых сенсibilизациях [13].

Доказательства эффективности АИТ клещами домашней пыли при atopическом дерматите

Иммунотерапия является дополнительным методом лечения и рекомендуется в случае связи обострений с экспозицией аллергена. Учитывая характер поражения кожи, скорость иммунного ответа, а также круглогодичный контакт с клещами, достаточно сложно проследить причинную связь между воздействием пыли и обострениями.

В ходе клинических исследований установлено, что проведение АИТ препаратами КДП улучшает течение дерматита в любом возрасте при наличии клинически значимой сенсibilизации. В ретроспективном анализе Lee J (2016), включавшем в том числе и детскую популяцию (n=217), отмечено снижение выраженности симптомов зуда, высыпаний, индекса IGA (оценка врачом) и, дополнительно, уровней общего IgE, эозинофилов крови после проведенной АИТ. Терапия была признана эффективной у 88,4% участников. Среди этих пациентов 138 (63,5%) достигли отличной, почти полной или полной клинической ремиссии. Наиболее значимые изменения наблюдались у следующих пациентов: моносенсибилизированные, до 12 лет, с средне-тяжелым и тяжелым дерматитом, но и в остальных группах также были достигнуты существенные результаты [14]. Похожие результаты были достигнуты в плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании Lui L. (2019), где кроме эффективности изучался еще и дозозависимый эффект от терапии. В результате у пациентов, получавших средние и высокие дозы СЛИТ клещами, отмечался более выраженный эффект в сравнении с получавшими плацебо к 6 месяцу терапии: уменьшение SCORAD (58,37% против 38%) и площади кожных поражений, снижение лекарственного индекса и количества тГКС [15].

Использование препаратов клещей домашней пыли в дополнение к другой АИТ

Добавление еще одного препарата лечебного аллергена не снижает клиническую эффективность получаемой иммунотерапии, однако риски побочных реакций могут умеренно увеличиваться пропорционально полученным дозам аллергена.

Сравнительное исследование, подтверждающее сопоставимую клиническую эффективность двух способов АИТ-терапии КДП (ПКИТ и СЛИТ) у детей, было проведено в 2017 году исследователями Shi H. и Wang ZX с соавторами. Исследование представляет интерес, т.к. одной из целей ставило перед собой изучение целесообразности добавления к клещам пыли других значимых аллергенов у полисенсибилизированных пациентов. Спустя год получено значимое улучшение в обеих группах без существенных отличий между группами [16]. В целом, моносенсибилизированные пациенты отвечали на терапию

быстрее, после года непрерывной терапии полисенситизированные пациенты догоняли первую группу, но при долговременном наблюдении за детьми 4–11 лет, получившими 2 летний курс сублингвальной АИТ КДП, у моносенсибилизированных пациентов наблюдалось более позднее возвращение симптоматики, чем у полисенситизированных (6–7 vs 5–6 лет) терапии.

Оптимальная длительность АИТ КДП

Клинический эффект от АИТ клещами пыли при использовании аллергена в достаточных дозах развивается после первых 6 месяцев терапии ПКИТ и СЛИТ. Согласно рекомендациям производителей аллергенов как при подкожном, так и при сублингвальном методе введения препаратов проведение АИТ целесообразно не менее, чем в течение 3-х лет. В наблюдении Marogna M. (2010) после 3 летнего курса СЛИТ эффект сохранялся около 7 лет, после 4 и 5 летнего – 8 лет. Дополнительным эффектом стало уменьшение количества новых сенситизаций по сравнению с контрольной группой [18]. Существует недостаток работ, изучающих долговременные эффекты от проведения иммунотерапии. Большинство плацебо-контролируемых работ не имеют долговременного периода наблюдения. Открытые опросы пациентов, имеют меньшую значимость, чем скучные плацебо-контролируемые исследования. В отдельных случаях открытые опросы пациентов показывали больший эффект терапии. Длительность эффекта, оцениваемая самим пациентом, может быть гораздо больше, чем в регистрационных исследованиях. Европейская фармакопея требует, чтобы эффект сохранялся после терапии не менее 2 лет, однако по данным разных авторов АИТ клещами показывала более выраженную эффективность. В работе Song Y. длительность улучшения после отмены АИТ составила более 5 лет [19]. В небольшой работе Sahin E. за период наблюдения 2001–2015 г., пациенты, получившие АИТ против КДП имели меньший индекс симптомов в конце исследования, по сравнению с исходным уровнем [20].

Обоснование эффективности препаратов КДП, доступных в РФ

В отдельный интерес представляет эффективность и безопасность препаратов, доступных для применения в РФ. Мы считаем необходимым остановиться немного подробнее на регистрационных исследованиях и некоторых других, представляющих интерес для практического врача. В детской практике сублингвальную АИТ у детей можно проводить жидкими каплями аллергена 300 IR/мл или таблетированными препаратами, содержащими аллерген или аллергоид домашней пыли.

Сублингвальные капли аллергена клещей пыли 300 IR/мл Сталораль

Trebuchon F. et al. (2014) оценивали эффективность и безопасность (различных схем) СЛИТ аллерген клещей ДП Stallergenes Greer, используемых у детей 5–17 лет с респираторной аллергией к КДП во Франции. Проведен

субанализ педиатрических пациентов (n=736), включенных в ретроспективное обсервационное многоцентровое исследование. У большей части детей имел место аллергический круглогодичный ринит, у 62,8% он протекал в средней и тяжелой форме, у большинства пациентов – 64% – был выставлен диагноз атопической БА; 62,3% пациентов были полисенсibilизированы (к пыльце трав, березы, перхоти животных). Применялись препараты Stallergenes, стандартизованная смесь равных пропорций экстракта D.pteronissinus/D.farinae, у большинства пациентов препарат постепенно титровали до суточной поддерживающей дозы 300 IR в течение 1-2 недель (в средней дозе 1016.95 ± 413.79 IR/неделю (т.е. 2,3-3,6 капель в сутки в среднем) общей длительностью в среднем 3,1 лет, с последующим наблюдением по окончании терапии в течение в среднем 2,9 лет. Приверженность к терапии СЛИТ была хорошей у 86,5% пациентов, а терапия была эффективной у 83,8%. Симптомы ринита и астмы улучшились у 64,6% и 64,3% пациентов соответственно. Уменьшение симптоматической терапии наблюдалось после начала СЛИТ у пациентов с ринитом и/или астмой. СЛИТ хорошо переносилась, сообщалось в основном о местных реакциях [21].

В исследовании Demoly P. (2008) в течение года использовались препараты, стандартизованные в IR, и содержащие на 300 IR – 16 мг Der p 1 и 68 мг Der f 1. В среднем при использовании таблеток 300 IR количество симптомов аллергического ринита снизилось на 17,9%, при применении 500 IR – на 20,2 %. Эффект был замечен через 4 месяца от начала лечения и сохранялся долговременно. После года терапии сохранялось снижение среднего индекса симптоматики на 17 % и 19,1% соответственно для таблеток 300 и 500 IR [22].

Таблетки лиофилизаты клещей домашней пыли 12 SQ HDM Аскарисакс

В регистрационном исследовании лиофилизированных сублингвальных таблеток, стандартизованных в SQ – КДП (Аскарисакс, ALK, Дания) получены следующие результаты. Mosbech H, et al. провели рандомизированное, двойное-слепое исследование у европейских пациентов от 12 лет и старше (n=604) с аллергическим ринитом и БА и сенсibilизации к КДП, требующих лечения иГКС. Оценивая дозы 1, 3, 6 SQ-КДП (сублингвального аллергена КДП – ALK, Hørsholm, Дания), по сравнению с плацебо, авторы пришли к выводу об эффективности более высоких доз аллергена. В дальнейшем в рутинную практику были внедрены таблетки 12 SQ HDM [23].

В двойном слепом многоцентровом исследовании Nolte H. (2016) длительностью 1 год, проведенном среди подростков и взрослых с АР и БА (n=1482, ≥ 12 лет) при ежедневном приеме лиофилизированных таблеток (12 SQ HDM), лечение улучшило общую оценку ринита по комбинированной шкале на 17% (95% ДИ: 10% до 25%). Примечательно, что те же авторы получили гораздо более убедительные результаты в эксперименте, при котором пациент получал

провокацию клещами пыли в экспозиционной герметичной камере. Уменьшение симптомов по шкале TNSS составило 48,6%, что доказывает высокий эффект проводимой терапии и относительность применимости аналоговых шкал для оценки симптомов. Разница в 17% в реальной жизни и 49% в эксперименте, вероятно, связана с тем, что ринит и заложенность носа, вызванные другими причинами, расцениваются пациентами как проявления аллергии, что они отражают в анкетах – опросниках [24]. Не сообщалось о связанных с лечением серьезных нежелательных явлениях, соответствующих определению Международного совета по гармонизации. Примечательно, что препараты ALK содержат равное количество аллергенов Der p1 и f1 и стандартизуются согласно внутренним эталонам качества по 4 мажорным аллергенам. Гарантируется содержание по 15 мг мажорных аллергенов 1-2 группы (Der f 1, Der p 1, Der f 2, Der p 2) [25].

Карбамилированные алергоиды КДП в таблетках Лайс Дерматофагоидес

Аллергоиды в таблетках, производства Lofarma имеют меньшее распространение. Производитель не проводил большие мультицентровые исследования. Доступно ограниченное число данных литературы. В основном проведены наблюдения на родине компании – в Италии. В работах Passalacqua et al. на протяжении нескольких лет прослеживался отчетливый клинический эффект в отношении симптомов ринита, вызванного КДП и превосходство алергоидов над стандартной терапией. Размер эффекта влияния на симптомы был приведен авторами к стандартизированному отклонению и составил в первый год (SMD) -2.35 (-3.89; -0.80) и во второй год -1.55 (-2.08; -1.02). Авторы отмечают, что преимущество над плацебо составило 20-22% и было сравнимо с аллергенами производства Stallergenes [26].

Заключение

Аллерген иммунотерапия клещами домашней пыли является эффективной в отношении симптомов астмы, ринита и дерматита, вызванного соответствующими аллергенами у детей с моно и полисенсibilizацией. Данная терапия является методом лечения, который может изменить естественное течение аллергических заболеваний в детстве с уникальным модифицирующим долговременным эффектом.

Литература к разделу

1. Devillier P, Dreyfus J-F, Demoly P, Calderón MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. BMC Med. 2014;12:71. doi:10.1186/1741-7015-12-71

2. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9:CD011293. doi:10.1002/14651858.CD011293.pub3
3. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;(8). doi:10.1002/14651858.CD001186.pub2
4. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;(12). doi:10.1002/14651858.CD002893.pub2
5. Shin YS, Jung J-W, Park J-W, et al. Clinical Efficacy of Allergen-Specific Immunotherapy from Patient and Physician Perspectives. *Yonsei Med J.* 2019;60(5):446. doi:10.3349/ymj.2019.60.5.446
6. Gao Y, Lin X, Ma J, Wei X, Wang Q, Wang M. Enhanced Efficacy of Dust Mite Sublingual Immunotherapy in Low-Response Allergic Rhinitis Patients after Dose Increment at 6 Months: A Prospective Study. *International archives of allergy and immunology.* 2020;181(4):311-9. doi: 10.1159/000505746
7. Zhao D, Lai X, Tian M, Jiang Y, Zheng Y, Gjesing B, Zhong N, Spangfort M, D: The Functional IgE-Blocking Factor Induced by Allergen-Specific Immunotherapy Correlates with IgG4 Antibodies and a Decrease of Symptoms in House Dust Mite-Allergic Children. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169:113-120. doi: 10.1159/000444391
8. Cheong N, Soon SC, Ramos JD, et al. Lack of human IgE cross-reactivity between mite allergens Blo t 1 and Der p 1 [published correction appears in *Allergy.* 2003 Oct;58(10):1070. Kolortkar PR [corrected to Kolatkar PR]]. *Allergy.* 2003;58(9):912-920. doi:10.1034/j.1398-9995.2003.00215.x
9. Желтикова ТБ, Антропова АБ, Мокроносова МА. Многолетняя динамика акарокомплекса домашней пыли и структуры сенсibilизации к бытовым аллергенам у атопических больных. *Иммунология.* 2016;37(1):25-28
10. Zhang C, Li J, Lai X, et al. House dust mite and storage mite IgE reactivity in allergic patients from Guangzhou, China. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(4):294-300
11. Chen S, Zheng Y, Chen B, et al. Clinical Response to Subcutaneous *Dermatophagoides pteronyssinus* Immunotherapy in Children with Allergic Rhinitis and Asthma Is Independent of Sensitization to *Blomia tropicalis* Allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(2):201-210. doi:10.1159/000494389
12. Soh JY, Thalayasingam M, Ong S, Loo EX, Shek LP, Chao SS. Sublingual immunotherapy in patients with house dust mite allergic rhinitis: prospective study of clinical outcomes over a two-year period [published correction appears in *J Laryngol Otol.* 2017 Feb;131(2):187]. *J Laryngol Otol.* 2016;130(3):272-277. doi:10.1017/S0022215116000025

13. Arroabarren E1, Echechipía S, Galbete A, Lizaso MT, Olaguibel JM, Tabar AI/ Association Between Component-Resolved Diagnosis of House Dust Mite Allergy and Efficacy and Safety of Specific Immunotherapy/J Investig Allergol Clin Immunol 2019; Vol. 29(2): 164-167 doi: 10.18176/jiaci.0359
14. Lee J, Lee H, Noh S, et al. Retrospective Analysis on the Effects of House Dust Mite Specific Immunotherapy for More Than 3 Years in Atopic Dermatitis. Yonsei Med J. 2016;57(2):393-398. doi:10.3349/ymj.2016.57.2.393
15. Liu L, Chen J, Xu J, et al. Sublingual immunotherapy of atopic dermatitis in mite-sensitized patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2019;47(1):3540-3547. doi:10.1080/21691401.2019.1640709
16. Wang ZX, Shi H. Single-allergen sublingual immunotherapy versus multi-allergen subcutaneous immunotherapy for children with allergic rhinitis. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2017;37(3):407-411. doi:10.1007/s11596-017-1748-2
17. Cui L, Li J, Li Y, Xia Z. Long-Term Efficacy of Sublingual Mite Immunotherapy in Monosensitized and Polysensitized Children with Allergic Rhinitis: A 7-Year Prospective Study. Int Arch Allergy Immunol. 2019;180(2):144-149. doi:10.1159/000500524
18. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;126(5):969-975. doi:10.1016/j.jaci.2010.08.030
19. Song Y, Long J, Wang T, Xie J, Wang M, Tan G. Long-term efficacy of standardised specific subcutaneous immunotherapy in children with persistent allergic rhinitis due to multiple allergens including house dust mites. J Laryngol Otol. 2018;132(3):230-235. doi:10.1017/S0022215117002547
20. Sahin E, Dizdar D, Dinc ME, Cirik AA. Long-term effects of allergen-specific subcutaneous immunotherapy for house dust mite induced allergic rhinitis. J Laryngol Otol. 2017;131(11):997-1001. doi:10.1017/S0022215117002110
21. Trebuchon F, Lhéritier-Barrand M, David M, Demoly P. Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens. Clin Transl Allergy. 2014;4:15. Published 2014 Apr 29. doi:10.1186/2045-7022-4-15
22. Demoly P, Meziane L, LeGall M, André C, Melac M. Safety and tolerability of house dust mite tablets in sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2008;121:S128
23. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled

corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:568– 575

24. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, Bernstein DI, Lu S, Li Z, et al. Onset and dose related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. J Allergy Clin Immunol 2015;135: 1494–1501.e6

25. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, et al. Efficacy of house dust mite СЛИТ-tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2016;138

26. Mösges R, Ritter B, Kayoko G, Passali D, 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. 2010;19(3):8

8.2. АИТ ПРИ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Ключевые положения:

1. АИТ при пыльцевой аллергии показана и эффективна в отношении уменьшения выраженности симптомов и снижения объема симптоматической терапии при бронхиальной астме и аллергическом рините в сочетании конъюнктивитом.

2. АИТ в детском возрасте при использовании пыльцевых аллергенов является безопасным методом. Частота развития побочных эффектов не превосходит таковую во взрослой популяции.

3. По данным нескольких систематических анализов исследований АИТ пыльцевыми аллергенами более эффективно снижает выраженность симптомов аллергического ринита по сравнению с АИТ клещами пыли.

4. Сила эффекта АИТ в отношении симптомов аллергического риноконъюнктивита сопоставима с топическими стероидами и превосходит антигистаминные и антилейкотриеновые препараты.

5. Сравнение эффективности разных препаратов для АИТ на основании не прямых исследований невозможно, т.к. используются разные шкалы для оценки симптомов.

Пыльцевая аллергия является одной из самых распространённых типов гиперчувствительности у детей. В связи с особенностями современного антигенного окружения, изменения климата и возрастающей тенденцией к полисенсibilизации, детские аллергологи сталкиваются с проявлениями поллиноза с первых лет жизни. Аллергический ринит (с конъюнктивитом) и

бронхиальная астма являются основными клиническими вариантами аллергии на пыльцу растений, хотя проявления пыльцевой аллергии могут выражаться обострениями атопического дерматита и острой аллергической крапивницей.

Вопросы эффективности АИТ у детей подробно разбираются в соответствующих разделах. Учитывая, что основными аллергенами, которыми проводится АИТ являются клещи и пыльца, большинство кохрейновских метаанализов включают в себя клинические исследования, изучающие эффективность обоих видов иммунотерапии.

Кохрейновский анализ М. Abramson (2010) показал преимущество подкожной АИТ над плацебо. В упомянутую работу было включено 27 исследований, посвящённых пыльцевой аллергии. Общее снижение оценки симптомов астмы при пыльцевой аллергии было выше, чем при ПКИТ клещами: $-0.61 [-0.87, -0.35]$ против $-0.48 [-0.96, -0.00]$ соответственно. Одновременно, при оценке использования медикаментов при ПКИТ клещами, данные умеренно противоречили вышеупомянутому. ПКИТ КДП приводила к более выраженному сокращению количества применяемых противоастматических препаратов, но эффект был выше среднего: пыль $-0.61 [-1.04, -0.18]$ и пыльца $-0.52 [-0.91, -0.13]$, что позволяет сделать вывод об эффективности ПКИТ при аллергии, вызванной клещами и пыльцой растений [1].

В метаанализе Fortescue R. (2020), изучавшем влияние СЛИТ на бронхиальную астму, не проводилось разделение по типу аллергена, но в подавляющем большинстве исследований АИТ имела преимущество над плацебо. Акцент на пыльцевую аллергию был сделан в отношении безопасности иммунотерапии. Результатом анализа явился вывод о равном количестве нежелательных эффектов у детей, подростков и взрослых, а также значительно большей частоте встречаемости нежелательных побочных эффектов при лечении пыльцевой аллергии (ОШ 5.48 [1.99, 15.05]) по сравнению с лечением КДП (ОШ 1.79 [1.31, 2.45]) [2].

В отношении аллергического ринита метаанализ Radulovic S. (2010) указывает на достоверное среднее снижение индекса симптомов АР после терапии АИТ: размер эффекта в отношении клинической симптоматики составил $-0.34 [-0.44, -0.25]$. Размер медикаментозной терапии также уменьшился, эффект был сопоставим со снижением индекса симптомов и составил $-0.30 [-0.41, -0.19]$. Особый интерес представляет вывод авторов, что АИТ у детей более значимо снижает симптоматику по сравнению со взрослыми (общие данные без различий, анализировались пыльца и клещи вместе): эффект уменьшения выраженности симптомов аллергического ринита составлял $-0.52 [-0.94, -0.10]$ и снижения интенсивности медикаментозной терапии $-0.16 [-0.32, 0.00]$, что может быть связано с изначально меньшим объемом получаемой терапии у детей [3].

Существует метаанализ М. Penagos (2004), в котором рассматривались только слепые плацебо-контролируемые исследования детей 3-18 лет в

отношении влияния СЛИТ на аллергический ринит. Величина эффекта в отношении симптомов и медикаментозной терапии превосходила указанные в кохрейновском обзоре Calderon M. & Radulovic S. и составляла более внушительные изменения симптоматики – SMD 0.56, (ДИ 95%: 1.01 до 0.10) и для использования медикаментов – SMD, 0.76 (ДИ 95%: 1.46 до 0.06) [4].

Обзор доказательств действия АИТ на глазные симптомы интересен прежде всего тем, что явления конъюнктивита отмечаются преимущественно при пыльцевой аллергии. На этот показатель оказывают меньшее влияние вирусные инфекции, сопутствующий вазомоторный (идиопатический) ринит. Размер эффекта влияния сублингвальной АИТ на конъюнктивальные симптомы в реальной практике составило – SMD = -0,41 (ДИ 95%: -0.53 до -0.28) и в эксперименте при прямом конъюнктивальном тесте с аллергеном – SMD = - 0.35 (ДИ 95%: 0.00 до 0.69) [5].

Данные кохрейновских метаанализов показывают положительный эффект лечения в большинстве исследований в отношении влияния на симптомы и объем получаемой терапии. Надо учитывать, что в части исследований оценивался эффект на разных стадиях – после 2-6 месяцев от начала АИТ, после 1-3 сезона проведения, не говоря уже о том, что использовались различные препараты, а группы пациентов были разного возраста и с разным стажем заболевания. Тем не менее, превосходство АИТ над плацебо наблюдалось в большинстве исследований. Наш субъективный опыт показывает, что у детей преобладает моносенсибилизация и небольшой стаж заболевания, что согласно выводам метаанализов и наблюдениям над реальными пациентами позволяет эффективно проводить иммунотерапию, начиная с 5 лет, и получать уверенное снижение выраженности клинической симптоматики и получаемой терапии, начиная с 1 сезона лечения.

Обоснование эффективности препаратов, доступных в РФ для АИТ пыльцевыми аллергенами

На данный момент в педиатрии успешно применяются два общепризнанных способа АИТ пыльцевыми аллергенами – подкожная иммунотерапия (ПКИТ) и сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ).

Подкожная АИТ

Классическим методом АИТ является парентеральный способ, который заключается во введении возрастающих доз аллергенов подкожным способом по специальным схемам в зависимости от аллергена и степени чувствительности пациента.

Первыми лечебными аллергенами, получившими широкое распространение, были водно-солевые экстракты пыльцы растений. Использование водно – солевых экстрактов признано во всем мире, препараты для ПКИТ высокоэффективны, но

обладают повышенным количеством побочных эффектов. Многолетней практикой доказанно, что АИТ пыльцевыми аллергоидами и аллергенами отечественного производства является эффективным методом лечения детей с аллергическим ринитом (риноконъюнктивитом) и БА, вызванными пыльцевыми аллергенами. В настоящее время совершенствование лечебных форм аллергенов проводится с целью повышения профиля безопасности при сохранении основного свойства – иммуногенности. При создании аллергоида проводится модификация экстракта аллергена формальдегидом или глутаральдегидом. Использование аллергоидов должно увеличить безопасность АИТ при сохранении высокой эффективности.

В России аллергоиды производятся компанией «Микроген». В 1999–2001 гг. отечественными авторами проведено исследование лечебной эффективности и безопасности АИТ пыльцевыми аллергоидами у детей от 5 до 17 лет (71 ребенок). По сравнению с детьми, получавшими АИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов, при лечении аллергоидами достигнута более высокая (в 4 раза) суммарная доза (3 381 vs 13 768 PNU за I курс, и 3 560 vs 12 700 PNU за II курс соответственно). Аллергоиды вводятся более часто и стартовые дозы изначально выше: начальное разведение аллергоида 1: 10–4 по сравнению с аллергеном 10–5 или 10–6. АИТ аллергоидами как после I-го, так и II-го курса, была более эффективной, по сравнению с АИТ аллергенами. Авторы использовали балльную оценку эффективности препарата, когда пациенты описывали свое состояние сами по 4 бальной шкале. Медиана среднего бала при терапии аллергоидами составила 4, а при АИТ аллергенами – 3 (различия были значимые) [6].

Системные реакции (независимо от характера реакции) возникали только у детей с БА. Частота системных реакций при использовании ПКИТ может достигать 11,3%, однако, несмотря на более быстрый набор дозы и значительно более высокие концентрации аллергена, частота побочных реакций оставалась сравнима с классической схемой лечения аллергенами. При использовании аллергоидов достигается уменьшение длительности курса в 1,5 раза и уменьшение числа инъекций в 1,6 раза. Более быстрое наращивание дозы послужило причиной развития нежелательных побочных явлений: местные реакции (инфильтрат более 25 мм, зуд, отек в месте инъекции) отмечены у 19,7% пациентов, общие реакции (крапивница, обострение основного заболевания) – у 11,3% пациентов. Различия в частоте побочных реакций при лечении аллергоидами и аллергенами были недостоверными. Вероятно, высокая реактогенность водно – солевых растворов аллергена компенсировалась повышенной осторожностью их введения [6].

При наличии сенсibilизации к пыльце растений лечение подкожными препаратами необходимо начинать не позднее, чем за 1,5 месяца до начала пыления, но для достижения высокой эффективности необходимо начинать введение аллергена гораздо раньше (> 4 мес). При наличии гиперчувствительности к нескольким аллергенам можно использовать смеси

аллергенов. При этом компании производители смешивают родственные аллергены, однако концентрация каждого аллергена в смеси уменьшается, что затрудняет достижение оптимальной дозы главного аллергена. Это не является большой проблемой для Злаковых и Букоцветных деревьев по причине гомологии между аллергенами внутри этих видов растений. Для Сложноцветных трав гомология аллергенов не такая высокая, и это может быть проблемой из-за уменьшения количества мажорных компонентов.

Начальный курс лечения при подкожной иммунотерапии включает 32 инъекции для аллергена и 25 – для аллергоида. Ритм введения выбирается в зависимости от переносимости препарата, при развитии местных реакций дозу не увеличивают, а повторяют уменьшенное количество аллергена до достижения толерантности и удовлетворительной переносимости. По инструкции инъекции аллергена и аллергоида выполняются ежедневно или через день, но после достижения концентраций $\geq 10^{-2}$, переходят на ритм введения 1 раз в 7 дней. После достижения максимальной дозы 1:10 1,0 мл инъекции повторяются с интервалом 5–7 дней до начала сезона пыления. Рекомендовано останавливать курс терапии за 1,5 месяца до начала цветения растений. Таким образом, ПКИТ схема с использованием аллергена минимально может длиться 22 недели (5 месяцев), при использовании аллегоида возможно завершить начальный курс за 2 месяца.

Существует ускоренная схема лечения водно-солевыми экстрактами (ВСЭ), внедренная в Советском Союзе Ю.А. Порошиной в 1988 г., согласно которой больные получают инъекции аллергенов 2–3 раза в день с интервалом в 2 часа. Ускоренный курс АИТ проводят под контролем общего состояния пациента, контрольных анализов крови и мочи с интервалом в 5 дней. К модификациям классической схемы относятся также «молниеносная» схема и «шок-метод». «Молниеносная» схема заключается во введении терапевтической дозы аллергена в течение 3 дней в равных пропорциях, интервал между инъекциями составляет 3 часа и сопровождается одновременным введением адреналина. При проведении «шок»-метода вся доза аллергена вводится в течение суток подкожно в равных пропорциях с интервалом в 2 часа и одновременным введением адреналина. Краткосрочные варианты лечения проводятся только в условиях стационара и прибегают к ним только при скором наступлении периода пыления, когда нет возможности провести АИТ классическим или ускоренным методом. В педиатрической практике проведение ПКИТ ускоренными методами не рекомендуется экспертами АДАИР из-за соображений безопасности и доступности не менее эффективной сублингвальной терапии.

Содержание активного вещества в водно-солевых растворах аллергена измеряют в единицах белкового азота (PNU), начальная минимальная доза составляет 10–6 0,2 мл, что соответствует 0,002 PNU, а конечная 10–1 1,0 мл, что соответствует 1 000 PNU.

Для подкожной АИТ депонированными аллергенами в России применяются препараты производства компании Stallergenes (Франция), которые на момент выпуска статьи временно не доступны для покупки и использования.

«Фосталь» – препарат содержит ультрафильтрованный экстракт смеси пыльцы деревьев (ольха, береза, граб, орешник обыкновенный), адсорбированный на суспензии фосфата кальция. «Алюсталь – аллерген луговых трав» представляет собой адсорбированный на суспензии алюминия гидрооксида ультрафильтрованный экстракт аллергена пыльцы луговых трав (ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимopheевка луговая). Содержание активного вещества измеряется в ИР/мл – индексах реактивности, который является единицей стандартизации Stallergenes.

Для депонированных препаратов используют концентрации от 10-2 до 10¹ ИР/мл. Начальная доза вводится раз в неделю – 17 инъекций (примерно 112 дней или около 4 месяцев), далее поддерживающая доза вводится круглогодично с интервалом 2-6 недель в течение всего 3-5 летнего курса терапии, учитывая, что во время сезона пыления лечение не прекращают, но уменьшают дозу в 2 раза и более.

Риск развития побочных реакций во время проведения инъекционной АИТ, самой тяжелой из которых является анафилактический шок, необходимость частых визитов в клинику, боязнь инъекций и некоторые другие причины снижают комплаентность пациентов к этому виду лечения и препятствуют широкому распространению АИТ. Вместе с тем, несвоевременное проведение АИТ способствует прогрессированию аллергических заболеваний.

Считается, что подкожная АИТ более дешевая, чем сублингвальная, т.к. обычно дозы и количество препарата на курс лечения гораздо меньшие, препараты обладают меньшей стоимостью, однако не прямые расходы на консультативную помощь, транспорт, потеря времени из-за необходимости визитов в клинику и нахождении там не менее 60 минут в течение визита вносят коррективы в стоимость лечения.

Сублингвальная АИТ

Альтернативным способом лечения является СЛИТ, при которой аллергенные экстракты поступают в организм через слизистую ротовой полости. Несмотря на то, что СЛИТ осуществляется в домашних условиях и воспринимается как метод, комфортный для пользователя, особенно для пациентов педиатрической группы, относительно большая продолжительность лечения и отсутствие визитов в клинику, контроля специалистов уменьшает степень соблюдения пациентами схемы лечения.

В настоящее время в клинической практике наблюдается прогрессирующий интерес к сублингвальной иммунотерапии, и в нашей стране она используется

все чаще. Несмотря на повышенный профиль безопасности, сублингвальные препараты для АИТ могут вызвать нежелательные системные реакции, такие как анафилаксия, крапивница и астма [7].

Сублингвальные аллергены обычно стандартизуются в тех же единицах, что и аллергены для подкожного введения, если они изготовлены одним производителем. Отличие заключается в дозе аллергена, которая в десятки раз превышает дозу аллергена для подкожного введения. В настоящее время аллергены для сублингвальной АИТ существуют в двух формах – капельной и таблетированной.

Аллергены березы в виде капель 300 IR, Сталораль

Использование аллергена в виде капель несёт в себе ряд преимуществ и недостатков.

Среди бесспорных преимуществ – возможность гибкого дозирования и индивидуального подбора дозы, быстрое проникновение через слизистую ротовой полости в лимфатические фолликулы. Одновременно, при использовании дозатора встречаются ошибки, иногда пациенты неверно нажимают на флакон, аллергены в виде капель требуют особых температурных условий для хранения (4–8 °C), во время поездок следует следить, чтобы флакон находился в вертикальном положении. Флакон должен находиться в коробке с защитным кольцом на дозаторе.

Согласно инструкции по применению препарата, аллерген пыльцы берёзы 300 ИР/мл выпускается в виде капель, была рекомендована доза аллергенного препарата 120–240 ИР, таким образом, суточная рекомендуемая доза на этапе поддерживающего курса составляет 2–4 нажатия на дозатор. В настоящее время существует стремление к максимальной дозе из указанного диапазона, как обеспечивающей максимальный эффект и соблюдение предсезонно-сезонного протокола для набора полной курсовой дозы.

С целью повышения эффективности терапии и определения оптимальной дозы для СЛИТ пыльцой берёзы данного производителя было проведено слепое контролируемое исследование с использованием суточной дозы 300 ИР в режиме предсезонно-сезонной терапии (около 5 мес активного лечения) на протяжении 2 лет [8]. В данное исследование были включены 574 пациента (284 в активной группе и 290 в группе плацебо), из которых 496 (86,4%) завершили исследование в соответствии с протоколом. В конце второго сезона палинации средний скорректированный балл симптомов риноконъюнктивита с учетом приема медикаментов в группе, получавшей аллерген березы 300 ИР/сут, снизился на 30,6% (разница между средними значениями симптомов между группами активного лечения и плацебо составила -2,04 (ДИ 95%: -2,69; -1,40). Сходная эффективность и безопасность СЛИТ аллергеном пыльцы березы 300ИР/мл была продемонстрирована как у пациентов с наличием орального синдрома (перекрестной пищевой непереносимости), так и без него. Системных

анафилактических реакций в ходе исследования не зарегистрировано. Необходимо ещё раз подчеркнуть, что доза, рекомендуемая для рутинного использования, – 40–80% от используемой в вышеприведённом исследовании. Преимуществом препарата является возможность использования диапазона доз, который позволяет путем гибкого дозирования достигнуть максимальной поддерживающей дозы в 240 ИР ежедневно (4 нажатия на дозатор) даже у высокочувствительных пациентов. Ведение пациента на максимальных дозах, для препарата Сталораль «Аллерген пыльцы березы» (4 нажатия ежедневно (240 ИР) – является залогом оптимальной эффективности и реализацией современного подхода высокодозной СЛИТ. Именно возможность гибкого дозирования у препарата Сталораль позволяет сохранить в протоколе пациента любой сложности и чувствительности и постепенно вывести его на максимальную дозу 240 ИР. Такой практикой с легкостью овладело подавляющее большинство практикующих аллергологов, и именно такую тактику ведения пациентов закономерно считают рутинной. Снижение применяемой дозы может быть рассмотрено по соображениям безопасности, но вопросы эффективности, особенно долгосрочной, требуют дальнейшего изучения.

Лиофилизированные таблетки 12 SQ-tree. Итулазакс

Кроме аллергена березы в виде капель, для лечения аллергического ринита с астмой и без нее для взрослых в 17 странах Европы и в России (с 2021) зарегистрирован сублингвальный препарат пыльцы березы в виде таблеток 12 SQ-tree. Препарат Итулазакс представляет собой лиофилизированные таблетки, содержащие пыльцу березы, стандартизованную в единицах качества по главному аллергену Bet v 1. В Швейцарии данный препарат успешно применяется для лечения подростков с 12 лет. Эффективность в отношении назальных симптомов в рамках исследований 3 фазы у пациентов 12–65 лет (n=634) оценивалась по шкале TNSS ежедневно и индексу применения медикаментов. После проведенного лечения в группе плацебо средняя оценка назальных симптомов была 7,1 против 5,29 в группе 12 SQ tree, разница составила 24%. В отношении общего индекса TCS (total combined score) разница с плацебо была 40% (Δ 3,02), средняя дневная оценка симптомов снизилась на 37% (Δ 1,32), средний индекс применяемых медикаментов на 49% (Δ 1,58), – все данные были получены в сезон цветения берёзы. Лечебный эффект развивался при условии использования препарата более 8 недель. Иммунологические сдвиги, образование нейтрализующих антител и sIgG отмечались уже к 2 месяцу лечения, клинический эффект был получен в 16 недель в соответствии с графиком визитов пациентов в центр [9]. В настоящее время препарат проходит заключительную 4 фазу исследований в Европе и РФ на популяции детей, начиная с 5 лет.

Аллергены пыльцы трав

Оралеър

В РФ для терапии на злаки доступны 3 препарата в таблетированной форме: аллерген пыльцы 5 трав («Оралеър»), аллерген тимopheевки в виде лиофилизированной таблетки («Гразакс») и карбамелированный аллергоид из смеси 3 трав («Лайс Грасс»).

Все препараты используются сублингвально, рассасываются под языком и после проглатываются. Используются сходные рекомендации по использованию аллергена: предпочтительна предсезонно – сезонная схема (2–4 месяца до сезона + весь период цветения), но препарат аллергена тимopheевки в виде таблеток 75 000 SQ-T может быть использован круглогодично при наличии необходимости длительного болезнь-модифицирующего эффекта.

Существует мнение, что скорость растворения таблетки влияет на проникновение в подслизистую рта и захват иммунными клетками. Показано, что высвобождение аллергена из лиофилизата происходит в 15 раз быстрее (2 сек vs 30 сек), и скорость всасывания по некоторым данным от 4.7 до 23.6 раз выше для лиофилизата в зависимости от определяемого мажорного аллергена. Вероятно, подобное свойство позволило уменьшить количество аллергена в лиофилизированных таблетках при сохранении высокой эффективности [10, 11]. Парных прямых исследований эффективности между препаратами луговых трав не проводилось. Наибольшее количество пациентов было включено в регистрационные исследования Оралеьера и Гразакса. Несмотря на меньшее содержание аллергена в таблетке-лиофилизате нет данных, что Оралеър более эффективен. По причине использования разных систем оценки симптомов и терапии косвенные сравнения отклонений в процентах недостаточно чувствительны и не могут сравниваться.

Протокол проведения АИТ препаратом пыльцы 5 трав (ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимopheевка луговая) предусматривает применение высоких поддерживающих доз лечебного аллергена (300 ИР/сут). Оптимальная доза для таблетировано препарата пыльцы 5 трав была определена как 300 ИР/сут. Данная суточная доза была определена как оптимальная в многоцентровом исследовании, в котором приняли участие 559 пациентов с сенсibilизацией к пыльце луговых трав, где сравнивали эффективность и безопасность 100 ИР/сут, 300 ИР/сут, 500ИР/сут и плацебо. Клинический эффект от применения 100 ИР в сутки не отличался от плацебо. Дозы 300 и 500 ИР/сут показали сходную эффективность, при нарастании побочных эффектов соответственно увеличению дозы аллергена. Вследствие этого таблетка 5 трав 300 ИР использовалась практически во всех исследованиях по изучению эффективности этого препарата [12].

Эффективность и безопасность аллергена 5 злаковых трав дозе 300 ИР/сут в педиатрической практике была продемонстрирована в мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 278 детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет. Эффективность была оценена как изменение индекса назальных и окулярных симптомов по шкале RTSS, которая ранжируется 0–18 баллов с минимальной достоверной клинической разницей в 1,1–1,3 балла [13].

Препарат аллергена 5 злаковых трав смог показать в детской популяции достоверное снижение RTSS по сравнению с плацебо уже с первого сезона лечения. Разница была минимально достоверная 1–1,13 (ДИ95%: -1,8 до -0,46), для группы активного лечения RTSS = 3.25 ± 2.860 и плацебо - 4.51 ± 2.931 . Однако, при сравнении относительной разницы, у пациентов, получавших Оралейр наблюдалось на 28% меньше симптомов, чем в группе традиционного фармакологического лечения [14]. Частота развития всех побочных реакций была сопоставима с результатами исследований, проводимых у взрослых, и не отличалась между группами лечения и плацебо, однако серьезные побочные реакции встречались чаще в группе пациентов, получавших АИТ (12,2% vs 5,8%, соответственно).

В пятилетнем мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на взрослой популяции оценивали долгосрочный эффект СЛИТ с применением таблетки 5 злаковых трав в дозе 300 ИР/сут на протяжении 3 лет активного предсезонно-сезонного лечения (2–4 месяца до и весь период цветения) и двухлетнего периода последующего наблюдения показали достоверную эффективность в отношении снижения количества симптомов и количества получаемых медикаментов. Разница между средними показателями индекса симптомов AAdSS между группами плацебо и лечения составила 34,5–36%, дополнительно авторы отмечают снижающуюся частоту побочных эффектов с каждым проведенным сезоном лечения [15].

Лиофилизированные таблетки аллергена тимофеевки 75 000 SQ-T, Гразакс

Современные рекомендации ЕААСI позволяют использовать один аллерген для лечения заболеваний, вызванных гомологичными растениями. Для пыльцы злаковых трав основным маркерным мажорным аллергеном являются белки тимофеевки Phl p1 и Phl 5b. При исследовании нейтрализующей способности антител показано, что аллергены основных злаковых трав гомологичны и связываются *in vitro* на 98–100% [16]. Это дало возможность использования экстракта аллергена тимофеевки для эффективной иммунотерапии всех пациентов с аллергией на злаки.

У взрослых при применении СЛИТ лиофилизатом пыльцы тимофеевки 75 000 SQ-T отмечался клинический эффект начиная с 1 сезона терапии. В среднем

количество симптомов снизилось на 30%, объем получаемой терапии на 39%, при одновременном повышении нейтрализующих антител в сыворотке у пациентов [17].

К 5 году терапии (3 года лечения + 2 года наблюдения) эффект от АИТ сохранялся в группе лечения. Оценка тяжести симптомов ринита была на 25–32% ниже в группе лечения по сравнению с плацебо в разные годы наблюдения, снизился объем получаемой медикаментозной терапии по поводу ринита и астмы. Количество дней, когда пациент ощущал серьезные симптомы в группе лечения было 49–63% меньше, чем без лечения в разные сезоны наблюдения. Повышение специфических IgG4 к тимофеевке сохранялось к 5 году терапии и было выше, чем в группе пациентов, получавших плацебо [18].

В детской практике исследование GAP (n=712) показало высокую безопасность препарата, сходную с таковой у взрослых. Побочные эффекты связанные с лечением встречались примерно у 15% пациентов, но были локальными и не тяжелыми. Эффективность терапии у детей начиная с 5 лет в отношении симптомов аллергического ринита расценивалась как высокая – за 5 лет исследования средняя оценка симптомов была ниже по сравнению с плацебо на 22%, использования медикаментов на 27%, но главное – GAP показал влияние АИТ терапии пылью тимофеевки на развитие и течение аллергической астмы. Отмечалось достоверное снижение симптомов уже имеющейся астмы, объема получаемой терапии и улучшение параметров форсированного выдоха (ОФВ1). Не была достигнута цель, заключавшаяся в доказательстве того, что АИТ профилактирует время возникновения астмы. Вероятно, это могло быть связано с тем, что астма и гиперреактивность бронхов являются генетически детерминированным многофакторным заболеванием. Авторы выбрали в качестве конечной точки исследования количество дней до первых симптомов астмы у детей, но группа пациентов включала детей разного возраста с различным стажем болезни, очевидно, что к моменту появления симптомов астмы для начала болезнь-модифицирующего эффекта терапии у части пациентов длительность лечения аллергеном была недостаточная. В отношении симптомов эффективность лечения ринита и астмы в исследовании GAP была достоверной. К 5 году терапии снижение относительного риска симптомов и использования медикаментов варьировалось от 36,2% до 50,7% для разных показателей [19]. Исследование GAP позволило доказать превентивную роль АИТ в отношении обострений сезонной астмы, индуцированной пылью злаков, на протяжении как минимум 2 лет после активного лечения.

Мономерный аллергоид злаков 1000 AU, «Лайс Грасс»

Эффективность «Лайс Грасс» определялась в нескольких небольших группах исследований до 30 человек в каждом, позже результаты были обобщены в метаанализе Mosges R. (2010). Общее число участников составило 266. К

сожалению, данных о возрастной структуре в метаанализе не представлено. Среднее изменение шкалы симптомов и потребности в медикаментах сравнивалось с плацебо и составило для клинических проявлений – 34%, снижение объема терапии – 49%. Серьезных побочных реакций не зарегистрировано, все нежелательные явления носили локальный характер [20].

Таблетки аллергена амброзии 12 SQ, Рагвизакс

Аллергическим ринитом с сенсibilизацией к амброзии страдают сотни тысяч пациентов, проживающих в южных регионах нашей страны. Амброзия относится к сорным травам, пылит в конце лета с образованием высоких концентраций пыльцевых зерен в воздухе. Появление пока единственного сублингвального стандартизированного препарата лечебного аллергена амброзии позволяет успешно лечить пациентов с аллергическим ринитом и астмой, начиная с 5 лет в амбулаторных условиях. Ранее для этой категории больных были доступны только подкожные аллергены/аллергоиды, производимые компанией «Микроген».

Исследования эффективности аллергена амброзии 12 SQ (Рагвизакс) были проведены на европейской и американской популяции вследствие высокой распространенности этого растения в США. После терапии в течение 52 недель у пациентов с АР и БА (n = 784), начиная с первого сезона терапии, общая оценка симптомов в пиковое цветение снизилась на 24%, усредненное снижение оценки за весь сезон составило 27% по сравнению с плацебо. В исследовании не зафиксировано серьезных побочных реакций, нежелательные явления носили местный характер и были легкими и средней тяжести. В более позднем аналитическом обзоре Nolte et al. эффективность таблетированного аллергена в дозировке 12 SQ была подтверждена и составляла 27% и 26% в пиковую концентрацию пыльцы и в среднем по сезону, соответственно. Иммунологическая эффективность проявлялась в нарастании специфического IgE и блокирующих IgG4 к концу сезона цветения [21]. Интересно, что в исследованиях был показан четкий дозозависимый эффект между концентрациями 1,5, 6 и 12 SQ в отношении эффективности и нарастания побочных эффектов: максимальная концентрация была выбрана из-за более высокой эффективности. Разнообразные побочные эффекты отмечали 45,6% пациентов из группы лечения и 20,5% из группы плацебо. Чаще всего встречались: раздражение глотки (16,6%), зуд во рту, зуд в ушах, парестезии полости рта – примерно по 10–11%. В 5 проведенных КИ эпинефрин использовался 8 раз: 7 в группе амброзии и 1 раз в группе плацебо, причем только 4 были связаны с приемом препарата. Из 4 использований адреналина не было ни одной анафилактической реакции: 1 раз адреналин применили при несерьезной системной реакции и 3 раза при локальном отеке рта и глотки [22].

В детской практике в рамках 3 фазы КИ препарат исследовался на популяции 5–17 лет. Была использована большая выборка пациентов – 1002 чел, отмечающих аллергию на амброзию и имеющих клинические проявления в виде аллергического ринита и/или астмы. Лечение продолжалось 12–20 недель до и весь сезон цветения (≈8 нед). Оценка симптомов TCS (total complex score – общая оценка) в группе лечения в пиковый сезон цветения была ниже на 38,3% (ДИ 95: –46,0% до –29,7%): в группе принимающих аллерген амброзии TCS = 4.39 vs 7.12 в группе плацебо. В среднем за сезон различия также были значимы и составили 32,4% (ДИ 95: 40,7 до 23,3) %. Индексы медикаментозной терапии снижались еще более значительно на внушительные 47,7%.

В группе моносенсибилизированных пациентов к амброзии разница между средним TCS за весь сезон была еще выше и составляла 60,8% (ДИ95: 74,8 до 45,4) %.

Безопасность препарата аллергена амброзии была на высоком уровне несмотря на то, что три четверти опрошенных сообщили минимум об одном нежелательном явлении, в основном они были локальными и проявлялись легким зудом во рту, ушах, отечности ротовой полости. Только 5% из нежелательных явлений были расценены как средне – тяжелые. В группе лечения о таких НЯ сообщили 8,4% против 1,6% в группе плацебо. 0,3% пациентов (n=3) сообщили о серьезных реакциях: тяжелый оральный зуд, ларингит и обострение дерматита [23].

Таблетки аллергена амброзии можно сочетать с таблетками пыльцы тимopheевки одного производителя. Их эффективность и сочетаемость проверена в клиническом исследовании, состоящем из 3 этапов: на первом инициирована терапия тимopheевкой 75 000 SQ–Т ежедневно, через 2 недели добавлен аллерген амброзии 12 SQ–А утром, тимopheевка перенесена на вечер, и через еще 2 недели аллергены принимались утром последовательно с разницей в 5 минут. Была доказана хорошая переносимость и эффективность терапии, а также возможность сочетания этих аллергенов [24].

Заключение

Метод АИТ является единственным патогенетически обоснованным методом лечения atopических респираторных заболеваний, связанных с пыльцевой аллергией. Это дает пациенту шанс предотвратить усугубление процесса, расширение спектра сенсибилизации, сократить финансовые затраты на лечение и связанные с этим пропуски рабочих дней, а также дает шанс на достижение стойкой ремиссии. Многообразие препаратов, представленных на рынке, позволяет подобрать оптимальные схемы лечения и методы, которые будут удобны как для врача, так и для пациента.

Литература к разделу

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Airways Group, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Published online August 4, 2010. doi:10.1002/14651858.CD001186.pub2
2. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2020;9:CD011293. doi:10.1002/14651858.CD011293.pub3
3. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane ENT Group, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Published online December 8, 2010. doi:10.1002/14651858.CD002893.pub2
4. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97(2):141-148. doi:10.1016/S1081-1206(10)60004-X
5. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. Cochrane Eyes and Vision Group, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Published online July 6, 2011. doi:10.1002/14651858.CD007685.pub2
6. Гайдук ИМ, Макарова ИВ, Трусова ОВ, Брейкин ДВ, Сухорукова ВГ, Аракелян РН, Коростовцев ДС. Аллерген-специфическая иммунотерапия пыльцевыми аллергоидами у детей. Российский аллергологический журнал. 2009(1):45-50
7. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. Allergen Immunotherapy in Children User's Guide. Pediatric Allergy and Immunology. 2020;31(S25):1-101. doi:https://doi.org/10.1111/pai.13189
8. Worm M., Rak S., De Blay F. et al. Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: result of a double-blind, placebo-controlled study. Clinical and Translational Allergy. 2014, v. 4, p. 1-11.
9. Biedermann T, Kuna P, Panzner P, et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(3):1058-1066.e6. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.1001
10. Ohashi-Doi K, Kito H, Du W, et al. Bioavailability of House Dust Mite Allergens in Sublingual Allergy Tablets Is Highly Dependent on the Formulation. Int Arch Allergy Immunol. 2017;174(1):26-34. doi:10.1159/000479693
11. Lund K, Kito H, Skydtsgaard MB, Nakazawa H, Ohashi-Doi K, Lawton S. The Importance of Tablet Formulation on Allergen Release Kinetics and Efficiency: Comparison of Freeze-dried and Compressed Grass Pollen Sublingual Allergy Immunotherapy Tablet Formulations. Clin Ther. 2019;41(4):742-753. doi:10.1016/j.clinthera.2019.02.008

12. Didier A., Malling H.J., Worm M. et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, v. 120, p. 1338–1345
13. Devillier P, Chassany O, Vicaut E, et al. The minimally important difference in the Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score in grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2014;69(12):1689–1695. doi:10.1111/all.12518
14. Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2009;123(1):160–166.e3. doi:10.1016/j.jaci.2008.10.009
15. Didier A., Worm M., Horak F. et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, v. 128, p. 559–566.
16. Johansen N, Weber RW, Ipsen H, Barber D, Broge L, Hejl C. Extensive IgE cross-reactivity towards the Pooideae grasses substantiated for a large number of grass-pollen-sensitized subjects. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150(4):325–334. doi:10.1159/000226233
17. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(2):434–440. doi:10.1016/j.jaci.2006.05.003
18. Reich K, Gessner C, Kroker A, et al. Immunologic Effects and Tolerability Profile of In-Season Initiation of a Standardized-Quality Grass Allergy Immunotherapy Tablet: A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Adults with Grass Pollen-Induced Rhinoconjunctivitis. *Clinical Therapeutics.* 2011;33(7):828–840. doi:10.1016/j.clinthera.2011.06.006
19. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):529–538.e13. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.014
20. 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 [published correction appears in *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2010 Dec;19(4):35]. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2010;19(3):3–10.
21. Nolte H, Maloney J. The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases. Published online 2018. doi:10.1016/j.alit.2018.03.008
22. Nelson HS. Ragweed allergy immunotherapy tablet MK-3641 (Ragwitek®) for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2018;14(12):1003–1011. doi:10.1080/1744666X.2018.1538788

23. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Ellis AK, Kleine-Tebbe J, Lu S. Efficacy and Safety of Ragweed SLIT-Tablet in Children with Allergic Rhinoconjunctivitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(7):2322-2331.e5. doi:10.1016/j.jaip.2020.03.041

24. Maloney J, Berman G, Gagnon R, et al. Sequential Treatment Initiation with Timothy Grass and Ragweed Sublingual Immunotherapy Tablets Followed by Simultaneous Treatment Is Well Tolerated. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(2):301-9. e2. doi:10.1016/j.jaip.2015.11.004]

9. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ АИТ

Ключевые шаги при проведении аллерген иммунотерапии

- 1. Ревизия диагноза и определения показаний для АИТ.**
- 2. Определение релевантного аллергена путем выполнения аллергологического обследования (постановка кожных проб или определение специфического IgE) с дальнейшим уточнением диагноза у полисенсibilизированных пациентов с помощью оценки уровней мажорных аллергенов.**
- 3. Определение абсолютных и относительных противопоказаний к АИТ.**
- 4. Выбор метода введения и препарата лечебных аллергенов.**
- 5. Начало АИТ в период ремиссии аллергических заболеваний.**
- 6. Достижение максимального взаимопонимания с родителями, обучение технике приема аллергена, самопомощи при развитии нежелательных реакций, составление индивидуального плана действий при этих ситуациях**
- 7. Контроль эффективности терапии.**

Подготовка пациента к проведению АИТ

Перед началом АИТ следует выполнить ряд условий, без которых иммунотерапия может быть неэффективной. Мы решили представить информацию в виде последовательности действий, позволяющих начать иммунотерапию и добиться положительного результата. В реальной практике из-за меняющихся условий у каждого пациента строгая последовательность шагов невозможна. Опытный аллерголог сразу комплексно работает с пациентом, учитывая множество факторов, и какие-то действия происходят одновременно или не в том порядке, которые приведены. Мы просим отнестись к нижеприведенной

последовательности как своеобразному чек-листу, корректируя свои действия в соответствии с клинической ситуацией.

Определение показаний для иммунотерапии. АИТ показана и высоко эффективна при аллергическом рините, atopическом конъюнктивите, бронхиальной аллергической астме. Заболевания должны быть причинно связаны с аллергеном, иметь клинические проявления после экспозиции аллергена. При atopическом дерматите АИТ эффективна в случае сенсибилизации к аэроаллергенам при совпадении обострений с цветением или контактом (см. соответствующие разделы в документе). АИТ в настоящее время в рутинной практике не проводится пищевыми аллергенами, схемы десенсибилизации не разработаны. Рекомендуемый возраст начала АИТ – это 5 лет. В основном препараты для подкожного и сублингвального применения, зарегистрированные в РФ, могут назначаться с этого возраста. На момент написания этого документа только препарат для терапии аллергии, вызванной клещами домашней пыли, «Акаризакс» рекомендован с 5 лет. Для детей с ринитом и астмой, вызванной КДП, доступны лечебные аллергены в виде капель («Сталораль») и подкожная иммунотерапия лечебными аллергенами «Микроген».

Ревизия и пересмотр диагноза с определением степени тяжести. Перед началом иммунотерапии необходимо провести ревизию диагноза и удостовериться, что жалобы и симптомы, которые беспокоят пациента связаны с сенсибилизацией. Существует много коморбидных состояний, когда симптомы могут пересекаться. Клинические проявления неиммунного заболевания могут быть приняты за проявление аллергии при обнаружении в анализах отклонений, соответствующих фоновой сенсибилизации. Наиболее часто следует обращать внимание на следующие пары: аллергический ринит + вазомоторный ринит, астма + гастроэзофагальный рефлюкс, аллергический ринит + эозинофильный ринит, atopический дерматит с ксерозом.

Определение сенсибилизации. Необходимо провести аллергодиагностику для определения причинно-значимого аллергена и фоновых сенсибилизаций.

АИТ проводится в случае положительных кожных проб или при выявлении повышенного уровня специфического IgE. Пороговых значений, четко определенных гайдлайнами, нет. Считается, что сенсибилизация должна соответствовать как минимум умеренному классу. Однако, в случае ко-сенсибилизации или сенсибилизации к паналлергенам, минорным белкам в составе пыльцы растений, врачи на практике могут столкнуться с поливалентной аллергией. В этих случаях необходимо определение мажорных компонентов пыльцы растений для выбора главного аллергена. Для клещей домашней пыли определение мажорных аллергенов не рекомендуется и сложно доступно.

Определение ко-сенсибилизации необходимо для оценки риска АИТ и оптимального времени ее начала. При проведении АИТ, например, пыльцой

злаковых трав, терапия должна быть начата за 2-4 мес до цветения, но не в период обострения другого аллергического заболевания. Сенсибилизация к минорным аллергенам повышает частоту побочных реакций при ПКИТ. Гиперчувствительность к LTP-белкам влияет на частоту системных реакций при проведении АСИТ пылью сорных трав. (Более подробная информация изложена в разделе «Безопасность при АИТ» и «АИТ пыльцевыми аллергенами»). Мы рекомендуем перед началом иммунотерапии проводить аллергологическое обследование пациента для уточнения диагноза и не ограничиваться одним – двумя аллергенами. Информированность врача о состоянии пациента, о наличии сенсибилизации и фоновых заболеваний позволяет оптимально подобрать режим и способ введения аллергена и добиться хороших результатов.

Противопоказания к АИТ. Перед началом лечения необходимо удостовериться в отсутствии противопоказаний к аллерген-иммунотерапии. При наличии неустраняемых препятствий (абсолютных противопоказаний) АИТ невозможна, если патологическое состояние является временным – необходимо принять меры, добиться ремиссии заболевания и начать иммунотерапию после устранения относительного противопоказания и определения соотношения риск – польза для пациента. Перечень противопоказаний представлен в инструкции к препарату. Наиболее типичный список включает в себя:

- Аутоиммунные заболевания в активной стадии, иммунокомплексные заболевания, первичные иммунодефициты.
- Злокачественные новообразования в активной стадии
- Тяжёлые психические расстройства
- Лечение бета-блокаторами, включая топические формы (местную терапию в офтальмологии)
- Невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения
- Тяжелая форма бронхиальной астмы до достижения контроля или при ОФВ1 < 70% у взрослых и 80% у детей. (обсуждается ниже),
- Сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина (эпинефрина)
- Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- Для СЛИТ дополнительно: воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта с тяжёлыми поражениями, такими как красный плоский лишай с изъязвлениями или тяжёлый микоз слизистой оболочки полости рта.

Часть этих противопоказаний являются относительными, например, трудная БА после назначения адекватной терапии становится контролируемой и АИТ в этой ситуации уже возможна. При развитии анафилаксии во время проведения ПКИТ, пациент может быть переведён на сублингвальную терапию с высоким профилем безопасности. Обострение хронических заболеваний является

временным препятствием для начала АИТ. Наличие хронических инфекционных болезней – ВИЧ, туберкулез, гепатит является относительным противопоказанием и требует индивидуального подхода [1].

Выбор аллергена для терапии. Для успешного проведения иммунотерапии необходимо наличие на рынке препаратов лечебных аллергенов. В настоящее время представлены в различных клинических формах: аллергены клещей домашней пыли рода *Dermatophagoides*, пыльца березы, тимофеевки и злаковых трав, полыни, амброзии, смеси сорных трав. Аллергены животных и плесневых грибов не имеют официальной регистрации в России.

Препараты могут выпускаться для подкожного и сублингвального применения. (см. главу «ОБЗОР И КЛАССИФИКАЦИЯ СУЩЕСТВУЮЩИХ ТИПОВ ЛЕЧЕБНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ»). В детском возрасте использование сублингвальных форм способствует большей приверженности к терапии, возникновению доверия между ребенком и врачом. Дополнительно уменьшается потребность в инъекциях, необходимости посещений врача, уменьшается риск заражения вирусными заболеваниями при визите в клинику.

Достижение ремиссии аллергических заболеваний. Ремиссия может быть спонтанной (например, в зимний период при пыльцевой аллергии) или достигнутой на фоне базисной терапии. АИТ может быть начата у пациента, получающего базисную терапию любыми группами препаратов (антигистаминные, интраназальные и ингаляционные ГКС, антилейкотриеновые, комбинированные препараты). При БА течение заболевания должно быть контролируемым на протяжении минимум 1 месяца перед стартом АИТ (это минимальный срок для оценки контроля астмы). Согласно международным стандартам, к началу АИТ пациент с астмой также должен иметь приемлемые показатели функции лёгких, в частности, ОФВ₁ должен составлять не менее 70% от должного. Кроме того, признаками неконтролируемого течения заболевания является вариабельность воздушного потока $\Delta\text{ОФВ}_1 > 12\%$ или 200 мл после физической нагрузки и/или ингаляции бронхолитика. Низкий ОФВ₁ является не только показателем некомпенсированного течения астмы, но и индикатором риска возможных системных реакций на проведение иммунотерапии аллергенами [2]. Минимальный допустимый уровень 70% нуждается в критическом пересмотре: у ребёнка с бронхиальной астмой полученный ОФВ₁ в 70% от должного может давать прирост в пробе с бронходилататором в 30% и соответствовать не только не полностью контролируемому течению астмы, но и разгару обострения. В российской педиатрической практике при наблюдении пациентов с БА рекомендуемая нижняя граница ОФВ₁ составляет 80% от должного [3]. В европейском руководстве по проведению АИТ у детей 2020 г. приводится аналогичный допустимый уровень ОФВ₁ для начала АИТ у детей: в 80% от должного [4]. Этот уровень также может быть не совсем оптимальным для конкретного пациента педиатрического

возраста, многие современные дети имеют показатели ОФВ1 гораздо выше референсных значений, которые были получены в середине прошлого века на европейской популяции. Оптимально контролировать функцию внешнего дыхания и начинать АИТ при показателях, соответствующих наилучшим индивидуальным показателям для пациента и при отсутствии (минимальной) вариабельности показателей проходимости бронхов.

В случае частично контролируемого и неконтролируемого течения БА или при снижении уровня контроля после начала иммунотерапии необходимо назначить базисную терапию (предпочтительно регулярный прием ИГКС) на время, необходимое для достижения контроля. При аллергическом персистирующем рините терапия назначается исходя из степени тяжести последнего. Прием антигистаминных препаратов и блокаторов антилейкотриеновых рецепторов, топических ГКС не влияет на формирование толерантности при АИТ. Из биологических препаратов наибольшая доказательная база у омализумаба, использование которого не снижало эффективность АИТ [5].

Ремиссия хронических заболеваний. Провести плановую санацию возможных очагов инфекции (по показаниям посещение ЛОР, стоматолога) на этапе подготовки к курсу АИТ.

При проведении СЛИТ в каждом конкретном случае необходимо определиться с целесообразностью и возможностью проведения иммунотерапии на фоне ортодонтических вмешательств. Имплантация зубов в педиатрической практике встречается нечасто, но широко используются разнообразные брекет-системы для коррекции прикуса. При проведении СЛИТ необходимо проводить осмотр полости рта на каждом приеме и обучить родителей осматривать регулярно ротовую полости для выявления глубоких царапин, язв и эрозий. При возникновении дефектов слизистой оболочки проведение сублингвальной иммунотерапии следует временно отложить до заживления ран, возобновление курса терапии проводится в соответствии с инструкцией к препарату. Попадание аллергена на поврежденную слизистую обычно вызывает сильную аллергическую реакцию и замедляет заживление дефекта. Аналогичная тактика используется и при других заболеваниях полости рта, сопровождающихся ранками на слизистой оболочке.

Провести предварительную образовательную работу с семьей пациента. До начала лечения необходимо раскрыть для пациента и его родителей принцип действия АИТ, цели лечения (в особенности, долгосрочные точки эффективности), отличия от фармакотерапии аллергических заболеваний, особенности режима лечения (инъекционный или сублингвальный), предстоящие затраты труда, времени, средств на лечение, предполагаемую продолжительность лечения, меру ответственности семьи за выполнение схемы терапии (в зависимости от протокола АИТ), меры предосторожности, возможные нежелательные явления. Информация

может подаваться как в устной форме, так и в виде брошюр. Предпочтительно сочетание разных методов образовательной работы для достижения наилучшего взаимодействия с семьёй пациента. Необходимо настроить семью пациента на сотрудничество с врачом, желательно обеспечить эффективную коммуникацию между лечебным учреждением и пациентом. Можно создать возможность получения уточняющей информации по поводу АИТ при развитии нежелательных явлений по телефону, на сайте клиники, путём создания памяток и письменных планов действий в случае развития нежелательных явлений. На первом приёме необходимо подписать информированные согласия, затем провести обучение технике приема лекарственных аллергенов, обеспечить пациента письменным планом самопомощи при развитии нежелательных побочных реакции.

Изменение ритма жизни. АИТ требует нескольких визитов в клинику в случае сублингвального введения и регулярных посещений при проведении ПКИТ, что необходимо учитывать при планировании графика визитов. Диетические рекомендации должны быть мягкими, диета полноценной, соответствующей возрасту. В случае активной пищевой аллергии и анафилаксии в анамнезе, необходимо обеспечить (по показаниям) элиминацию аллергена, который способен вызвать тяжёлые реакции. Большинство пациентов, получающих АИТ по поводу аллергии к клещам пыли и пыльце, в подобных рекомендациях не нуждаются. С учётом сезонных особенностей аллергенов, значимых для пациента, АИТ предпочтительно начинать в тот период времени, когда аллергенная стимуляция минимальна. При проведении АИТ в сезон цветения желательно выполнение рекомендаций по поддержанию гипоаллергенного быта и минимизации контакта с пыльцой, соблюдение индивидуальной диеты с учетом перекрестной чувствительности и индивидуальной переносимости. Недопустимы шаблонные запреты «всего красного и желтого», перекрестно-реагирующих с PR-10 фруктов в случае, если ребёнок их переносит нормально. Имеет смысл мягкое ограничение провоцирующих симптомы продуктов в первые дни набора дозы и установления чувствительности к аллергену с последующим расширением в период поддерживающей терапии.

Пациентам, получающим АИТ с пыльцевыми аллергенами подкожным методом, может требоваться ограничение продуктов, провоцирующих оральный синдром, орехов, мёда, фитопрепаратов, особенно в фазе набора дозы в дни введения препарата. При сублингвальном режиме АИТ разумно не употреблять продукты питания, обладающие раздражающим действием и травмирующие слизистые оболочки полости рта (чипсы, сухарики).

Согласовать будущий курс АИТ с графиком вакцинаций против инфекционных заболеваний. Нужно рекомендовать пациенту провести до начала курса АИТ приближающиеся прививки, согласно Календарю вакцинации. Это особенно важно при проведении АИТ с пыльцевыми аллергенами во время предсезонных,

предсезонно-сезонных курсов. Готовясь к началу таких курсов, нужно понимать, что на этапе набора дозы АИТ вакцинация будет невозможна, а через короткий промежуток времени по достижении поддерживающей дозы наступит сезон цветения растений, в который вакцинация против инфекционных заболеваний у больных поллинозом также нежелательна. Целесообразно в этих случаях планировать и проводить вакцинации осенью, до начала курса АИТ. При круглогодичных схемах АИТ для вакцинации против инфекционных заболеваний делают перерывы (см. ниже).

Необходимость проведения вакцинации во время АСИТ определяет лечащий врач, исходя из соображений целесообразности, риска и пользы. В случае экстренной вакцинации и вакцинации по эпидемическим показаниям необходимо руководствоваться инструкцией к препарату (см. Таблицу ниже). В случае недоступности информации, касающейся вакцины/лечебного аллергена, необходимо руководствоваться клиническими рекомендациями экспертов [6, 7].

Плановую вакцинацию рекомендуют проводить за 1 месяц до начала АСИТ или, при наличии возможности, перенести сроки вакцинации на период после окончания АСИТ.

Вакцинация не проводится на этапе наращивания дозы. При долгосрочном проведении АСИТ (круглогодичные схемы) в режиме «без остановки» в течение 3 и более лет, на 2 этапе поддерживающей терапии возможно проведение вакцинации при соблюдении следующих условий:

1. Не следует проводить инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день.
2. Вакцинация проводится не ранее чем через 7-10 дней после инъекции аллергена.
3. Следующая инъекция аллергена вводится не ранее, чем через 3 недели после вакцинации (при отсутствии побочных реакций на введение вакцины).
4. При сублингвальной АСИТ на этапе поддерживающей терапии для проведения вакцинации требуется временное прерывание в приеме аллергенного препарата: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день вакцинации и в течение 10-14 дней после вакцинации [8].

Этапы иммунотерапии

Первое введение аллерговакцины

Первое введение пациенту аллерговакцины, вне зависимости от пути введения и лекарственной формы, проводится в кабинете врача аллерголога-иммунолога. Перед первым введением в документации пациента фиксируется

допуск пациента к началу лечения: отсутствие противопоказаний, данные осмотра, отсутствие данных за интеркуррентное инфекционное заболевание.

При СЛИТ, дополнительно, необходимо привести данные об осмотре слизистой оболочки полости рта, отсутствия воспалительных явлений, повреждений (в педиатрической практике часто выявляются механические повреждения слизистой от случайного прикусывания, или от ортодонтических аппаратов, свежие ранки от выпавшего зуба, зоны раздражения слизистой от агрессивной пищи и напитков, явления стоматита).

После первого введения аллерговакцины наблюдают за состоянием пациента не менее 30, а лучше 60 минут.

Проведение АИТ терапии подкожным методом на дому запрещено как в фазе набора дозы, так и при проведении поддерживающей терапии!

Первое введение аллергена сублингвальным методом пациенту на дому недопустимо! Это также относится к повторным курсам, проводимым по предсезонно-сезонному протоколу и к круглогодичным курсам, возобновляемым после длительного перерыва.

График наблюдения. Контроль приверженности пациента

Пациенты, получающие инъекционную АИТ, подчиняются графику инъекций, указанному в инструкции к препарату. Для пациентов, получающих СЛИТ, необходимо разработать график наблюдения. На основании обширного международного опыта установлено, что часть пациентов, получающих сублингвальные препараты самостоятельно амбулаторно, прерывает это лечение досрочно. Доля пациентов, прекративших лечение на различных сроках в некоторых клиниках, достигает 70% (!!). Встречаются объективные причины остановки лечения (например, смена места жительства, появление другой значимой медицинской проблемы, не связанной с аллергией и др.). Многие случаи досрочного прекращения лечения можно устранить, либо они вообще не требуют прекращения лечения. Так, критическим периодом в лечении СЛИТ является первый месяц терапии. В это время пациенты, как правило, отмечают появление локальных нежелательных реакций на АИТ, и, в отсутствие возможности связаться с лечащим врачом, многие родители бросают лечение по причине «непереносимых побочных реакций». Курация пациента, начавшего курс СЛИТ, таким образом, должна включать:

- контрольный визит на первом месяце терапии, в первую очередь, для оценки переносимости лечения;
- доступность врача или компетентной медсестры для пациента, например, по телефонной связи, для быстрого решения возникающих вопросов;
- предварительную, до начала лечения, разъяснительную работу о ходе лечения. Необходимо подчеркнуть, что локальные нежелательные явления

развиваются часто, что их появление служит индикатором того, что аллерген для лечения выбран правильно, что они легко преодолимы в подавляющем большинстве случаев. Пациент также должен быть проинформирован о необходимости соблюдать индивидуальные диетические ограничения по показаниям.

После прохождения первого месяца терапии, основная масса пациентов, прекращающих лечение, теряется в связи с потерей мотивации на терапию. Наиболее уязвимы в плане приверженности круглогодичные протоколы СЛИТ. По данным исследований и реальной клинической практики, фактором риска является отсутствие чёткого плана наблюдения и редкие осмотры (в зарубежной практике, нередко, считается, что достаточно осматривать пациента, получающего СЛИТ, 1 раз в год).

Курация пациента, получающего СЛИТ, в особенности, по круглогодичному протоколу, должна включать:

- постоянную доступность связи с лечащим врачом, например, по телефону, для решения возникающих вопросов;
- контрольные визиты для оценки хода лечения, комплаентности, переносимости лечения, обсуждения графика вакцинаций и др. – каждые 3-6 месяцев.

При условии доступности связи с лечащим врачом, летний визит может быть пропущен, в этом случае остается – 2-3 визита в год;

- визиты вне плана могут проводиться при развитии интеркуррентных заболеваний, обострений основного заболевания, по мере необходимости в случае возникновения вопросов у пациента;
- регулярная оценка эффективности лечения проводится при АИТ с КДП 1 раз в год, при АИТ с пыльцевыми аллергенами – после сезона цветения причинных растений;

- на регулярных визитах принимают также решения: о возможности снижения объема фармакотерапии основного заболевания (в связи с формированием стойкого эффекта АИТ), а также, в своё время, о наступлении момента для прекращения АИТ [4, 7, 9, 10].

Для оценки комплаентности пациента, можно использовать различные приёмы:

- контроль принятых доз в таблице на бумаге («дневник приема и наблюдения»), составленной в свободной форме;
- оценка комплайнса по количеству истраченных доз / упаковок аллерговакцины, в сопоставлении с ожидаемым. Например, на очередном визите отмечаем, что пациент получал СЛИТ в течение 60 дней; перерывов в лечении, связанных с интеркуррентным заболеванием, не было; истратил 47 таблеток. Комплайнс составил $47 / 60 * 100\% = 78\%$. Удовлетворительным считается

комплаинс 80% и выше. Для применения расчёта пациент может предъявлять используемые и истраченные упаковки аллерговакцины.

Мониторинг нежелательных явлений и их купирование

Нежелательные явления при проведении иммунотерапии делятся в соответствии с тяжестью и рисками для пациента. Они могут проявляться:

1. Реакциями по немедленному типу – от легких локальных до системных – анафилаксии на введение препарата.
2. Обострением текущего аллергического заболевания.
3. Замедленными реакциями (редко).

В клинических исследованиях принято деление по тяжести нежелательных явлений относительно состояния пациента и влияния на его органные функции. Этот перечень применяется и для специфической иммунотерапии. Следует отметить, что в КИ любые заболевания, возникшие в период проведения активного наблюдения расцениваются как связанные с терапией. В реальной практике необходимо дифференцировать возможные осложнения от применения аллергена от воздействия других причин, например, вирусной инфекции при рините или бронхиальной астме.

К тяжелым неспецифическим нежелательным явлениям (НЯ), требующим прекращения терапии или серьезной коррекции дозы, смены препарата или способа введения являются:

1. Угрожающие жизни реакции, которые могут привести к летальному исходу во время события. Оценивается именно степень тяжести во время реакции, т.к., например, ангиоотек или приступ БА могут быть легкими и не жизнеугрожающими.
2. НЯ, повлекшие за собой госпитализацию или увеличение сроков текущей госпитализации.
3. НЯ, вызвавшие инвалидность или стойкое нарушение функции органа.
4. НЯ с отрицательным влиянием на плод и течение беременности.

Для АИТ специфическими тяжелыми НЯ являются:

1. Системная реакция в виде анафилаксии после использования аллергена.
2. Реакции, требующие использования адреналина.
3. Тяжелые отеки глотки и ротовой полости.
4. Аллергический эозинофильный эзофагит.
5. Тяжелое обострение бронхиальной астмы.

Дополнительно, к тяжелым реакциям, препятствием для проведения АИТ могут быть симптомы средней тяжести, существенно изменяющие социальную активность и качество жизни пациента и имеющие четкое время начала, связанные с применением аллергена, влияющие на здоровье пациента и обычно требующие медикаментозной терапии.

Легкими симптомами считают транзиторные реакции, проходящие самостоятельно и не оказывающие влияние на повседневный образ жизни.

Лечение нежелательных аллергических реакций проводится по общим принципам, соответственно нозологической форме. Локальные аллергические реакции могут быть купированы самостоятельно или приёмом антигистаминных препаратов через рот. При назначении АГ необходимо учитывать скорость достижения клинического эффекта. При пероральном приеме антигистамины быстро всасываются и в случае использования активных метаболитов определяются в плазме крови через 30 минут, максимальная концентрация достигается в течение 1–3 часов в зависимости от молекулы. Препараты с быстрым растворением или растворы имеют некоторые преимущества, т.к. не тратится время на диссоциацию таблетки в желудке.

Ангиоотеки, не угрожающие жизни, могут быть купированы использованием системных стероидов однократно.

Бронхиальная астма купируется комбинацией бронходилататора и кортикостероида ингаляционно при условии, что она не развивается в составе анафилаксии. При возникновении последней – вводится адреналин. Если приступ БА легкий или комбинированный препарат формотерол+будесонид недоступен по возрасту, может быть использована свободная комбинация ингаляторов бронхолитик (сальбутамол, фенотерол) + ингаляционный стероид.

При анафилаксии, характеризующейся снижением давления, болями в голове, животе, нарушением дыхания, применяют адреналин. Если используется аутоинжектор, то для детей весом до 30 кг фиксированно вводится 0,15 мл, более 30 кг – 0,3 мл. Эти же дозы используются при введении раствора для инъекций в/м или подкожно обычным шприцем. Согласно инструкции эпинефрин рассчитывается в детском возрасте 0,01 мг/кг до 0,3 мг (0,3 мл) максимально. Дозу можно повторять при недостаточном эффекте каждые 5–15 минут до достижения эффекта или приезда скорой помощи.

Для эпинефрина предпочтителен в/м путь введения. При нарушении микроциркуляции подкожное всасывание может быть нарушено, внутривенная инъекция требует венозного доступа, который обычно затруднен. Пункция вены занимает время, в условиях низкого системного артериального давления и стрессовой ситуации венепункция затягивает оказание помощи. Если венозный доступ доступен, целесообразно начать ведение кристаллоидных растворов для поддержания объема циркулирующей жидкости. Скорость применения адреналина является определяющей, и именно она влияет на выживаемость. В случае анафилаксии в ходе применения подкожных аллергенов пациенты могут быть переведены успешно на сублингвальный прием с минимальными рисками спустя некоторое время после выздоровления пациента.

Тактика при перерывах в лечении

Временное прерывание курса АИТ происходит по разным причинам:

- острое интеркуррентное заболевание;
- обострение основного заболевания; у пациентов с БА – снижение пиковой скорости выдоха до 80% от максимума и ниже («жёлтая зона»);
- организационные причины (отъезды, несвоевременное приобретение очередной упаковки аллерговакцины и проч.).

Для СЛИТ особо выделяют некоторые причины для временного прерывания:

- нарушение целостности слизистой оболочки полости рта (стоматит, афты, травма, выпадение / удаление зуба, стоматологическая, ортодонтическая хирургия); прорезывание зубов не является противопоказанием для продолжения СЛИТ, если не сопровождается кровотечением, выраженным воспалительным процессом;
- острый гастрит, гастроэнтерит.

В классическом понимании АИТ, перерыв в лечении (нарушение протокола АИТ) приводит к пересмотру ведения пациента с необходимостью провести коррекцию (снижение) первой после перерыва дозы аллерговакцины. Общая рекомендация – снижение очередной дозы примерно на 50% по сравнению с предыдущей, более точные указания могут быть найдены в инструкции к конкретному препарату аллергена [4].

Инъекционные препараты

При инъекционной АИТ, коррекция дозы проводится при первой явке пациента после допущенного перерыва.

Лечебные аллергены производства «Микроген». При АИТ отечественными водно-солевыми аллергенами, в случае прерывания курса по любой причине, при возобновлении АИТ, следует уменьшить очередную дозу, то есть, «отступить» по схеме АИТ на 2-4 дозы назад. При длительном прерывании курса (более 14 дней) необходимо «отступить» на 1 разведение назад.

При проведении АИТ стандартизованными аллерговакцинами, следует ориентироваться на инструкции о возобновлении лечения после перерыва, данные производителем. Разбор особенностей использования лечебных аллергенов индивидуально представлен в инструкции и дан в последней главе документа.

Таблица. Рекомендуемая схема применения депонированных препаратов после перерыва в лечении⁶

Этап	Продолжительность перерыва	Дозировка
Начальный этап лечения	До 2 недель	Повторно введите препарат в той же дозировке и в том же объеме, на котором было прервано лечение. Далее продолжайте лечение согласно схеме.
	От 2 недель до 1 месяца	Введите минимальный объем (0,1 мл) препарата той дозировки, на которой было прервано лечение. Далее продолжайте лечение согласно схеме.
	Более 1 месяца	Введите минимальный объем (0,1 мл) препарата в дозировке в 10 раз меньше (если возможно*), чем дозировка препарата, используемая до перерыва в лечении. Дальше продолжайте лечение согласно схеме.
Поддерживающая терапия	Менее 6 недель	Без изменений.
	От 6 недель до 6 месяцев	Перейдите на начальный этап лечения, начиная с препарата в дозировке 1 ИР/мл в объеме 0,1 мл, и продолжайте начальный этап лечения согласно схеме до достижения поддерживающей дозировки.

* Пациентам, для лечения которых используют минимальную дозировку препарата, необходимо перейти на начальный этап лечения препаратом этой дозировки.

При проведении СЛИТ на руках у родителей пациента должна быть Памятка по АИТ, в которой, в том числе, перечислены ситуации, когда необходимо самостоятельно прервать курс АИТ и связаться с лечащим врачом. При СЛИТ таблетированными вакцинами снижение дозы не проводится. Необходимо подчеркнуть, что большинство вопросов прерывания / возобновления СЛИТ решается по телефонной связи, а необходимость внепланового посещения аллерголога, для возобновления лечения после перерыва, возникает не столь часто. В таблице представлены сведения для определения тактики возобновления лечения после перерыва согласно инструкции. При плохой переносимости

⁶ Инструкция Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» (Fostal «Allergen tree pollen») ЛСР-007904/08

препарата и НЯ пациента на этапе набора дозы целесообразно рассмотреть вопрос о приёме пропущенной дозы в кабинете врача.

Длительность перерыва АИТ в соответствии с официальными инструкциями

Аллерговакцина	Длительность перерыва АИТ, не требующая коррекции	Действия после перерыва
Таблеттированные аллерговакцины		
Оралейр	7 дней	При перерыве в лечении длительностью 7 дней и более известить лечащего врача, продолжать лечение под наблюдением врача
Лайс Дерматофагоидес, Лайс Грасс	2 недели	Проконсультироваться с врачом для корректировки дозирования
Гразакс, Рагвизакс, Акаризакс, Итулазакс	7 дней	Проконсультироваться с лечащим врачом
Аллерговакцины в каплях		
Сталораль берёза, Сталораль аллерген клещей	7 дней	Возобновить АИТ при перерыве в 8 дней и более, начиная с 1 нажатия на дозатор используемого флакона, и провести наращивание дозы по схеме

Вакцинация при проведении АИТ конкретными препаратами

Вакцинация против инфекционных заболеваний у пациентов, получающих АИТ, должна проводиться в сроки, максимально близкие к плановым по Календарю вакцинаций. Вакцинация не проводится на этапе наращивания дозы аллерговакцины (при АИТ водно-солевыми отечественными аллергенами, парентеральными аллергенами Фосталь/Алюсталь). При лечении сублингвальными вакцинами, у которых этап наращивания дозы составляет 3-9 дней, или отсутствует совсем, рекомендуем не проводить плановые вакцинации против инфекционных заболеваний на 1-м месяце лечения СЛИТ.

При проведении АИТ по предсезонному / предсезонно-сезонному протоколу, целесообразно провести вакцинацию в осенний период, как минимум за 1 месяц до начала курса АИТ, при невозможности отложить вакцинацию использовать действующие клинические рекомендации для страны применения аллергена.

При непрерывных курсах АИТ встаёт вопрос о проведении вакцинаций во время курса АИТ. Некоторые аллерговакцины имеют в инструкции недостаточно детализированные рекомендации о сочетании АИТ с вакцинацией.

Аллерген лечебный	Сочетание с вакцинациями, согласно Инструкции
Таблетированные аллерговакцины	
Оралеёр	Клинический опыт одновременной вакцинации и лечения препаратом ОРАЛЕЙР® отсутствует. Вакцинацию можно проводить без перерыва лечения только после консультации с врачом
Лайс Дерматофагоидес	Если пациенту требуется вакцинация против вирусов или бактериальных патогенов, иммунотерапия может быть приостановлена за неделю до вакцинации и возобновляется через две недели после вакцинации
Лайс Грасс	Нет указаний
Гразакс, Рагвизакс	Клинический опыт одновременного проведения вакцинации и лечения препаратом отсутствует. Проведение вакцинации возможно без приостановки терапии после медицинской оценки общего состояния пациента.
Акаризакс	Нет указаний
Аллерговакцины в каплях	
Сталораль берёза, Сталораль аллерген клещей	Без перерыва в лечении вакцинацию допускается проводить только после консультации специалиста

Если инструкция для аллерговакцины содержит недостаточно детализированные рекомендации, целесообразно пользоваться правилами, которые изложены выше и приводятся в действующих клинических рекомендациях [6, 8].

Периодическая оценка эффективности терапии

Проводится клинически путем оценки симптомов и объема получаемой терапии до и после АИТ. Можно оценить степень удовлетворенности пациента лечением и выявить уменьшение активных жалоб и снижение количества получаемых препаратов. Объективные маркеры разрабатываются в настоящее время. Образование нейтрализующих антител, снижение индекса активации тучных клеток, нарастание специфического IgG4 описано в работах многих авторов, но доказательной базы для рекомендаций определять их обязательно нет. Однако, нарастание специфических титров IgG к аллергенам, которым проводится терапия, говорит о вероятном успехе лечения и свидетельствует, как минимум,

о том, что препарат достигает клеток иммунной системы и вызывает адаптивный антителый ответ.

Своевременное принятие решения о прекращении терапии

АИТ прекращают в следующих ситуациях:

- наступление отчетливого клинического эффекта терапии после 3-5 лет её проведения,
 - низкий комплаенс пациента,
 - появление любого противопоказания к проведению АИТ,
 - наличие плохо переносимых, неуправляемых побочных эффектов терапии;
- повторные системные реакции,
- отсутствие значимого эффекта через 1-2 года проведения терапии.

Заключение

Динамическое наблюдение пациента, получающего АИТ включает:

- 1) Подготовку пациента к проведению АИТ.
- 2) Первое введение алерговакцины.
- 3) Построение графика наблюдения. Контроль выполнения рекомендаций, комплаентности пациента.
- 4) Мониторинг нежелательных явлений и их купирование.
- 5) Тактику в случае интеркуррентных заболеваний и в случае допущенных перерывов в лечении.
- 6) Проведение вакцинаций против инфекционных заболеваний у пациента, получающего АИТ.
- 7) Периодическую оценку эффективности терапии.
- 8) Своевременное принятие решения о прекращении терапии.

Литература к разделу

1. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(8):897-909. doi:10.1111/all.12638
2. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(4):797-802. doi:10.1016/0091-6749(89)90017-1
3. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма у детей. 2017. Союз педиатров России, РААКИ. 72 с.

4. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. doi:10.1111/pai.13189
5. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:134-140.
6. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии, Москва 2013 г.;
7. E. Alvarez-Cuesta, J. Bousquet, G. W. Canonica, S. R. Durham, H. -J. Malling, E. Valovirta EEACI, Immunotherapy Task Force ALLERGY (2006): 61 Suppl 82
8. Смолкин ЮС, Максимова АВ. Особенности профилактической вакцинации детей с аллергическими заболеваниями. Учеб.-метод. пособие. Москва. Изд-во Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 2020: 52 с. ISBN 978-5-7151-0559-2
9. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-798. doi:10.1111/all.13317
10. Trusova OV, Kamaev AV, Makarova IV. Patient dropouts from sublingual allergen specific immunotherapy with house dust mites. Solving a problem.. *Russian Journal of Allergy.* 2020 Jul 23;17(2):53-60

10. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АИТ

Ключевые положения:

1. Биологические маркеры – это выявляемые в крови и других биологических жидкостях организма молекулы, клетки, рецепторы, определяющие физиологические или патологические феномены и являющиеся мерой степени выраженности заболевания, его тяжести и/или ответа заболевания на проводимую терапию.

2. Сывороточные IgE-антитела против определенных аллергенных молекул (индивидуальные профили сенсibilизации) могут быть использованы в качестве биомаркеров при назначении АИТ: для диагностики истинной сенсibilизации к источнику аллергена, а также в качестве показателя, предсказывающего эффективность и безопасность лечения.

3. В настоящее время специфические IgG4 не могут рассматриваться в качестве надёжного предиктора клинической эффективности АИТ, однако могут являться важным биомаркером для идентификации пациентов, ответивших на лечение, особенно на этапе поддерживающей терапии.

4. Выявление новых биомаркеров аллергического воспаления в сочетании с совершенствованием диагностики позволит более точно определить механизмы заболеваний и улучшить отбор пациентов для проведения индивидуализированного (персонализированного) лечения.

5. Клиническая оценка эффективности производится на основании оценки изменения симптомов и объема медикаментозной терапии.

6. Общепринятой шкалы оценки, признанной всеми сообществами, нет.

7. В научных целях рекомендовано использовать SMD – среднее стандартизированное отклонение от первоначальных значений, в рутинной практике обычно используется удовлетворенность пациента от терапии (с поправкой на активность пыления и разницу в климате при лечении пыльцевыми аллергенами).

10.1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АЛЛЕРГЕН-ИММУНОТЕРАПИИ

Поскольку АИТ, как и любой другой метод лечения, не является абсолютно эффективным у каждого пациента, огромное значение в современной клинической практике приобретает идентификация в крови пациента конкретных молекул (биологических маркеров), необходимых для прогностического определения клинической эффективности иммунотерапии и последующего контроля его ответа на проводимое лечение. Такие молекулы должны лежать в основе развития контролируемых физиологических или патологических феноменов, являться объективно и количественно определяемой мерой степени выраженности заболевания, его тяжести и/или ответа заболевания на проводимую терапию, а также легко определяться в крови или других биологических жидкостях организма. Кроме того, в качестве биомаркеров могут использоваться оцениваемые с помощью методов визуализации анатомические и структурные параметры, показатели различных функциональных тестов, генетические полиморфизмы, экспрессия РНК, а также клиническое определение тяжести заболевания стандартизированными средствами [1].

Определение биомаркеров дает возможность на практике реализовать принцип персонализированной терапии и может быть использовано как в процессе диагностики заболевания, его стадии, идентификации группы пациентов, у которых лечение может быть эффективным, так и в процессе последующего

наблюдения за больным для контроля динамики клинических симптомов, оценки нежелательных явлений и прогнозирования долгосрочной перспективы.

В течение последних лет достаточно хорошо изучены различные потенциальные биомаркеры, которые могут быть использованы в ходе проведения АИТ. Рабочая группа ЕААСI «Биомаркеры для контроля клинической эффективности аллергенной иммунотерапии» разделила их на 7 категорий: подклассы IgE, подклассы IgG, тест активации базофилов, ингибирующая активность сыворотки в отношении IgE, хемокины и цитокины, некоторые клеточные маркеры и маркеры *in vivo*. Среди них наиболее значимыми являются биомаркеры антительных ответов [2].

Подклассы IgE

В эту категорию в качестве активно изучаемых биомаркеров входят общий IgE, специфические IgE и отношение «специфический IgE/общий IgE». В настоящее время выявление повышенного уровня специфических IgE свидетельствует о специфической аллергической сенсibilизации, при наличии характерных клинических симптомов является стандартом для подтверждения диагноза atopического заболевания и, следовательно, может использоваться в качестве биомаркера при назначении АИТ [3]. Кроме того, современные достижения молекулярной диагностики дают возможность выявлять сенсibilизацию к видоспецифическим и перекрестно-реактивным молекулам, что определяет использование результатов исследования специфических IgE не только в качестве диагностического биомаркера, но и в качестве показателя, предсказывающего эффективность и безопасность лечения.

В результате нескольких исследований, в которых изучался спектр сенсibilизации у детей и взрослых с различными клиническими проявлениями пылевой и бытовой аллергии, была выявлена значительная неоднородность профилей мажорных аллергенов (молекулярных паттернов сенсibilизации) пациентов, имевших однотипную реакцию на аллергенные экстракты [4, 5, 6]. При этом были описаны корреляционные взаимосвязи между определенным профилем молекулярной сенсibilизации и клиническим фенотипом заболевания, а также вероятностью положительного результата провокационных проб и ответом на проводимую АИТ. Так, показано, что наличие сенсibilизации к Der p 1 или Der p 2 может являться предиктором хорошей эффективности СЛИТ аллергеном клеща домашней пыли [7], а сочетание сенсibilизации к Phl p 5 и сенсibilизации к Phl p 12 предсказывает развитие побочных эффектов при проведении АИТ [8].

В большинстве исследований продемонстрировано значительное повышение уровня специфических IgE в течение первых месяцев проведения АИТ (без ухудшения клинической симптоматики) с последующим прогрессивным его снижением после 6 месяцев лечения [9], хотя на уровне отдельного пациента

какой-либо корреляции концентраций IgE и клинического ответа на АИТ выявлено не было.

В то же время, какой-либо значимой взаимосвязи между уровнем **общего IgE** и клиническими проявлениями аллергического заболевания, а также особенностями ответа на АИТ в результатах проведенных исследований не продемонстрировано. Так же противоречивы данные о значимости определения **отношения уровней специфического и общего IgE** («специфический IgE/общий IgE») в качестве предиктора клинического ответа на АИТ. Несмотря на то, что имеются подтверждения корреляционной зависимости между этим коэффициентом и изменениями в выраженности клинических симптомов у пациентов с пылевой и бытовой сенсибилизацией после проведения АИТ, требуется проведение дополнительных исследований для изучения надежности использования отношения «специфический IgE/общий IgE» для прогнозирования клинического эффекта АИТ. Кроме того, невысокая значимость этого отношения в клинической практике определяется также низкой сопоставимостью единиц измерения общего и специфических IgE и недооцененной ролью специфической активности локальных IgE [10].

Подклассы IgG

В данной категории наиболее широко распространено изучение аллерген-специфических IgG, IgG1 и IgG4, а также отношения «специфические IgE/IgG4». Сывороточные IgG-антитела могут выступать в роли блокирующих молекул путем конкуренции с IgE за одни и те же эпитопы, что предотвращает последующую активацию и дегрануляцию тучных клеток и базофилов, а также презентацию аллергена Т-клеткам. Этот механизм играет важнейшую роль в формировании защиты против развития аллергической реакции в ходе АИТ.

При естественном воздействии аллергена продуцируются преимущественно **IgG1-антитела**, которые могут выполнять защитную роль, но их количественная характеристика и период существования в настоящее время окончательно не определены. В то же время, повторное искусственное воздействие аллергена (в частности, при проведении АИТ) индуцирует образование **аллерген-специфических IgG4-антител**, блокирующее действие которых в настоящее время рассматривается в качестве одного из основных механизмов АИТ при респираторной аллергии [11]. Показано, что сывороточные уровни аллерген-специфических IgG4 у пациентов, получающих АИТ, в течение первых месяцев лечения повышаются в несколько раз по сравнению с исходными [12]. Более того, продемонстрирована корреляция между выработкой специфических IgG4-антител и клиническим исходом АИТ, то есть формированием толерантности к причинно-значимым аллергенам, как ингаляционным, так и пищевым [13]. Интересно, что после окончания АИТ уровень специфических IgG4 может снижаться (вплоть до

исходного), несмотря на продолжающееся улучшение клинической симптоматики [14].

Результаты одного из самых масштабных европейских исследований MeDALL, изучавшего влияние пути введения аллергена на продукцию аллерген-специфических антител, подтвердили вариабельность продукции специфических IgE и IgG в зависимости от дозы, пути введения и общей иммуногенности аллергена, а также продемонстрировали преимущественную индукцию IgG при оральном поступлении аллергена [15].

Тем не менее, в настоящее время **специфические IgG4** не могут рассматриваться в качестве надёжного биомаркера – **предиктора клинической эффективности АИТ из-за недостатка информации и необходимости долговременных исследований**. В то же время, продемонстрирована **перспективность** использования данного теста для **выявления группы пациентов, ответивших на лечение**, особенно на этапе поддерживающей терапии. Кроме того, в одном из недавних исследований продемонстрировано локальное повышение уровня специфических IgG4 (в назальном содержимом) как предиктора эффективности иммунотерапии аллергеном пыльцы трав [16].

В качестве биомаркера при проведении АИТ также изучалось **отношение «специфические IgE/IgG4»**. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях описана положительная его корреляция с уровнем специфических IgG4, а также повышение в ходе проведения ОИТ, СЛИТ и ЭПИТ [17], значимость этого показателя в качестве биомаркера в клинической практике в настоящее время остается неустановленной.

Кроме того, с блокирующим действием IgG-антител связана и **ингибирующая активность сыворотки в отношении IgE (IgE-FAB)**, которая некоторыми исследователями рассматривается как потенциальный биомаркер эффективности АИТ [18]. Однако возможность использования его в ежедневной практике затруднительна. Не все лаборатории способны выполнять определение нейтрализующих антител к аллергенам.

Активация базофилов

Базофилы содержат в своих цитоплазматических гранулах различные провоспалительные медиаторы, такие как гистамин и протеогликаны, которые высвобождаются при активации клеток в момент перекрестного взаимодействия аллергена с поверхностно-связанным специфическим IgE, приводя к развитию аллергического воспалительного ответа. Тест активации базофилов дает возможность идентифицировать сенсibilизирующий аллерген, вызывающий выработку IgE, а также оценивать аллергенный потенциал специфических IgE-антител [19].

Количественная оценка реакции базофилов (тест активации базофилов, определение базофильной диаминоксидазы, экспрессия поверхностных рецепторов активации CD63 и CD203c) была предложена в качестве потенциального биомаркера эффективности АИТ, поскольку в некоторых исследованиях отечественных и зарубежных авторов наблюдалось снижение чувствительности базофилов в процессе эффективной подкожной и сублингвальной иммунотерапии [20, 21]. Тем не менее, результаты других работ не подтвердили корреляции между активацией базофилов и клиническим исходом АИТ [22], что является причиной отсутствия в настоящий момент консенсуса в отношении использования тестов активации базофилов в качестве биомаркеров эффективности АИТ.

Другие кандидаты на роль биомаркеров

В последние годы активно обсуждается значение некоторых хемокинов и цитокинов, клеточных элементов, принимающих участие в реализации аллергического ответа, в качестве потенциальных биомаркеров эффективности АИТ. Так, регуляторный цитокин ИЛ-10 играет принципиальную роль в индукции периферической толерантности, поскольку блокирование передачи его сигналов приводит к полному отсутствию эффекта АИТ. Следовательно, **ИЛ-10 продуцирующие Т-лимфоциты** (Treg-клетки) могут претендовать на роль биомаркеров эффективности АИТ и формирования толерантности. Интересно, что в настоящее время описана возможность секреции ИЛ-10 не только Т-клетками, но и одной из субпопуляций В-лимфоцитов (Breg-клетки), однако остается неизвестным, какая из этих клеточных линий отвечает за изменения долговременной памяти, формирующиеся в процессе АИТ. Тем не менее, многие исследования подтвердили наличие корреляции между количеством Treg-клеток и улучшением клинических симптомов аллергии в ходе АИТ [24], а также между локальным их скоплением в слизистой оболочке носа после проведения АИТ и клинической эффективностью терапии [25].

Известно, что различные субклассы **дендритных клеток (DC-клетки)** принимают участие в дифференцировке Th1, Th2, Th17, или Treg клеток, а их молекулярные маркеры, определяемые с помощью современных методов протеомики и транскриптомики, рассматриваются в качестве потенциальных кандидатов на биомаркеры АИТ. Результаты недавних исследований дали возможность идентифицировать оптимальную комбинацию из 5 молекулярных маркеров, экспрессируемых преимущественно дендритными клетками (CD141 and C1Q) или определяемых также на натуральных киллерных клетках и Т-лимфоцитах (FcγRIIIA, RIPK4 и GATA3), для разделения пациентов на отвечающих или не отвечающих на АИТ уже после 2 месяцев лечения.

Важно подчеркнуть, что у пациентов с аллергическими заболеваниями анализ только серологических маркеров недостаточен как для полноценной диагностики, так и для контроля симптомов аллергии в процессе лечения и оценки эффективности проводимой терапии. К «биомаркерам *in vivo*» в настоящее время можно отнести различные способы **оценки клинических симптомов** заболевания, фиксируемые как на бумажных носителях, так и с помощью современных информационных технологий/мобильных средств электронной связи, а также **провокационные пробы**, проводимые в динамике на разных этапах наблюдения за пациентами [27]. Так, назальная аллергенная провокационная проба (НПП) является не только клиническим способом диагностики аллергического ринита (АР) и подтверждения клинической значимости конкретных аллергенов в виде клинического воспроизведения симптомов АР, но и методом оценки ответа слизистой носа на провокацию, который, в свою очередь, может свидетельствовать об ответе пациента на АИТ. Результат этой пробы используется в качестве важного показателя эффективности в клинических исследованиях при проведении АИТ [28].

Заключение

Таким образом, в свете прогрессивно расширяющихся знаний о механизмах АИТ, наряду с развитием передовых лабораторных методов и технических возможностей, важнейшей задачей в этой области является поиск новых суррогатных биомаркеров, отражающих ответ на иммунотерапию. Несмотря на имеющиеся подтверждения роли некоторых многообещающих маркеров эффективной иммунотерапии, в настоящее время отсутствуют общепринятые валидизированные подходы к использованию биологических маркеров для подтверждения формирования толерантности и эффективности АИТ. Вероятно, использование молекулярных биомаркеров (компонентная диагностика) в сочетании с контролем динамики симптомов с помощью современных технических средств сможет обеспечить внедрение в реальную клиническую практику принципа персонализированной терапии.

Литература к разделу

1. Aj JA, Colburn WA, DeGruttola VG, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69(3):89-95
2. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. Allergy. 2017;72(8):1156-1173. doi:10.1111/all.13138
3. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. Allergy. 2019;74(11):2087-2102. doi:10.1111/all.13805

4. Cipriani F, Mastrorilli C, Tripodi S, et al. Diagnostic relevance of IgE sensitization profiles to eight recombinant *Phleum pratense* molecules. *Allergy*. 2018;73(3):673–682
5. Posa D, Perna S, Resch Y, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(2):541–549.
6. Darsow U, Brockow K, Pfab F, et al. Allergens. Heterogeneity of molecular sensitization profiles in grass pollen allergy—implications for immunotherapy? *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):778–786
7. Chen K-W, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R et al. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(3):1248–1252
8. Sastre J, Rodriguez F, Campo P, Laffond E, Marin A, Alonso MD. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens. *Allergy*. 2015;70(5):598–600
9. Sindher SB, Long A, Acharya S, Sampath V, Nadeau KC. The use of biomarkers to predict aero-allergen and food immunotherapy responses. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(2):190–204
10. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1485–1498
11. Huber S, Lang R, Steiner M, et al. Does clinical outcome of birch pollen immunotherapy relate to induction of blocking antibodies preventing IgE from allergen binding? A pilot study monitoring responses during first year of AIT. *Clin Transl Allergy*. 2018;8(8):39
12. Chen J, Zhou Y, Wang Y et al. Specific immunoglobulin E and immunoglobulin G4 toward major allergens of house-dust mite during allergen-specific immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;3:156–160
13. Jones SM, Burks AW, Keet C., Vickery BP, Scurlock AM, Wood RA et al. Long-term treatment with egg oral immunotherapy enhances sustained unresponsiveness that persists after cessation of therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(e1-10):1117–1127
14. Shamji MH, Ljorring C, Francis JN et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy*. 2012;67:217–226
15. Siroux V, Lupinek C, Resch Y, Curin M, Just J, Keil T et al. Specific IgE and IgG measured by the MeDALL allergen-chip depend on allergen and route of exposure: the EGEA study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:643–654.e6
16. Shamji MH, Kappen J, Abubakar-Waziri H, et al. Nasal allergen-neutralizing IgG4 antibodies block IgE-mediated responses: Novel biomarker of

subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1067-1076

17. Burk CM, Kulis M, Leung N, Kim EH, Burks AW, Vickery BP. Utility of component analyses in subjects undergoing sublingual immunotherapy for peanut allergy. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:347-353

18. Shamji MH, Wilcock LK, Wachholz PA et al. The IgE-facilitated allergen binding (FAB) assay: validation of a novel flow-cytometric based method for the detection of inhibitory antibody responses. *J Immunol Methods.* 2006;317:71-79

19. Caruso M, Cibella F, Emma R et al. Basophil biomarkers as useful predictors for sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol.* 2018;60:50-58

20. Барычева ЛЮ, Душина ЛВ, Медведенко ЮН. Изменение реактивности базофилов и синтеза специфических иммуноглобулинов е под влиянием аллерген-иммунотерапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020;1(64):15-23. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-15-23>

21. Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:913-921

22. Gomez E, Fernandez TD, Dona I et al. Initial immunological changes as predictors for house dust mite immunotherapy response. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:1542-1553

23. Bohm L, Maxeiner J, Meyer-Martin H et al. IL-10 and regulatory T cells cooperate in allergen-specific immunotherapy to ameliorate allergic asthma. *J Immunol.* 2015; 194: 887-897

24. Lou W, Wang C, Wang Y, Han D, Zhang L. Responses of CD4(+) CD25(+) Foxp3(+) and IL-10-secreting type I T regulatory cells to cluster-specific immunotherapy for allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:140-149

25. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1467-1472

26. Gueguen C, Bouley J, Moussu H et al. Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:545-558

27. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, Gonzalez M, et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. *Allergy.* 2019;74(6):1125-1134

28. Auge J, Vent J, Agache I, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy.* 2018;73(8):1597-1608

10.2. КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АИТ

Ключевые положения

- **Практикующий врач в процессе АИТ обязан регулярно оценивать эффективность проводимого лечения.**
- **При проведении клинических исследований целесообразно использовать шкалы, предложенные EAACI, в частности CSMS, визуальную – аналоговую шкалу зуда, оценку качества жизни.**
- **В рутинной практике оценка осуществляется после определения объема полученной в сезон симптоматической терапии, удовлетворенности пациента и по данным анамнеза.**

Своевременная и грамотная оценка наступления эффекта лечения содействует улучшению взаимодействия врача-аллерголога и пациента, дает мотивацию на продолжение лечения и более тщательное выполнение пациентом режима лечения в дальнейшем, способствует выбору правильной продолжительности лечения.

По ряду причин объективная оценка эффективности АИТ затруднена. В РФ не фиксируется в картах количество медикаментов, выданных (купленных) пациентом. По понятным причинам больные не ведут дневники самооценки своих симптомов, это утомительно и не приносит больному никакой пользы. Оценка эффективности обычно проводится анамнестически после сезона. Оценивается примерное количество жалоб больного, степень удовлетворенности терапией, качество жизни пациента. Степень снижения медикаментозной терапии и изменения в социальной активности лучше оценивать и сравнивать с усредненными показателями за последние 2–3 года, т.к. может наблюдаться значительная вариабельность уровня пыльцы между различными годами из-за изменения климата. В течение сезона аналогично бывают дни с пиковой концентрацией пыльцы, в эти дни симптомы болезни могут быть более выраженными, поэтому желательно уточнять у пациента усредненную оценку жалоб. По сути шкала А. Адо, где оценивается эффект по 4-х балльной шкале является аналоговой визуальной шкалой самооценки пациентом.

Для регистрации наступления эффекта АИТ рассматривается ряд лабораторных маркеров и клинических приёмов, но научное сообщество не пришло к консенсусу по поводу использования лабораторных методов диагностики.

Переходным методом от науки к практике являются провокационные тесты (эндоназальная либо конъюнктивальная провокационная проба), которые показывают снижение провоцирующей роли аллергена в сравнении с уровнем

до начала лечения. В связи с высокими затратами времени на проведение провокационных тестов, они используются, преимущественно, в научных исследованиях. Использование тестов ограничено пациентами, у которых есть аллергический ринит / конъюнктивит, в связи с тем, что бронхиальные провокационные пробы недостаточно безопасны. Провокационные пыльцевые камеры, обеспечивающие экспозицию пыльцы близкую к естественной, доступны лишь в единичных исследовательских центрах Европы.

Сегодня ни один из потенциальных биомаркёров не может быть рекомендован для регистрации целевых иммунологических сдвигов АИТ в повседневной клинической практике. Некоторые из этих показателей слабо коррелируют с клиническими эффектами АИТ. Ряд показателей доступен для оценки только в рамках научных исследований, поэтому в практическом здравоохранении следует применять клинические критерии эффективности АИТ.

Клинические составляющие эффективности АИТ следующие:

1. Уменьшается выраженность симптомов заболеваний, вызванных аллергеном, которым проводится АИТ, сокращаются сроки обострений;
2. Снижается потребность в медикаментах;
3. Изменяется естественное течение аллергического заболевания (стойкая ремиссия, которая сохраняется после окончания лечения; предотвращение расширения спектра сенсibilизации; предотвращение развития новых клинических форм атопического заболевания).

Долгосрочные эффекты, перечисленные в п.3, невозможно оценить в первые 1-2 года проведения лечения.

Для оценки краткосрочных эффектов (п.1, п.2) применяются различные инструменты.

Оценка удовлетворенности лечением

Проводится у больных БА по схеме, предложенной А.Д.Адо [1], а для больных АР – по аналогичному принципу:

- 4 балла – отличный эффект – ремиссия заболевания;
- 3 балла – хороший эффект – очень редкие и лёгкие симптомы, резкое снижение потребности в медикаментах;
- 2 балла – удовлетворительный эффект – обострения заболевания происходят реже, симптомы – более лёгкие;
- 1 балл – эффект отсутствует.

Преимущества: балльная оценка доступна для любого врача, проводится быстро, проста и удобна. Применение данного типа оценки приемлемо, в частности, при пыльцевой аллергии. Пациент, который на протяжении нескольких лет испытывал односторонние сезонные обострения, не затруднится в оценке нового сезона, проведенного после (или на фоне) курса АИТ.

Общая оценка течения аллергического заболевания будет невозможна у пациентов, которым, в связи с тяжестью и упорством прошлых обострений, на сезон цветения была назначена плановая фармакотерапия, которая проводилась одновременно с АИТ.

При бытовой / клещевой аллергии для пациента может быть затруднительно дать корректную мгновенную оценку течения заболевания за длительный период времени (6-9-12 месяцев), потому что многие события искажаются или стираются из памяти. При этом чаще всего оценка эффективности АИТ, на взгляд пациента, получается заниженной, так как он, скорее всего, припомнит «плохое»: текущие жалобы, эпизоды обострения заболевания. Кроме того, пациенты с АР и аллергией на клещей пыли обычно принимают симптомы ОРВИ за аллергический ринит. При проведении самооценки степень снижения симптомов в реальной практике бывает ниже, чем при проведении тестов в экспозиционной камере.

Таким образом, оценка по А.Д.Адо является самой быстрой и простой, но имеет ряд ограничений применения.

В ряде международных документов подчеркивается необходимость оценки эффекта АИТ в самом прямом смысле (уменьшение симптомов аллергии при последующих контактах с причинным аллергеном). Действительно, на фоне АИТ снижается чувствительность к причинному аллергену (это доказывается, в частности, снижением чувствительности органов-мишеней к аллергену по результатам эндоназальной провокационной пробы). Однако, для повседневной практики этот способ не может считаться ведущим и единственным. Во-первых, многие источники аллергенов, которыми проводится лечение (клещевые, пылевые аллергены) невидимы, и пациенту сложно отметить в своей жизни моменты непосредственного контакта с этими аллергенами. Информативные и корректные мониторинги цветения, которые могли бы помочь именно в этом случае, в большинстве регионов РФ недоступны. Нужно быть готовым к тому, что пациент может сообщить, что в момент непосредственного массивного контакта с аллергеном симптомы, по-прежнему, беспокоят («никуда не исчезли!»), и эта жалоба перечеркнёт общее значительное улучшение в течении аллергического заболевания, достигнутое за многие месяцы лечения. В этих случаях необходимо проанализировать более ранние случаи контакта с аллергеном в подобной ситуации.

Оценка динамики БА на основании критерия контроля

Такая оценка обычно не работает, потому что к старту АИТ изначально допускают пациентов, у которых достигнуто контролируемое течение БА. В ряде международных клинических исследований не удалось показать положительное влияние АИТ на симптомы БА именно потому, что к началу АИТ допускали пациентов с контролируемым течением заболевания и удовлетворительными

показателями ФВД. Таким образом, оценка лишь симптомов (или контроля), недостаточно эффективна. Отмечается снижение объема получаемой терапии вплоть до ее отмены у пациентов с астмой. Подобный эффект был продемонстрирован для многих препаратов клещей домашней пыли, например, подобные результаты продемонстрированы для «Акаризакс» и «Сталораль» [2, 3]

Комплексные индексы оценки симптомов в баллах

В мировой практике клинических исследований по АИТ придаётся большое значение комплексным индексам, учитывающим не только симптомы аллергического заболевания, но и необходимый объём фармакотерапии. Рекомендованы к использованию с позиции EAACI комбинированная оценка симптомов и терапии CSMS – (combined symptom and medication score) [4]. Некоторые из разработанных индексов валидированы и рекомендованы к применению, в частности, в клинических исследованиях.

Таблица подсчета индекса CSMS для клинических исследований

Симптомы		Диапазон	Примечания
Назальные	Зуд в носу	0-3	0 – Нет симптомов 1 – Легкие с., легко переносятся, не влияют на самочувствие 2 – Четкое ощущение симптома, беспокоит постоянно 3 – Невозможно переносить, влияние на сон, дневную активность
	Чихание	0-3	
	Отделяемое из носа	0-3	
	Заложенность	0-3	
Конъюнктивальные	Зуд/покраснение	0-3	
	Слезотечение	0-3	
Общая оценка симптомов за день (dSS)* *daily symptom score		0-3 (сумма симптомов/ N признаков)	Для оценки симптомов на КДП глазные с-мы не учитывают

Симптомы		Диапазон	Примечания
Оценка терапии dMS	Антигистаминные (местно или системно)	1	
	Интраназальный стероиды (в том числе и вместе с топическими антигистаминными)	2	
	Оральные стероиды	3	
Общая оценка дневной получаемой терапии (dMS)		0–3	
CSMS – общая комбинированная оценка симптомов и терапии	dSS (0–3) + dMS (0–3)	0–6	

Другой альтернативный индекс Allergy-Control-SCORE содержит 10 вопросов для оценки выраженности симптомов (зуд глаз, слезотечение, гиперемия глаз, чихание, зуд носа, ринорея, заложенность носа, кашель, свистящее дыхание, диспноэ). Каждый симптом может быть оценен от 0 (симптом не выражен) до 3 баллов (симптом максимально выражен, плохо переносится, нарушает деятельность/сон). Ежедневная оценка симптомов сочетается с регистрацией приёма медикаментов (назальные и глазные антигистаминные, назальные и глазные ГКС, деконгестанты, назальные кромоны, изотонические солевые растворы, пероральные антигистаминные, пероральные ГКС, бронходилататоры, ингаляционные ГКС, антилейкотриеновые препараты, ксантины). Максимально по рейтингу симптомов можно набрать 30 баллов, подсчет баллов медикаментов сбалансирован в зависимости от фармакологической группы, дозировки и кратности приёма. Сумма баллов за симптомы и медикаменты даёт значение индекса, который коррелирует с тяжестью заболевания, с качеством жизни, с частотой обращения за внеплановой медицинской помощью [5].

Преимущества метода: индексы симптомов и медикаментов позволяют максимально объективно оценить течение аллергического заболевания у пациента, вывести количественные показатели, доступные для сравнения и статистической обработки. Они логичны и несложно устроены. Учитывается ситуация, в которой пациент не испытывает выраженных обострений лишь благодаря приёму фармакопрепаратов.

Недостатки метода:

- Применение метода в правильной модификации требует оснащения (специальные бумажные формы для заполнения пациентом или электронные дневники пациента), трудозатрат семьи пациента и врача, дальнейшей верификации и обработки. У практического врача нет возможности воплотить оценки индексов в повседневной работе.

- Реализация подобной оценки невозможна на постоянной основе. Ведение дневника проводится обычно на протяжении 2-3 недель неких отчётных периодов. При аллергии на КДП течение заболевания может быть персистирующим, либо волнообразным. Поэтому обострение и нарастание потребности в фармакотерапии могут начаться в любой момент и не попасть в прошедший отчётный период оценки. Также, для отчётных периодов накладываются искусственные сезонные ограничения (например, не проводят оценки в сезон цветения растений у пациентов, получающих АИТ с КДП). Для соблюдения принципа «сочетанной оценки симптомов и медикаментов» пациентам в клинических исследованиях рекомендуется принимать препараты только в режиме по потребности, в том числе, препараты, предназначенные для планового курсового приёма, такие как интраназальные ГКС, кромоны.

- Метод не работает у пациентов, которые 1) не способны к планомерной регистрации симптомов в дневнике, 2) не применяют / избегают препараты фармакотерапии в адекватном объёме, 3) адаптированы к симптомам и недостаточно хорошо их замечают.

Таким образом, индексы дают возможность оценить только симптомы аллергического заболевания и необходимую терапию за некоторые, относительно короткие промежутки времени.

Необходимо отметить, что использование этих индексов носит рекомендательный характер и многие компании продолжают использовать свои балльные оценки симптомов.

В клинических рекомендациях EAACI по АИТ при астме клещевой этиологии приведён более обширный перечень признаков, которые следует анализировать до начала АИТ и в процессе АИТ [6]. Этот перечень поименован, как «Перечень положительных изменений при проведении АИТ с КДП при клещевой астме».

Важность	Признак	Что оценивать
Чрезвычайно высокая	Обострения	Число обострений за период
		Число пациентов, имеющих хотя бы одно обострение
		Время до развития первого обострения на фоне снижения дозы иГКС / отмены иГКС

Важность	Признак	Что оценивать
	Контроль астмы	АСQ, АСТ, другие способы оценки, применяющиеся в практике учреждения
	Стероид-сберегающий эффект	Процент снижения дозы иГКС при условии сохранения контроля
	Безопасность	Системные реакции, частота, степень выраженности
Высокая	Симптомы	Подсчет симптомов и потребляемой терапии, в любой форме, как принято в практике учреждения
	Потребность в фармакотерапии	
	Качество жизни	AQLQ
	Функция лёгких	Процентное или абсолютное увеличение $МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $МОС_{25-75}$, нарастание ПД ₂₀ аллергена в провокационном тесте
	Безопасность	Местные реакции, частота, степень выраженности
Менее высокая	Функция лёгких	Процентное или абсолютное увеличение $ОФВ_1$
		Неспецифическая гиперреактивность бронхов: нарастание ПД ₂₀ метахолина / гистамина в провокационном тесте

Несомненным преимуществом является возможность оценки течения БА за крупный отчётный период (например, 1 год). В представленном перечне показателей на основании имеющихся данных исследований для оценки выделены признаки, имеющие более высокое и менее высокое значение. Так, неоднократно показано, что по результатам проведения АИТ, $ОФВ_1$ у пациентов нарастает в незначительной степени (это связано с высокой лабильностью $ОФВ_1$ у пациентов с БА и с тем, что можно включить в исследование и назначить АИТ только пациентам с сохранным $ОФВ_1$); неспецифическая гиперреактивность бронхов к метахолину, гистамину в процессе АИТ не меняется, или меняется незначительно, и, в целом, существенно более чувствительна к проводимой терапии иГКС. Поэтому последние признаки отнесены к разряду менее важных. К признакам эффективности добавлены показатели безопасности АИТ.

В приведенной системе оценки, принцип сбора и подсчёта признаков не детализирован. Представлен только перечень возможных признаков для оценки, как в исследованиях, так и на практике. Не определен количественный вес

каждого признака, для заключения о наличии или отсутствии эффекта проведения АИТ.

Аналогичные системы признаков наступления эффекта АИТ для нозологий – аллергический ринит / риноконъюнктивит, атопический дерматит – в настоящее время не разработаны.

В педиатрической практике целесообразно оценивать также частоту острых респираторных инфекций (ОРИ), как косвенный признак течения персистирующего воспаления слизистых дыхательных путей. В исследованиях, которые ставили целью оценку частоты ОРИ у детей дошкольного и младшего школьного возраста с АР, показано снижение частоты ОРИ у детей, получавших АИТ различными аллергенами. У детей, получавших АИТ, снижалась также вероятность использования антибиотикотерапии по поводу ОРИ [7, 8].

Эпикризы

В истории болезни практическому врачу важно отражать комплексную оценку жалоб, симптомов, основанную на нижеизложенных принципах.

1. Оценка, учитывающая все значимые для АИТ симптомы и особенности течения аллергического заболевания, в том числе, осложнения, характерные для детского возраста.

2. Оценка, охватывающая значительные периоды времени, такие как 1 год (1 сезон, в случае пыльцевой аллергии) до начала терапии, и годы / сезоны на фоне проведения АИТ.

3. Оценка по аналоговой шкале силы симптомов, не требующих проведения статистических расчётов и многодневного сбора информации, сведённая в формат компактного эпикриза, который позволяет быстро и эффективно оценить течение аллергического заболевания у пациента на фоне лечения.

При аллергии на КДП оценка проводится за период 1 год до начала АИТ (анамнестически) и на сроках 1 год, 2 года и далее на фоне проведения АИТ. При аллергии на пыльцу оценка проводится за предыдущий до начала терапии сезон цветения, и далее каждый год проведения АИТ, по окончании очередного сезона цветения.

Оцениваются следующие признаки:

1. Симптомы ринита в связи с провокацией (пыль, уборка, укладывание в постель и т.д.).
2. Симптомы астмы в связи с провокацией (пыль, уборка, укладывание в постель и т.д.).
3. Обострения астмы, недель / месяцев в год или за сезон цветения.
4. Обострения ринита, недель / месяцев в год или за сезон цветения.
5. Пропуски детского учреждения / нетрудоспособность (обострение астмы, пневмония, бронхит) – недель в год или за сезон цветения.

6. Пропуски детского учреждения / нетрудоспособность (обострение ринита, отит, синусит, аденоидит) – количество недель в год или за сезон цветения.

7. Фоновые постоянные симптомы астмы (отсутствие контроля или неполный контроль) – недель / месяцев в год или за сезон цветения.

8. Фоновые постоянные симптомы ринита – недель / месяцев в год или за сезон цветения.

9. Базовая терапия астмы (препарат, доза, месяцев в год или за сезон цветения).

10. Базовая терапия ринита (препарат, доза, месяцев в год или за сезон цветения).

11. Антибиотики по поводу инфекций дыхательных путей, курсов в год или за сезон цветения.

12. Экстренные посещения ЛОР (с манипуляциями), госпитализации – в год или за сезон цветения.

Эпикриз заполняется в относительно свободной форме для достижения главной цели – читабельности для врача совместно с пациентом [9]. Сравнительный анализ эпикризов, составленных до начала АИТ и на фоне проведения АИТ, позволяет сделать заключение о течении аллергического заболевания за длительный период времени.

Сроки проведения оценки эффективности имеют принципиальное значение. Их необходимо соблюдать для адекватности оценки и, в том числе, для принятия грамотного решения о продолжении/прекращении лечения. Важно не приступать к оценке эффективности слишком рано. Например, при лечении аллергенами КДП, обязательная отсечка для первичной оценки эффективности – 1 год от начала терапии, хотя ряд признаков наступления эффекта АИТ может проявиться в более ранние сроки (6-9 месяцев от начала терапии). По данным изучения аллергической реакции на клещей пыли путем помещения пациента в экспозиционную камеру эффект развивался у некоторых пациентов уже через 2 месяца [10, 11].

В случае отсутствия эффекта после первого года / курса АИТ, следует проверить:

- курсовую дозу аллергена путем подсчета PNU при лечении водно-растворимыми аллергенами или количества упаковок сублингвального препарата, соблюдение пациентом схемы лечения, наличие перерывов в лечении за период (в особенности, при лечении сублингвальными формами);

- переоценить диагноз, показания к АИТ, правильность выбора аллергена для лечения;

- принять решение о продолжении или прекращении АИТ – индивидуально [11].

Заключение

Оценка эффективности АИТ проводится в обязательном порядке в комплексе с оценкой выполнения рекомендаций. Для того, чтобы судить об эффективности лечения, необходимо подтвердить, что пациент действительно использовал терапию. Это положение важно для всех разновидностей АИТ.

При инъекционной АИТ с применением водно-растворимых аллергенов, проводят оценку суммарной курсовой дозы, полученной пациентом, в PNU. Может сложиться ситуация, когда пациент не набрал необходимого минимума в 3500–4000 PNU на курс лечения по ряду причин (медленное наращивание дозы в связи с интеркуррентными заболеваниями, недостаточно хорошая переносимость инъекций разведения «10-1», что препятствовало наращиванию дозы, прекращение курса в связи с ранним наступлением сезона цветения). При сублингвальной АИТ лечение проводится пациентом на дому, и при плановых посещениях для демонстрации проведения лечения, врачу необходимо: 1) фиксировать в медицинской документации допущенные пропуски в лечении («не проводил лечение на протяжении июня и июля в связи с отъездом в детский лагерь отдыха») и 2) с доступной точностью оценивать комплайнс приема аллерго-вакцины, сопоставляя расход упаковок с ожидаемым. Для этой цели полезны домашние календари лечения, которые не требуют излишних трудозатрат со стороны семьи пациента.

Если эффект есть, следует продолжать АИТ в течение рекомендованной производителем длительности, которая для всех препаратов составляет 3–5 лет. По поводу точного срока необходимой длительности проведения АИТ (любой методикой, с любым аллергеном) в мировом сообществе экспертов нет существенных разногласий. Минимальная продолжительность курса для достижения стойкого эффекта, в том числе, долгосрочных уникальных эффектов АИТ, составляет 3 года. После проведённых 3 лет терапии может быть принято решение о её продолжении до общей продолжительности 4 или 5 лет. Более длительные курсы проводятся редко и, возможно, они не оправданны. Решение о продолжительности лечения принимают индивидуально, пересматривая данные об эффективности и переносимости лечения, обсуждая с семьёй пациента тактику лечения и, в том числе, впечатления и предпочтения пациента и его семьи. Более длительные курсы лечения могут быть показаны пациентам с медленным формированием клинического эффекта АИТ, с факторами риска рецидива аллергического заболевания (эти факторы не определены), и, в особенности, при АИТ ядами перепончатокрылых насекомых [11, 12,13].

В случае наступления стойкой ремиссии заболевания, после 3–5 лет/курсов АИТ прекращают. Показано, что при рецидиве симптомов через несколько лет

после прекращения АИТ, повторное проведение АИТ также даёт отчётливый положительный эффект [14].

Литература к разделу

1. Частная аллергология. Под ред. Адо А.Д. М., «Медицина», 1976, 512 с.
2. Virchow JC, Backer V, Kuna P, 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):1715–1725. doi:10.1001/jama.2016.3964
3. Wang L, Yin J, Fadel R, Montagut A, de Beaumont O, Devillier P. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy*. 2014;69(9):1181–1188. doi:10.1111/all.12188
4. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854–867
5. Haefliger D, Reich K, Matricardi PM, Meyer H, Kettner J, Narkus A. Prospective validation of 'Allergy-Control-SCORE™': a novel symptom–medication score for clinical trials. *Allergy* 2011; 66: 629–636
6. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(5):855–873. doi:10.1111/all.13749
7. Occasi F., De Castro G., Zicari A.M., Indinnimeo L., Tancredi G., Duse M. (2015) Sublingual immunotherapy in children and its potential beneficial collateral effect on respiratory tract infections, *Current Medical Research and Opinion*, 31:5, 939–941, DOI: 10.1185/03007995.2015.1027182
8. Barberi S, Ciprandi G, Verduci E, et al. Effect of high-dose sublingual immunotherapy on respiratory infections in children allergic to house dust mite. *Asia Pac Allergy*. 2015;5(3):163–169. doi:10.5415/apallergy.2015.5.3.163
9. Трусова О.В., Камаев А.В., Макарова И.В. Проблемы выбывания пациентов с лечения сублингвальной аллерген-специфической терапией с аллергеном клещей домашней пыли, и пути их преодоления. // Российский Аллергологический Журнал. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 53–60. doi: 10.36691/RJA1364
10. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(6):1494–1501.e6. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1911
11. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1–101. doi:10.1111/pai.13189
12. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765–798

13. Arasi S, Passalacqua G, Caminiti L, Crisafulli G, Fiamingo C, Pajno GB. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(1):49–56.

14. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):969–975. doi:10.1016/j.jaci.2010.08.030

11. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И АИТ

Ключевые положения:

1. Атопический дерматит не является препятствием к проведению АИТ у пациентов с другими аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, бронхиальная астма).

2. Проведение АИТ возможно у пациентов с изолированным АД в случае клинически значимой сенсibilизации и связи обострений с конкретным аллергеном.

3. Иммунотерапия клещами домашней пыли оказывает доказанное положительное действие на течение заболевания.

Атопический дерматит рассматривается как «...хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее как вследствие нарушения эпидермального барьера, так и влекущее дальнейшую его дисфункцию, что достигает максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам» [1].

Сложный многофакторный патогенетический механизм развития АД не позволяет считать аллергию основной причиной дерматита, следовательно, не во всех случаях возникает необходимость проведения АИТ при данном заболевании. С одной стороны, доказано наличие атопии, как фактора, способствующего развитию АД. Известно, что показанием к проведению АИТ, например, при аллергическом рините и аллергической астме, является клинически значимая сенсibilизация к конкретному аллергену. В этих случаях аллергия является основным патогенетическим пусковым фактором процесса. В случае атопического дерматита, его развитие невозможно без генетически детерминированных дефектов строения кожи. Именно нарушение эпителиального барьера совместно с нарушением проницаемости для микробов и аллергенов играют ведущую роль в развитии клинических проявлений АД. Хроническое воспаление, протекающие

по IgE – независимым механизмам, может играть негативную роль при проведении АИТ, снижая эффективность терапии. Таким образом, перед специалистом, который принимает решение в плане проведения специфической иммунотерапии пациенту с АД, встает основная проблема, которую необходимо решить с целью правильного отбора на данное лечение при минимизации рисков и получения максимального эффекта от данной терапии.

Для получения клинического эффекта от терапии необходимо, чтобы сенсibilизация была клинически значимой и аллерген вызывал симптомы или усиление воспаления. Лечение латентной фоновой сенсibilизации не приносит облегчения для пациента. К сожалению, определение вклада различных факторов в поддержание обострения дерматита представляется сложной задачей. Провокационное тестирование не показывает при atopическом дерматите достоверных результатов. Это касается и патч-тестов с аллергенами. Связь с сезонными обострениями проводится анамнестически, в случае с клещами пыли необходимо пробное лечение в течение нескольких месяцев.

Определение показаний к АИТ при atopическом дерматите

Согласно современным согласительным документам, АД не является строгим показанием к проведению АИТ [2], но специфическая иммунотерапия может быть рассмотрена в случае доказанной сенсibilизации к аллергену и взаимосвязи обострения АД при контакте с конкретным триггером. Необходимо отметить, что в отечественных клинических рекомендациях АИТ рекомендуется пациентам с АД с сопутствующими респираторными аллергическими заболеваниями, пациентам с АД без респираторных аллергических заболеваний с доказанной сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли [3].

Целесообразность АИТ у пациентов с АД подтверждается опубликованными метаанализами исследований по изучению эффективности, которые показали положительный результат [4, 5]. Большинство опубликованных работ посвящены изучению данного вопроса у взрослых с АД, при этом необходимо отметить различия в методологических подходах, критериях отбора пациентов, выбора критериев оценки эффективности, что не позволяет сравнивать результаты исследований [6, 7, 8]. Учитывая, что IgE-зависимый механизм развития АД реализуется в первые годы жизни, даже при наличии высокой степени доказательства роли определенного аллергена в развитии заболевания, согласно протоколам, изложенным в клинических рекомендациях, проведение АИТ в раннем возрасте невозможно, исходя из возрастного ценза на проведение АИТ, который составляет 5 лет.

Несмотря на то, что АИТ высокоэффективен при респираторных формах аллергических заболеваний, роль иммунотерапии в лечении АД у пациентов

более старшего возраста до сих пор обсуждается. Необходимы дальнейшие исследования для выделения кластеров пациентов с дерматитом, у которых эффективность АИТ ограничена из-за значимой роли генетических факторов и, напротив, групп детей, у которых выработка толерантности к аллергену приведет к ремиссии [9, 10, 11, 12]. Сочетание атопического дерматита и респираторной аллергии (ринита и астмы) позволяет проводить АИТ терапию без ограничений, основываясь на зарегистрированных показаниях к применению.

Накоплено больше положительных данных, касающихся подкожной иммунотерапии при АД. В обзорных статьях, посвященных анализу сублингвальной терапии, подчеркивается, что результаты АИТ сублингвальным методом при АД в настоящее время остаются спорными, и выводы носят ограниченный характер [13, 14].

В аналитическом обзоре, посвященном анализу международных и отечественных позиционных документов по АИТ, акцентируется внимание на том, что роль АИТ в качестве терапевтического средства у пациентов с АД и сенсibilизацией к аэроаллергенам противоречива. При этом представлены данные единственного включенного в обзор на момент анализа рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования сублингвальной АИТ аллергеном клеща домашней пыли у детей с АД, которое показало эффективность при легкой и умеренной степени тяжести заболевания [15, 16]. В руководстве по АИТ EAACI данному вопросу посвящен незначительный раздел [17]. Установлен хороший эффект при проведении АИТ аллергеном клеща домашней пыли у детей и подростков с АД в сочетании с аллергическим ринитом [18].

Об эффектах подкожной АИТ аллергенами клеща домашней пыли при АД можно судить по данным нескольких исследований. Изначально АИТ назначалась для лечения респираторной аллергии, а ее вторичным эффектом было улучшение симптомов АД [19]. Данных, которые указывали бы на ухудшение симптомов АД или учащение обострений на фоне АИТ, получено не было [20]. Этот результат был включен в анализ в рамках систематического обзора, в котором эффективность подкожной АИТ как метода лечения АД была оценена как средняя. В ряде исследований также наблюдали благоприятное действие сублингвальной АИТ аллергенами клеща домашней пыли [2, 21, 22].

Проводятся исследования по изучению эффективности АИТ у взрослых пациентов с АД, сенсibilизированных аллергенами перхоти кошек и собак, результаты которых обнадеживают: наблюдается рост специфических IgG4 антител, снижение sIgE, улучшение контроля заболевания [23]. При наличии сенсibilизации к аллергену клеща домашней пыли и пылевым аллергенам проведение АИТ приводило к длительной ремиссии АД у взрослых, снижению потребности в лекарственных препаратах, улучшению качества жизни [24].

Пищевая аллергия (ПА) играет важную роль в развитии обострения АД у детей раннего возраста. Ведущей причиной развития IgE-опосредованных реакций при дерматите у детей до 3 лет являются белки коровьего молока, куриного яйца и пшеницы, реже – в РФ – рыба и арахис. При этом наиболее часто клинически значимые реакции проявляются не только симптомами дерматита, но в виде гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, ангиоотек, анафилаксия). На момент написания обзора однозначного ответа на вопрос о целесообразности проведения АИТ при ПА в настоящее время нет [25]. Анализ проведенных исследований, посвященных оральной АИТ, позволил сделать вывод о перспективности применения данного метода лечения у ряда пациентов с персистирующей ПА, особенно у пациентов с низкой вероятностью формирования толерантности [26].

Основные усилия при проведении оральной специфической иммунотерапии у детей направлены на борьбу с анафилаксией. Надо понимать, что при введении пищевых аллергенов у пациентов с дерматитом вполне вероятно может наблюдаться некоторое ухудшение состояния кожи, однако риски фатальных реакций, в случае если АИТ не проводится, перевешивают негативные эффекты в виде обострения дерматита. Долгосрочные результаты оценить сложно, т.к. недостаточно контролируемых исследований.

При динамическом наблюдении за пациентами с умеренной сенсibilизацией и без высоких рисков анафилаксии с увеличением возраста отмечается развитие толерантности к пищевым аллергенам, что напрямую ставит вопрос целесообразности и необходимости проведения АИТ каждому пациенту с ПА. На данном факте акцентировано внимание в клинических рекомендациях EAACI [27], где конкретно указано: «...для этих пациентов прежде, чем рассматривать АИТ, следует подождать, пока они перерастут аллергию...».

Наряду с этим, опыт проведения АИТ пищевыми аллергенами показывает, что риск развития побочных реакций, как местных, так и системных, не исключен [25,27,28]. Так, в кохрейновском метаанализе (2018), посвященном АИТ белком куриного яйца, указывается, что анафилаксия в ходе проведения АИТ с помощью нативного аллергена яйца (1–7,5 г) наблюдалась у 8,4 % пациентов, легкие и среднетяжелые реакции после проглатывания аллергена отмечали 75 % детей [29].

Для проведения АИТ пищевыми аллергенами необходимо соблюдение всех требований, включая наращивание дозы в условиях высокоспециализированных клинических центров (стационаров) под наблюдением врача специалиста. Для внедрения данного метода в широкую практику необходимо дальнейшее изучение механизмов развития оральной толерантности, стандартизация протоколов проведения, включая четко сформулированные показания и противопоказания, выбор стандартизованного аллергена [26].

При наличии клинических проявлений аллергического орального синдрома у пациентов с клинически значимой пыльцевой сенсибилизацией крайне редко может наблюдаться обострение АД. Показано, что эффект в отношении пищевой перекрестной реакции может быть достигнут при проведении АИТ пыльцевыми аллергенами [30].

Литература к разделу

1. Атопический дерматит у детей: обновление 2019 (на правах руководства)» Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России/ Москва: АДАИР, 2019; Самара: ООО «Полиграфическое объединение «Стандарт», 2019. – 222 с. ISBN 978-5-6040941-9-8.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II //J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. Jun; 32 (6):850–878. DOI: 10.1111/jdv.14888
3. Тактика диагностики и лечения аллергических заболеваний и иммунодефицитов: практическое руководство / под ред Р.М.Хаитова.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.- 152 с. DOI: 10.33029/9704-5200-4-TER-2019-1-152
4. Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O., Chung K.Y., Lee K.H. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013;132:110–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02/044
5. Jungsoo Lee, Chang Ook Park, Kwang Hoon Lee Specific Immunotherapy in Atopic Dermatitis/ Allergy Asthma Immunol Res. 2015 May;7(3):221–229. DOI. org/10.4168/aa.2015.7.3.221
6. Dong-Ho Nahm, Myoung-Eun Kim, Byul Kwon, Su-Mi Cho, Areum Ahn Clinical Efficacy of Subcutaneous Allergen Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis. Yonsei Med J 2016 Nov;57(6):1420–1426 <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2016.57.6.1420>
7. Yoo Seob Shin, Jae-Woo Jung, Jung-Won Park, Jeong-Hee Choi, Jae-Woo Kwon, Sooyoung Lee, Ji Hye Kim, Sang Min Lee, Young Min Ahn, Man Yong Han Clinical Efficacy of Allergen-Specific Immunotherapy from Patient and Physician Perspectives. Yonsei Med J 2019 May;60(5):446–453 <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.5.446>
8. Bumbacea R.S., Corcea S.A., Ali S., Dinica L.C., Fanfaret I., Boda D. Mite allergy and atopic dermatitis: Is there a clear link? (Review). Experimental and therapeutic medicine. 2020;20: 3554–3560 DOI: 0.3892/ETM.2020.9120

9. Ginsberg DN, Eichenfield LF. Debates in allergy medicine: specific immunotherapy in children with atopic dermatitis, the 'con' view. *World Allergy Organ J* 2016; Apr 18; 9:16. DOI:10.1186/s40413-016-0107-2
10. Slavyanakaya TA, Derkach VV, Sepiashvili RI. Debates in allergy medicine: specific immunotherapy efficiency in children with atopic dermatitis. *World Allergy Organ J* 2016; 9:15. DOI:10.1186/s40413-016-0106-3
11. Tam H.H., Calderon M.A., Manikam L., Hankervis H., Nunez I.G., Williams H.C., Durham S.R., Boyle R.J. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev Allergy*.2016; Sep; 71 (9): 1345-56. DOI:10.1111/all.12932
12. Tam H.H., Calderon M.A., Manikam L., Nankervis H., Núñez I.G., Williams H.C., Durham S.R., Boyle R.J. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev. Allergy*.2016.Feb12;2:CD008774. DOI: 10.1002/14651858.CD008774.pub2
13. Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2020;75:1107-1120. DOI.org/10.1111/all.14113
14. Gendelman SR, Lang DM. Sublingual immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:498
15. Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Аналитический обзор современных международных и отечественных позиционных документов. *Российский Аллергологический журнал*. 2017. Т.14.№1.с.24-32
16. Smith D.M., Freeman T.M. Sublingual Immunotherapy for Other Indications Venom Large Local, Latex, Atopic Dermatitis, and Food Immunol Allergy Clin N Am 40 (2020) 41-57 <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.09.011>
17. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., Alviani C., Angier E., Arasi S., Arzt-Gradwohl L., Barber D., Bazire R., Cavkaytar O., Comberiati P., Dramburg S., Durham S.R., Eifan AO, Forchert L, Halken S, Kirtland M, Kucuksezer U.C., Layhadi J.A, Matricardi PM, Muraro A, Ozdemir C, Pajno GB, Pfaar O, Potapova E., Riggioni C., Roberts G., Rodriguez del Rio P, Shamji MH, Sturm GJ, Vazquez-Ortiz M. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31(Suppl. 25): 1-101. <https://doi.org/10.1111/pai.13189>
18. So-Hee Lee , Myoung-Eun Kim , Yoo Seob Shin , Young-Min Ye , Hae-Sim Park , Dong-Ho Nahm. Safety of Ultra-rush Schedule of Subcutaneous Allergen Immunotherapy With House Dust Mite Extract Conducted in an Outpatient Clinic in Patients With Atopic Dermatitis and Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 Nov;11(6):846-855. DOI.org/10.4168/aa.2019.11.6.846

19. Werfel T, Breuer K, Rueff F, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multicentre, randomized, dose-response study. *Allergy*. 2006;61:202–205
20. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:925–931
21. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:110–117.
22. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, et al. Sublingual immunotherapy in mite sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:164–170.
23. Chu H, Park KH, Kim SM, et al. Allergen-specific immunotherapy for patients with atopic dermatitis sensitized to animal dander. *Immun Inflamm Dis*. 2020;8:165–169. <https://doi.org/10.1002/iid3.291>
24. Wyrzykowska N., Czarnecka-Operacz M. Long-term efficacy of allergen specific immunotherapy in atopic dermatitis patients. *Clin Transl Allergy* 5, P6 (2015). <https://doi.org/10.1186/2045-7022-5-S1-P6>
25. Scurlock AM. Oral and Sublingual Immunotherapy for Treatment of IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018.Oct. 55(2): 139–152. DOI: 10.1007/s12016-018-8677-0
26. Пампура А.Н., Смирнова М.О. Возможности пероральной аллерген-специфической иммунотерапии в лечении пищевой аллергии у детей. *Российский Аллергологический Журнал* № 5–2009. С.29–35
27. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S., et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2017;00:1–17. <https://doi.org/10.1111/all.13319>. Последнее обращение 31.10.2020 г.
28. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72:1133–1147 DOI: 10.1111/all.13124 Последнее обращение 31.10.2020 г.
29. Romantsik O. et al. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – №. 4. 10.1002/14651858.CD010638.pub3.].
30. Incorvaia C, Ridolo E, Mauro M, Russello M, Pastorello E. Allergen immunotherapy for birch-apple syndrome: what do we know? *Immunotherapy*. 2017;9:1271–1278. DOI: 10.2217/imt-2017-0040.

12. АИТ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Ключевые положения:

- 1. АИТ пищевыми аллергенами признается эффективным методом для выработки толерантности к аллергенам молока, яйца, арахиса с 5 лет.**
- 2. В России не представлено стандартизованных препаратов пищевых аллергенов для лечения.**
- 3. Использование пищевых продуктов для проведения АИТ сопряжено с нестабильностью дозы получаемого белка и следующими вследствие этого рисками анафилаксии.**
- 4. Оральная АИТ более опасна, чем сублингвальная и подкожная, возможно, вследствие ее применения у пациентов, обычно имеющих пищевую анафилаксию.**
- 5. Нет общепризнанных схем использования пищевых аллергенов в лечебных целях.**
- 6. Увеличение дозы пищевого аллергена при оральной АИТ должно происходить в клинике под наблюдением специалиста из-за угрозы анафилаксии.**
- 7. В общем работы по проведению оральной иммунотерапии при пищевой аллергии носят экспериментальный характер.**

Пищевая аллергия является распространенным и потенциально опасным заболеванием с возможным фатальным исходом, которое влияет на повседневную жизнь большого числа детей и их родителей. Хотя стандартом лечения пищевой аллергии/анафилаксии остается избегание пищевых аллергенов, в последнее время наблюдается рост исследований АИТ, где применяется воздействие аллергенов как для профилактики пищевой аллергии, так и в качестве метода десенсибилизации [1].

Иммунотерапия считается наиболее эффективным и перспективным способом лечения и облегчения симптомов аллергии. Клинические исследования показывают, что иммунотерапевтические подходы имеют потенциал не только улучшить аллергические симптомы, но и в конечном итоге предотвратить аллергию. Этот процесс включает в себя непрерывное и регулярное введение лечебных аллергенов для достижения количественной толерантности к причинно-значимым аллергенам, продуцирующим симптомы у пациентов с трудно контролируемыми медикаментами аллергическими заболеваниями.

В ходе проведенных клинических исследований, обобщенных в метаанализе Romantsik O. (2018), получены обнадеживающие результаты. Авторы приходят

к выводу, что большинство пациентов, принимавших участие в исследовании, развили краткосрочную толерантность к вводимым аллергенам. Для аллергенов яйца 82% детей после проведения терапии стали переносить от 1 до 7,5 г продукта [2].

ЕААСI рекомендует оральную иммунотерапию как терапевтический метод с высокой краткосрочной эффективностью в отношении аллергии на молоко, яйца и арахис с возраста 4–5 лет, но однако не приводит рекомендуемых схем ввода продукта или использования стандартизованного препарата. Фармацевтические компании не выпускают лечебные препараты пищевых аллергенов, что затрудняет широкое распространение метода [3].

Оральная активная десенсибилизация, проводимая методом постоянного наращивания доз, увеличивает риски серьезных побочных реакций, таких как анафилаксия и эозинофильный эзофагит. В недавно опубликованном исследовании показано, что низкие поддерживающие дозы аллергена индуцируют толерантность так же, как и высокие, что может быть перспективно для рутинной практики, т.к. это избавляет от необходимости частых визитов в клинику, агрессивной тактики повышения дозы, что снижает риски анафилаксии. В исследовании установлено, что 250–300 мг аллергена арахиса, принимаемого регулярно, через 16 месяцев позволило 72% пациентов (против 10% в группе плацебо) при оральной пищевой провокации переносить 4,5 грамма ореха [4].

Цель и задача АИТ при пищевой аллергии состоит в том, чтобы достичь устойчивой невосприимчивости и даже постоянного состояния толерантности к пищевому аллергену, не требуя регулярного, непрерывного воздействия пищевого аллергена. В настоящее время в понимании иммунных механизмов формирования пищевой аллергии и того, как происходит десенсибилизация и переход к устойчивой невосприимчивости, сохраняются пробелы. Известно, что десенсибилизация в результате иммунотерапии часто носит временный характер, и рецидив пищевой аллергии часто наблюдается после прекращения регулярного приема поддерживающей дозы пищевого аллергена, что ставит перед исследователем задачи уточнения оптимальной длительности иммунотерапии пищевыми аллергенами и целесообразность поддержания толерантности с помощью диетических рекомендаций. Новые технологии мониторинга и анализа иммунной системы человека у лиц, проходящих иммунотерапию, могут помочь прояснить эти механизмы и выявить новые типы клеток, которые играют ведущую роль в этом процессе. В частности, понимание маркеров и механизмов, которые дифференцируют толерантность, десенсибилизацию и устойчивую невосприимчивость, будет полезно для мониторинга иммунотерапии и обеспечения следующего поколения целей лечения.

АИТ по-прежнему считается этиологическим лечением. Его точность позволяет использовать целенаправленный и индивидуальный подход, что помогает снизить затраты и добиться лучших результатов. На сегодняшний день для АИТ стандартизированы только основные ингаляционные аллергены, содержащие минимальное или переменное количество второстепенных аллергенов. АИТ с пищевыми аллергенами в настоящее время изучается/проводится только в тех случаях, когда симптомы серьезны (пищевая анафилаксия) и причину трудно избежать. При аллергии к термостабильным аллергенам яйца, молока, орехов, пшеницы их следы могут обсеменять другие продукты или присутствовать на поверхностях при приготовлении пищи или на руках ухаживающего лица («скрытые аллергены») и вызывать симптомы.

Молекулы анафилаксии:

- 1. куриное яйцо (овомукоид Gal d 1),**
- 2. коровье молоко (казеин Bos 8),**
- 3. арахис (Ara h 2 и Ara h6),**
- 4. лесной орех (Cor a 9 и Cor a 14),**
- 5. рыба (парвоальбумин трески Gad c1),**
- 6. креветка (Pen m 1, Pen m 2).**

АИТ был задокументирован как эффективное лечение atopических заболеваний, а именно аллергического ринита и atopической бронхиальной астмы. Однако основным ограничением иммунотерапии является трудность в получении эффективных и безопасных экстрактов из природных источников аллергенов. Поскольку иммунотерапия пищевыми аллергенами несет в себе неотъемлемый риск анафилаксии, в этой связи медицинский персонал должен проявлять крайнюю осторожность и бдительность.

Для минимизации рисков анафилаксии при пищевой АИТ требуются более безопасные иммунотерапевтические препараты (например, высокоочищенные рекомбинантные лечебные аллергены). Достижения молекулярных технологий позволяют разрабатывать стандартизированные рекомбинантные и гипоаллергенные варианты пищевых аллергенов, нацеливаясь на IgE-связывающие эпитопы, ответственные за клинические симптомы аллергии. Локус-направленный мутагенез может быть выполнен для создания таких лечебных аллергенов, чтобы их можно было использовать в будущих методах иммунотерапии, обеспечивая возможный стандартизированный терапевтический подход к безопасной терапии пищевыми аллергенами.

31 января 2020 года Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами в США (FDA) одобрило стандартизированный продукт для ОИТ (Palforzia™) для лечения пищевой аллергии на арахис, а также сообщило о программах для лечения аллергии на яйца и грецкий орех [5].

Десенсибилизирующая иммунотерапия с пищевыми аллергенами в настоящее время включает: пероральную, сублингвальную и эпикутанную иммунотерапию с использованием нативных пищевых аллергенов или подвергшихся мутагенезу рекомбинантных белков, или чрезмерно нагретой пищи.

Сублингвальная иммунотерапия

Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) предполагает введение жидкого экстракта пищевого аллергена под язык, где его держат в течение нескольких минут. Суточные дозы аллергенов начинаются в субмиллиграммном диапазоне, постепенно увеличиваясь в течение нескольких дней или недель. Первое SLIT двойное слепое плацебо-контролируемое исследование при пищевой аллергии было опубликовано в 2005 году. Во время терапии 45% пациентов из группы лечения достигли самой высокой дозы фундука (20 г), по сравнению с 9% из группы плацебо [6].

Другое большое, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое перекрестное исследование оценивало СЛИТ на арахис у 40 испытуемых. В исследовании ответ определялся как переносимость дозы 5 г арахисового порошка или увеличение переносимой дозы в ≥ 10 раз. Так, через 44 недели 70% из 20 испытуемых в группе лечения положительно ответили на терапию по сравнению с 15% в контрольной группе. Средняя переносимая доза арахисового порошка в группе лечения выросла с первоначальных 3,5 мг до 496 мг (эквивалент примерно двух ядер арахиса) [7].

Оральная иммунотерапия

Оральная иммунотерапия (ОИТ) – это наиболее перспективный подход, который позволяет большинству детей с пищевой аллергией стать десенсибилизированными к значительному количеству аллергенной пищи. Было показано, что ОИТ снижает чувствительность пациентов к аллергенам яйцам, белкам коровьего молока и арахису. Анализ современных исследований показывает, что ОИТ является наиболее эффективной формой десенсибилизации у пациентов [8].

Процесс дозирования пищи для пациента начинается с дозы ниже пороговой. Пороговая доза – это то минимальное количество аллергена, которое требуется для запуска аллергической реакции. При ОИТ доза аллергена постепенно увеличивается с течением времени для повышения толерантности

и десенсибилизации. Так, ежедневно проглатывается минимальная доза аллергена (в миллиграммовом диапазоне), и доза постепенно увеличивается (например, каждые две недели) в течение нескольких месяцев. Из-за поступления достаточно больших суммарных доз аллергена, которые используются в ОИТ по сравнению с другими формами иммунотерапии, пациенты часто могут быть десенсибилизированы не только до количества аллергена, достаточного для того, чтобы избежать опасной для жизни реакции из-за случайного воздействия, но и до такой степени, что они могут потреблять граммовые количества аллергенных продуктов.

Многие ранние исследования были сосредоточены на использовании ОИТ при аллергии на яйца и коровье молоко с первоначальными многообещающими результатами. Пилотное исследование с применением ОИТ с аллергеном куриного яйца у детей в 2007 году продемонстрировало десенсибилизацию всех пациентов через 24 месяца, причем два участника дополнительно указали на пероральную толерантность во время второго орального провокационного теста [9]. Последующее лечение IgE-зависимой пищевой аллергии на куриные яйца скорректировало дозу и продолжительность лечения, что привело к тому, что все шесть детей достигли толерантности [10].

Вышеупомянутый кохрейновский анализ Romantsik O. (2018) показал хороший эффект в КИ относительно аллергии на яйцо у большинства участников. Основной проблемой является достижение консенсуса касательно доз аллергена, схемы его введения.

Долговременная толерантность при пищевой АИТ

Целью ОИТ безусловно является повышение порога чувствительности к аллергену, который может вызвать аллергическую реакцию, обеспечивая аллергическую индивидуальную защиту от случайного проглатывания аллергена. Наблюдение за проведенной ОИТ с аллергеном куриного яйца показало, что десенсибилизация была достигнута почти у всех пациентов, далее в течение 6 месяцев дети ели продукты, содержащие яйцо без последствий. После 3 месячной паузы в диете и повторного избегания яйца, толерантность сохранялась только у трети пациентов, что вероятно диктует необходимость более длительных курсов терапии или продолжения планового употребления аллергенов яйца в течение жизни [11].

Формирование десенсибилизации после ОИТ у пациентов с пищевой аллергией было подтверждено в рандомизированных исследованиях, но его способность поддерживать толерантность у этих пациентов все еще остается неопределенной [12]. В этой связи ОИТ всегда должна проводиться в условиях наблюдения специалистом в клинике на фоне элиминации аллергена из пищи

на время терапии для обеспечения безопасности и точности вводимой дозы аллергена. Люди, которые получают ОИТ, также должны быть обеспечены средствами скорой помощи (например, инъекционным адреналином) и по-прежнему быть осторожными в отношении пищи.

Вопрос о стойкой невосприимчивости к более высоким дозам аллергена, в отличие от десенсибилизации, требующей постоянного регулярного воздействия аллергенов, был рассмотрен в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 55 детей, получавших ОИТ с аллергеном куриного яйца. После начальной фазы наращивания дозы и поддерживающей дозы большая часть детей (55% и 75%) из 40 детей в группе лечения прошли оральный провокационный тест в 10 и 22 месяца, соответственно. В группе плацебо оральный провокационный тест не прошёл ни один ребенок, что показало, что ОИТ может эффективно индуцировать десенсибилизацию. Дети, которые прошли оральный провокационный тест в 22 месяца, избегали куриных яиц в течение 2 месяцев и были повторно протестированы оральным провокационным тестом в 24 месяца. Только 11 детей прошли оральный провокационный тест в 24 месяца (28% из 40 участников лечения), но все, кто прошел, смогли пройти и последующий оральный провокационный тест через год (после 36 месяцев). Авторы подчеркнули, что, хотя десенсибилизация не обязательно приводит к толерантности, устойчивая невосприимчивость может быть достигнута у определенной группы пациентов [13].

Проведение ОИТ с пищевыми аллергенами сопряжено с риском развития острых аллергических реакций (в том числе и анафилактических) в связи с высокими дозами вводимых аллергенов. Изучение молекулярных процессов, участвующих в процессах сенсibilизации, повлияло на разработку моноклональных антител в качестве терапевтических подходов, которые помогают блокировать процессы, возникающие в ходе аллергических реакций. Было предложено применение моноклональных антител, специфичных для IgE, в сочетании с ОИТ для повышения безопасности.

Моноклональное антитело омализумаб связывается с Fc-областью IgE-антител, блокируя связывание IgE с FcεRI и тем самым предотвращая опосредованную Fc-рецептором активацию и дегрануляцию тучных клеток и базофилов. Омализумаб первоначально был одобрен для лечения аллергической астмы, но теперь был протестирован в комбинации с ОИТ в серии небольших исследований при лечении пищевой аллергии на белки коровьего молока, на арахис, при одновременном лечении несколькими аллергенами сразу полисенсibilизированных пациентов [14, 15]. Результаты проведенных исследований показывают, что ОИТ плюс омализумаб могут позволить иммунной системе десенсибилизироваться к пищевым аллергенам быстрее и безопаснее, чем только ОИТ. Пациенты первоначально получают

инъекции омализумаба раз в две недели ежемесячно в течение не менее 8 недель для истощения свободного IgE и снижения поверхностной экспрессии FcεRI на тучных клетках [16]. Затем начинается ОИТ. После начального периода перекрытия в несколько недель, в течение которого вводятся как омализумаб, так и пищевой аллерген, моноклональное антитело отменяется [17]. В настоящее время проводятся дополнительные клинические испытания для подтверждения безопасности и эффективности омализумаба при лечении пищевой аллергии, оптимизации поддерживающей дозы и оценки устойчивости десенсибилизации или установления толерантности. Омализумаб до настоящего времени не зарегистрирован для лечения анафилаксии и пищевой аллергии. Самый ранний возраст применения определен как 6 лет для аллергической астмы.

Для лучшего формирования толерантности при ОИТ в лечении пищевой аллергии были предприняты попытки использования иммуномодулирующих адъювантов. Так, Tang с соавт. в 2015 году провели первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для анализа совместного применения при ОИТ с аллергеном арахиса пробиотика *Lactobacillus rhamnosus* у детей 1-10 лет. Исследование имеет недостатки, т.к. в качестве контрольной группы было плацебо и не сравнивалась монотерапия арахисом, однако по опубликованным данным 89% vs 7% достигли клинического эффекта [18].

Экспериментальные методы АИТ при пищевой аллергии

Оральное введение, интраназальные формы, интралимфатическое введение аллергена являются экспериментальными и не рассматриваются подробно в клиническом руководстве. **При эпикутанной иммунотерапии (ЭПИТ)** используют накожный пластырь с лечебным препаратом, содержащим микрограммное количество пищевого аллергена, чтобы доставить антиген на поверхность кожи. Этот способ доставки, по-видимому, имеет меньшую частоту и интенсивность побочных эффектов, чем ОИТ. Вероятно, что некоторые пациенты могут предпочесть ношение кожного пластыря оральному введению продукта [19]. Однако, известно, что основным побочным действием ЭПИТ является формирование очага экзематизации в месте контакта кожи с аллергеном. В настоящее время проводятся исследования ЭПИТ, оценивающие патч с молочными протеинами, и исследование, оценивающее патч с аллергенами арахиса.

Обоснованием разработки эпикутанной иммунотерапии является тот факт, что эпидермис не содержит кровеносных сосудов, но в нем присутствует большое количество антигенпрезентирующих клеток, что обеспечивает возможность местного презентирования антигенов при одновременном отсутствии системных реакций на аллергены [20].

При проведении интранодулярной терапии антиген вводят непосредственно в лимфоузлы, что способствует прямому презентированию антигенов и быстрому развитию местных толерогенных Т- и В-клеточных ответов в сочетании с ослаблением реакций, опосредованных IgE.

Усилия по разработке более безопасных и эффективных АИТ для ингаляционной аллергии привели к исследованиям с использованием модифицированных аллергенов и альтернативных путей. Было показано, что интранодулярная терапия дает длительные клинические преимущества после трех инъекций, сравнимых с 3-летним курсом СЛИТ. Эпикутанная терапия продемонстрировала многообещающие результаты при пищевой и ингаляционной аллергии. Было показано, что модификации вакцин, такие как эпитопы Т-клеток или использование вирусоподобных частиц в качестве адъюванта, обеспечивают устойчивые клинические преимущества после относительно короткого курса лечения по сравнению с доступными в настоящее время методами АИТ: СЛИТ и ПКИТ. Эти новые подходы могут увеличить приверженность к АИТ, поскольку многолетние требования к имеющимся в настоящее время методам АИТ являются вероятным сдерживающим фактором для начала лечения и соблюдения его процедуры.

Обсуждаются последствия разработки усовершенствованных вакцин против аллергии, которые могли бы использоваться такими непарентеральными путями. В частности, рассматриваются платформы презентации аллергенов и адъюванты, облегчающие таргетирование иммунных клеток на поверхности слизистой оболочки для содействия индукции толерантности.

В позиционных документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (EAACI) и Европейского Общества детской аллергии и клинической иммунологии (ESPACI) бронхиальная иммунотерапия не рекомендуется в связи с тем, что ее эффективность недостаточно документирована и существует риск развития тяжелых побочных эффектов астматического характера [22].

Литература к разделу

1. Boyce JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J. Allergy Clin. Immunol. 2010;126: S1–58.
2. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2018;(4):CD010638.
3. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE mediated food allergy. Allergy. 2018;73:799–815

4. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, et al. Efficacy, Safety, and Quality of Life in a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Low-Dose Peanut Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):479–491.e10. doi:10.1016/j.jaip.2018.10.048
5. AAAAI current status of oral immunotherapy [ICU] for the treatment of food allergies. [[accessed April 1, 2020]]; available on the Internet: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/allergy-library/oit>.
6. Enrique E, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;116:1073–1079.
7. Fleischer DM, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131:119–127.
8. Tang M. L. K., Mullins R. J. Food allergy: is the prevalence increasing? *Intern. Medical. J.* 2017;47: 256–261. doi: 10.1111 / imj.13362.
9. Buchanan A.D., Green T. D., Jones S. M., Scurlock a.m., Christie L., Althage K. A., Steele P. H., Pons L., Helm R. M., Lee L. A., and others. Egg oral immunotherapy in non-anaphylactic children with egg Allergy. *Immunol.* 2007;119:199–205. doi: 10.1016 / j. jaci.2006.09.016.
10. Vickery B. P., Pons L., Kulis M., Steele P., Jones S. M., Burks A. W. individualized IgE dosing based on oral egg immunotherapy and the development of tolerance. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:444–450. doi: 10.1016 / j. anai.2010.09.030.
11. Caminiti L, Pajno GB, Crisafulli G, et al. Oral Immunotherapy for Egg Allergy: A Double-Blind Placebo-Controlled Study, with Postdesensitization Follow-Up. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(4):532–539. doi:10.1016/j.jaip.2015.01.017
12. Tang ML, Martino DJ. Oral immunotherapy and tolerance induction in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):512–520. doi:10.1111/pai.12100
13. Sindher S, Fleischer DM, Spergel JM. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:233–243.
14. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitisation in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127 :1622–1624; Schneider LC, et al. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitisation in high-risk peanut-allergic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;132:1368–1374
15. Wood RA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137: 1103–1110
16. Logsdon SL, Oettgen HC. Anti-IgE therapy: clinical utility and mechanistic insights. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015:39–61

17. Bégin P, et al. J. Allergy Clin. Immunol. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using omalizumab. 2014;10:7
18. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(3):737-44.e8. doi:10.1016/j.jaci.2014.11.034
19. Sindher S, Fleischer DM, Spergel JM. Advances in the treatment of food allergy: sublingual and epicutaneous immunotherapy. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2016; 36:39–54.
20. Casale T.B., Stokes J.R. Immunotherapy: what lies beyond. J.Allergy Clin. Immunology. 2014, v. 133, p. 612–619.
21. Linda Cox, Enrico Compalati, Thomas Kundig, Mark Larche New directions in immunotherapy Curr Allergy Asthma Rep Curr Allergy Asthma Rep doi: 10.1007/s11882-012-0335-7.
22. Laurent Mascarell, Laurence Van Overtvelt, Philippe Moingeon Novel ways fo2006 Май;26 (2):283–306, vii–viii. doi: 10.1016 / j. iac.2006.02.009.r immune intervention in immunotherapy: mucosal allergy vaccines Immunol Allergy Clin North Am

13. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ АИТ СУБЛИНГВАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫМИ В РФ

В рутинной работе врача аллерголога существуют ситуации, которые недостаточно подробно освещаются в инструкциях и клинических рекомендациях. В основном гайдлайны направлены прежде всего на основные принципиальные позиции: постановку диагноза, выбор препарата, длительности терапии и т.д. Однако не менее важными и вызывающими затруднения и вопросы являются методика введения аллергена и тактика при развитии нежелательных явлений. Отличие между протоколами набора дозы характерны для всех препаратов, даже внутри одной группы аллергенов. Учитывая, что имеющиеся в РФ препараты, представлены продукцией ограниченного числа производителей, авторы посчитали необходимым добавить некоторые сугубо практические аспекты использования этих препаратов и решение типовых проблем, связанных с их использованием. В детской практике применение сублингвальных форм является предпочтительным, поэтому авторы решили рассмотреть особенности использования подъязычных форм, применяемых на рынке.

Исторически первыми лекарственными формами были капли, поэтому наш обзор мы начнем с аллергенов для сублингвального применения, выпускаемых в виде капель 300 ИР/мл.

«СТАЛОРАЛЬ»

СТАЛОРАЛЬ «Аллерген пыльцы березы»⁷

Препарат выпускается в виде натурального экстракта аллергена из пыльцы березы 10 ИР/мл, 300 ИР/мл.

СТАЛОРАЛЬ «Аллерген клещей»⁸ в качестве активного компонента содержит экстракт аллергена из клещей *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* в равных пропорциях 10 ИР/мл*, 300 ИР/мл

Вспомогательные вещества идентичные в обоих препаратах. В составе: натрия хлорид 590 мг, глицерол 5800 мг, маннитол 200 мг, вода очищенная до 10 мл.

Препараты не содержат солей алюминия, ртути, тяжелых металлов и фенола, используемых для стабилизации биологических продуктов, в частности вакцин и могут использоваться с высоким профилем безопасности.

Препараты показаны для терапии пациентов с 5 лет, страдающих аллергическим ринитом, конъюнктивитом, легкой или среднетяжелой формой бронхиальной астмы, имеющим повышенную чувствительность к пыльце березы или клещей домашней пыли в зависимости от вида аллергена.

Существуют варианты упаковки, получившие неофициальное название «начальный и поддерживающие курсы». Препарат поставляется в непрозрачных пластиковых коробках синего цвета с бумажной наклейкой и надписью «новый дозатор». Прозрачный раствор экстракта аллергена бывает от бесцветного до темно – желтого цвета (пыльца березы) и желто – коричневого цвета (клещи пыли). Раствор упакован в флаконы из темного стекла с резиновыми фольгированными крышками. В РФ в настоящее время поставляются только флаконы, оснащенные дозирующим устройством, отмеривающим дозу в виде спрея. Подобный дозатор не требует подсчета капель, доза отмеривается по количеству нажатий на кнопку. Ранее в России и до настоящего времени в некоторых странах Европы встречается дозатор старого образца, которые отмеривал капли препарата. Перед использованием необходимо удостовериться, какой дозатор в устройстве, по причине того, что доза в нажатиях (спреях) меньше дозы в каплях.

Форма выпуска в виде запаянной коробки не позволяет открыть упаковку до покупки и ознакомиться с инструкцией или убедиться в количестве флаконов, поэтому следует ознакомиться с информацией, содержащейся на наклейке на

7 Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения СТАЛОРАЛЬ «Аллерген пыльцы березы» ЛСР-008340/10-260321

8 Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения СТАЛОРАЛЬ «Аллерген клещей» ЛСР-008340/10-260321

коробке. Условия хранения и транспортировки подразумевают при температуре от 2 до 8 С. При этой температуре нераспечатанные флаконы сохраняют свою активность на протяжении заявленного срока годности. В случае необходимости, для флаконов, которые уже вскрыты и используются допускается перевозить препарат в ручной клади. Аллергены пыльцы стабильны при комнатной температуре, а открытый флакон обычно используется в течение нескольких недель.

Упаковка из 3 флаконов содержит 1 флакон 10 ИР/мл и 2 флакона 300 ИР/мл. Этот вид Сталорала используется для инициации терапии у пациентов с соответствующим видом чувствительности.

Упаковка из 2 флаконов 300 ИР/мл. По размеру и цветовому оформлению идентична упаковке из 3 флаконов, но содержит флаконы для поддерживающей терапии и принимается с 2-3 месяца от начала лечения.

Упаковка из 5 флаконов 300 ИР является наиболее экономичной и используется для поддерживающей терапии при условии необходимости ежедневного приема большого количества препарата.

Примерная длительность терапии препаратом Сталораль береза при предсезонно - сезонном курсе составляет 5-6 месяцев (4 месяца до и 1.5-2 месяца цветения). Учитывая, что в 1 нажатии содержится 0.2 мл препарата, при рекомендуемой суточной дозе на этапе поддержки 0.4 мл/сут до 0.8 мл/сут, курсовая доза за 180 дней составит 72 - 144 мл. Пациенту, получающему 2 нажатия ежедневно, в итоге будет необходимо примерно 7 флаконов с дозировкой 300 ИР/мл; при дозировке 4 нажатия в сутки - 14 флаконов на курс соответственно.

Для аллергена КДП аналогичные расчеты приводя нас к тому, что за месяц при приеме 2 нажатий в сутки будет использовано - 12 мл препарата, а при - 4 нажатиях в сутки - 24 мл/мес (флакон содержит 10 мл).

Введение препаратов Сталораль одинаковое для обоих представленных в РФ лекарственных аллергенов.

Приём аллергенов осуществляется утром, до чистки зубов (чтобы избежать микротравм от щетки) либо в течение дня перед едой. Дневное время приема связано с тем, что в случае возникновения нежелательных явлений пациент может быть подвергнут (само)наблюдению в течение нескольких часов. Дополнительным фактором может быть, доступность медицинской помощи выше днем, есть возможность связаться со специалистом – аллергологом для уточнения тактики.

Препарат закапывается под язык и удерживается в течение 2 минут, далее проглатывается. Основной лечебный эффект развивается при проникновении аллергена в лимфоузлы головы и шеи, поэтому время экспозиции аллергена необходимо соблюдать строго.

Первая фаза состоит из набора дозы. Прием начинают с флакона с дозировкой 10 ИР/мл (флакон с голубой крышкой) с одного нажатия на дозатор и

постепенно ежедневно увеличивают дозу до 5 нажатий со скоростью +1 нажатие в сутки. Т.о. за первые 5 дней пациенты начинают от 2 ИР аллергена и достигают 10 ИР к 5 дню приема.

Вторая фаза – терапия флаконом 300 ИР/мл. Это подбор эффективной дозировки препарата прием-поддерживающей дозы. Необходимо отметить, что в основном в регистрационных клинических исследованиях наибольшая эффективность была достигнута при приеме 240 ИР в сутки, но некоторые пациенты имеют высокую чувствительность и испытывают нежелательные явления при приеме препарата. В подобных случаях доза может быть меньше, но стоит стремиться к максимальной хорошо переносимой дозе. Необходимо понимать, что частота локальных реакций максимальна в первые дни от терапии и далее прогрессивно снижается, т. е. при необходимости может использоваться более медленный набор дозы или сочетание аллергена с антигистаминными препаратами. После первичной десенсибилизации к аллергену доза может быть увеличена. В случае хорошей переносимости целесообразно с 6 дня терапии увеличение дозы на 1 нажатие флакона 300 ИР/мл ежедневно до 4 нажатий в сутки максимально (см. таб. X.1).

После достижения необходимой дозы поддерживающая терапия СТАЛОРАЛЬ **«Аллерген пыльцы березы»** проводится не менее 2 месяцев до сезона и весь сезон. Препарат СТАЛОРАЛЬ «Аллерген клещей домашней пыли» применяется круглогодично. Дозировки для обоих аллергенов одинаковые и в дозе от 2 до 4 нажатий на дозатор ежедневно или 4 нажатия 3 раза в неделю. Предпочтительным является ежедневный прием препарата, так как он связан с лучшей приверженностью к лечению, чем применение 3 раза в неделю. Длительность терапии составляет 3–5 лет.

Перерыв в лечении может быть из-за возникновения коморбидного заболевания, возникновения дефектов слизистой рта, по немедицинским причинам.

В случае перерыва более недели в стадии набора дозы при использовании флакона 10 ИР/мл в самом начале терапии, набор нажатий осуществляют заново с 1 нажатия. В случае пропуска 1–2 дней при условии хорошей переносимости постепенное увеличение дозы не приостанавливают.

В случае перерыва в приеме аллергена Сталораль на этапе использования флакона 300 ИР/мл возможны 2 ситуации:

Перерыв <7 дней – принимается последняя хорошо перенесённая доза (т.е. график приема не меняется).

Пропуск > 7 дней, осуществляется возврат на 50 ИР (1 нажатие из флакона поддерживающей терапии 300 ИР), далее происходит набор дозы до максимально переносимой аналогично периоду начальной терапии до дозы 2–4 нажатия ежедневно.

Все ситуации, которые могут быть расценены как представляющие угрозу для пациента, случаи с неясной симптоматикой, возобновление дозы в сезон цветения должны осуществляться под активным наблюдением врача.

Таблица. Рекомендуемая схема начального курса АСИТ

День	Дозировка препарата	Количество нажатий на дозатор	Доза, ИР
1	10 ИР/мл (флакон с голубой крышкой)	1	2
2		2	4
3		3	6
4		4	8
5		5	10
6	300 ИР/мл (флакон с фиолетовой крышкой)	1	60
7		2	120
8		3	180
9		4	240

«ОРАЛЕЙР»

Таблетированный экстракт аллергенов 5 трав (ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимopheевка луговая) в равных пропорциях 100 ИР* и 300 ИР.

Выпускается в блистерах в 2 видах, начальный курс 100 ИР, 300 ИР, 30 таблеток и поддерживающий курс таблетки 300 ИР в упаковке 30 и 90 таблеток.

Препарат показан для терапии аллергического ринита и конъюнктивита, связанного с сенсibilизацией к злаковым травам. Бронхиальная астма не является противопоказанием к применению, более того АСИТ терапия по результатам метаанализов эффективна при астме, что позволяет надеяться на классовый эффект иммунотерапии [1], но в регистрационных исследованиях эффективность при этом заболевании не подтверждена и исследования сосредоточены на аллергическом рините. В показаниях к использованию ОРАЛЕЙР астмы нет. В отношении влияния на обострения астмы в исследованиях зафиксирована высокая безопасность, доказано, что число пациентов с астмой на фоне 3-летней терапии препаратом ОРАЛЕЙР не увеличивается, что может косвенно говорить о том, что трансформация ринита в астму замедляется [2].

Схема приема препарата и длительность аналогична сублингвальным каплям Stallergenes – используется предсезоно – сезонный курс приема. Лечение начинают за 4 месяца до начала цветения и продолжают в течение всего периода цветения (обычно 2 месяца). Длительность терапии составляет 3–5 лет.

Препарат принимается в дневное время, натощак. Таблетка помещается под язык и рассасывается в течение 1 минуты, затем слюна проглатывается. Первая доза должна быть принята в присутствии специалиста. Мы рекомендуем основываться на переносимости препарата и в случае развития нежелательных реакций на первом приеме, последующие 2 дозы принимать в кабинете, оснащенном противошоковым набором. Для 300 ИР у 62,6% пациентов отмечались разные побочные реакции. Исходя из обобщенного анализа безопасности, наиболее частыми нежелательными явлениями при приеме препарата были зуд во рту, раздражение глотки и головная боль (>10%), дополнительно часто фиксировались более чем у 5% пациентов кашель, отек в ротовой полости, зуд языка и в ушах, боли в глотке. В клинических наблюдениях не были зафиксированы случаи смерти, анафилаксии и необходимости применения реанимационной помощи [3].

Таблица. Схема набора дозы препарата ОРАЛЕЙР

Дни	Таблетки	Доза
1	1 таб. (маленький блистер)	100 ИР
2	2 таб. (маленький блистер)	200 ИР
3 и последующие дни	1 таб. (большой блистер)	300 ИР

Препарат Оралейр показал хорошую переносимость и используется амбулаторно после стадии набора дозы. Таблетка является неделимой, в случае плохой переносимости препарата по согласованию с лечащим врачом используется фармакологическая поддержка препаратами симптоматической терапии (антигистаминные, ГКС), либо в первые несколько дней возможен прием препарата раз в 1–3 дня с целью увеличить время восстановления и купировать острые реакции после приема препарата.

В случае пропуска дозы и паузы в приеме менее 7 дней, препарат принимается без изменения дозы и ритма введения амбулаторно дома. Если перерыв в приеме составил больший срок, особенно при перерыве, который совпадает с сезоном цветения и обострением, мы рекомендуем прием очередной дозы препарата в условиях аллергологического кабинета под наблюдением специалиста.

Курсовая доза за 1 сезон составляет 5 – 6 упаковок препарата по 30 таб (первая – начальный курс 100, 300 ИР) или возможно использование упаковок по 90 таблеток в блистере. Препарат не требует особых условий хранения, кроме соблюдения температурного режима < 25 °С.

ГРАЗАКС, РАГВИЗАКС, АКАРИЗАКС, ИТУЛАЗАКС

Препараты в виде лиофилизированных таблеток аллергена тимофеевки, амброзии и клещей домашней пыли, березы (ALK).

Гразакс® (Grazax®) 75 000 SQ-T – таблетка – лиофилизат экстракта аллергена пыльцы тимофеевки⁹.

Рэгвизакс (Ragvizax) 12 SQ-Amb – таблетка – лиофилизат из экстракта аллергена пыльцы Амброзии полыннолистной (*Ambrosia artemisiifolia*)¹⁰.

Акаризакс (Acarizax) 12 SQ- HDM – таблетка – лиофилизат, содержащая аллергены из клещей домашней пыли видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* в равных количествах¹¹.

Итулазакс – (ITULAZAX) 12 SQ – Bet таблетка – лиофилизат аллергены пыльцы березы бородавчатой (*Betula verrucosa*)¹².

Все лекарственные формы представляют собой таблетки – лиофилизат «ZYDIS».

Zydis – запатентованная технология производства таблеток, диспергируемых в полости рта, разработанная компанией R.P. Scherer Corporation. Таблетки Zydis растворяются во рту в течение 3 секунд, в связи с чем требуют аккуратного обращения. Таблетка не выдавливается из блистера, как другие препараты, а открывается путем снятия фольгированной оболочки блистера (направление снятия указано стрелкой). Принципиально важно, чтобы руки были сухие, т.к. лиофилизат может начать растворяться от минимальных количеств влаги и прилипнуть к пальцам.

Среди вспомогательных веществ наибольшего внимания заслуживает рыбный желатин (в составе высокомолекулярный – 1,50 мг и стандартной молекулярной массы – 13,50 мг). В инструкции не содержится указаний на то, что подобные дозы вызывали аллергию на рыбу. В постмаркетинговых наблюдениях не наблюдалось случаев развития анафилактических реакций при использовании препарата, что подчеркивается в инструкции производителем. В доступной литературе аллергия на желатин рассматривается в основном в аспекте сенсибилизации к красному мясу и α – gal. Авторы указывают, что у пациентов, сенсибилизированных к обычному желатину из мяса, не развиваются перекрестные реакции с желатином, получаемым из рыбы. Отмечается, что наилучшим способом диагностики

9 Инструкция по медицинскому применению препарата Гразакс® (Grazax®) ЛП-004127, дата обновления информации: 15.03.2017

10 Инструкция по медицинскому применению препарата РАГВИЗАКС (Ragvizax) ЛП-004529, дата обновления информации: 24.02.2019

11 Инструкция по медицинскому применению препарата Акаризакс (Acarizax) ЛП-005719, дата обновления информации: 20.12.2019

12 Инструкция по медицинскому применению препарата Итулазакс (Itulazax) ЛП-007534, дата обновления информации: 21.10.2021

аллергии на желатин являются нативные кожные пробы с желатином методом prick-prick, поскольку серологическая диагностика практически не эффективна [4]. Недоступность коммерческих диагностических аллергенов для прик-тестов и для серологического определения желатина рыбы делает невозможным предиагностику этого состояния. Кожные пробы с нативным лиофилизатом невозможны, т.к. препарат содержит аллерген клещей. Клинически сложно оценить частоту развития нежелательных реакций именно на вспомогательные препараты, т.к. испытываемые пациентом жалобы при сублингвальном приеме вероятнее связаны с аллергеном клещей, чем с желатином. Подобная технология изготовления таблеток с использованием желатина рыбы применяется в препаратах Мотилиум, Имодиум, Зипрекса. Нормальная переносимость этих таблеток может быть предиктором нормальной переносимости желатина рыбы. В любом случае мы рекомендуем динамическое наблюдение за пациентами с жалобами на анафилаксию, связанную с рыбой, при приеме препаратов в виде лиофилизированных таблеток.

Первая доза аллергена – целая таблетка лиофилизат обязательно принимается у специалиста, и она же является поддерживающей в течение всего периода лечения.

Аналогично традиционным таблеткам препарат помещается под язык, где мгновенно растворяется и проникает через слизистую. Слюну необходимо держать под языком в течение 1 минуты, затем содержимое ротовой полости проглатывается. Через 5 минут можно принимать пищу и воду.

Препарат не требует особых условий хранения, может перевозиться в ручной клади и храниться без холодильника ($t < 25^{\circ}\text{C}$).

Уникальность препаратов ALK состоит в отсутствии периода набора дозы. Препарат принимается сразу в полной дозе. С одной стороны, это позволяет большинству пациентов за один визит к врачу пройти инициацию аллергеном и продолжить прием препарата дома. Это существенно экономит время и расходы на посещение. Напротив, наибольшее количество вопросов возникает у высокосенсибилизированных пациентов и врачей, опасаящихся системных реакций. В регистрационных исследованиях не было зафиксировано случаев анафилаксии после приема таблеток – лиофилизатов аллергенов. Большинство реакций на препарат относятся к легким и локальным. Случаи серьезных нежелательных явлений в регистрационных исследованиях чаще всего были связаны с отеком и раздражением глотки, парестезиями, зудом языка.

Для Рагвизакса – аллергена амброзии незначительно отличается профиль безопасности препарата. Любые регистрируемые нежелательные явления наблюдались у 61% пациентов, в постмаркетинговых исследованиях отмечались единичные случаи системных реакций, ни одна из которых не привела к фатальному исходу. Частота развития локальных реакций не отличалась

у пациентов с астмой и без нее. При использовании Гразакс о каких-либо нежелательных реакциях сообщали до 57% пациентов, однако практически все были купированы в первые дни приема самостоятельно и не требовали отмены препарата. Акаризакс вызывал реакции различной степени тяжести у 51% пациентов [5].

В общем частота развития побочных реакций среди всех препаратов является сравнимой. Из-за большего количества высоко сенсibilизированных пациентов к амброзии у Рагвизакс, может быть, профиль безопасности выглядит несколько хуже среди препаратов ALK, однако он подобен по частоте реакций препарату Оралейр по данным представленной литературы.

Основной практической особенностью в использовании препаратов ALK является их режим приема и показания к терапии.

В показаниях Гразакс содержит аллергический ринит и доказанный в исследовании GAP и GT-08 болезнь-модифицирующий эффект. Для достижения максимального эффекта в отношении симптомов астмы Гразакс можно использовать в режиме круглогодичной терапии на протяжении 3 лет. По желанию препарат может применяться и по предсезонно-сезонной схеме с достаточным эффектом на симптомы аллергического ринита. Болезнь-модифицирующий эффект в регистрационных клинических исследованиях был доказан только для Гразакса благодаря долговременному клиническому исследованию эффективности и безопасности. Мы надеемся, что этот эффект является классовым для всех препаратов, однако необходимы качественные долговременные наблюдательные исследования, чтобы делать выводы об этих препаратах.

Акаризакс, подобно остальным препаратам клещей, применяется круглогодично, для Рагвизакс в инструкции указывается только предсезонно-сезонная схема с началом терапии не менее чем за 12 недель до начала пыления амброзии.

Гразакс и Рагвизакс могут использоваться с 5 лет, Акаризакс – с 12 лет.

АЛЛЕРГОИДЫ ЛУГОВЫХ ТРАВ И ПЫЛИ ЛАЙС

Аллергоиды производства ЛОФАРМА занимают ограниченное место в российской практике. Они представлены в виде таблетированных препаратов для сублингвального применения. Препараты выпускаются в дозировке 300 и 1000 АЕ и представлены в виде 2 препаратов, которые могут быть использованы с 5 лет.

ЛАЙС ДЕРМАТОФАГОИДЕС¹³ представляет собой модифицированный аллергенный экстракт (мономерный аллергоид из смеси клещей): *Dermatophagoides pteronyssinus* (50%) и *Dermatophagoides farinae* (50%).

¹³ Инструкция по медицинскому применению препарата ЛАЙС ДЕРМАТОФАГОИДЕС, ЛП-001303, дата обновления информации: 15.03.2016

ЛАЙС ГРАСС¹⁴ смеси луговых трав: бухарник шерстистый (*Holcus lanatus*) 33%, тимopheевка луговая (*Phleum pratense*) 33%, мятлик луговой (*Poa pratensis*) 33%, в равных пропорциях соответственно.

Препараты содержат в показаниях ринит и астму для Лайс Грасс и все аллергические реакции, вызванные клещами пыли для Лайс Дерматофагоидес. К сожалению, инструкция не содержит указаний на конкретные нозологические формы, однако в основном исследования были проведены на пациентах, имеющих сочетание ринита и астмы.

Схема набора дозы является короткой, начальный курс препарата содержит таблетки 300 и 1000 АЕ. Схема набора представлена ниже.

Блистер с таблетками 300 АЕ

день 1: 1 таблетка (экв. 300 АЕ)

день 2: 2 таблетки (экв. 600 АЕ)

день 3: 3 таблетки (экв. 900 АЕ)

день 4: 4 таблетки (экв. 1200 АЕ)

Со следующей недели используют блистер с таблетками 1000 АЕ.

За 4 дня набирается полная доза, и пациент начинает поддерживающий курс, и в дальнейшем получает лечение только таблетками 1000 АЕ. Инструкция рекомендует начинать лечение не позднее 2 месяцев перед сезоном и продолжать в течение всего сезона. Представленная эффективность в доступной литературе сравнима с другими препаратами. Необходимо отметить заметно меньшее число участников в исследованиях этих лечебных аллергенов, а также разнородные данные относительно безопасности. Подобно другим препаратам не зарегистрировано тяжелых анафилактических реакций, нежелательные побочные явления носили локальный и легкий характер. В инструкции частота встречаемости побочных эффектов не представлена, указывается на редкость реакция при использовании алергоида. Однако по данным разных авторов частота возникновения побочных явлений кардинально различалась. В метаанализе Mösges R. (2010) указывается, что в одних исследованиях частота нежелательных эффектов была 2%, а в других – побочные эффекты отмечали 11 из 28 пациентов [6, 7]. Собственный опыт использования свидетельствует, что локальные реакции на препарат отмечаются, особенно у высокосенсибилизированных пациентов. Схема набора дозы предусматривает постепенное введение препарата. Несмотря на высокий профиль безопасности,

¹⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата ЛАЙС ГРАСС, ЛП-001400, дата обновления информации: 13.03.2016

мы рекомендуем использовать схему, указанную производителем. Препарат принимают сублингвально и через 1-2 минуты проглатывают. В отличие от других таблеток аллергена, для препаратов Лайс допускается 2 недельный перерыв в терапии, далее принимается последняя перенесенная доза. При большем сроке – решение остается за врачом и инструкцией не оговаривается. Мы рекомендуем основываться на данных анамнеза и истории болезни. В случае небольшого перерыва, вне периода цветения и нормальной переносимости препарата возможно продолжение терапии с поддерживающей дозы 1000 АЕ. Если наблюдались серьезные причины для отмены лечебного аллергена, первоначально введение препарата сопровождалось значительными побочными эффектами, может быть рекомендовано начать терапию заново с 300 АЕ/сут.

В случае необходимости сочетанного использования 2 аллергенов препараты для сублингвальной АИТ принимаются отдельно. По понятным причинам, нет клинических контролируемых исследований применения лекарственных аллергенов разных производителей, но реальная практика показывает относительную безопасность и возможность такого сочетания.

Для препаратов Гразакс и Рагвизакс подобные исследования проведены, т.к. производители ставили целью исследовать переносимость совместного использования 2 аллергенов. Исследование совместного назначения тимофеевки и амброзии интересно еще тем, что традиционно рекомендуется значительно разносить время приема препаратов (например, утро и день). В исследовании J. Maloney (2015) после 2 недельного курса Гразакса, в ходе которого исчезали побочные явления от утреннего приема, во вторую фазу пациентам предлагали принимать Рагвизакс вечером при сохранении утренней дозы Гразакс. В течение еще 2 недель достигали отсутствия побочных явлений, затем тимофеевка и амброзия использовались с перерывом в 5 минут утром. Не наблюдалось повышения частоты побочных эффектов, и препараты переносились нормально [8]. Инструкция не указывает время сочетания аллергенов, врач может сам выбрать схему приема, исходя из переносимости препарата и возможностей пациента. Подчеркнем, что в данном исследовании изучалась только безопасность, но не эффективность.

14. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И АИТ

Практические вопросы безопасности

В ходе набора дозы и во время применяемой терапии вследствие приема аллергена могут развиваться ряд нежелательных побочных явлений, вплоть до серьезных. Наиболее часто описываются локальные реакции в месте приема препарата (во рту и глотке), реже встречаются обострения имеющихся аллергических заболеваний (аллергического ринита, астмы, дерматита), возможно развитие крапивницы с ангиоотекотом, анафилаксии.

Лечение всегда прекращают при развитии анафилаксии, особенно при подкожном введении аллергена. Случаи анафилаксии при сублингвальном приеме казуистические, в регистрационных исследованиях анафилаксии не было, но сообщались о случаях системных реакций при рутинном использовании. После свершившейся анафилаксии вопрос о целесообразности и безопасности иммунотерапии решается индивидуально. Приостановка АИТ требуется также при развитии аллергического эозинофильного эзофагита до момента купирования его проявлений. Возобновление терапии необходимо рассматривать при условии стойкой ремиссии заболевания.

Наибольшее количество вопросов вызывают у практического врача целесообразность и безопасность использования антигистаминных препаратов, топических стероидов у пациентов, принимающих АИТ. Противоаллергические препараты обладают разным по силе и направленности влиянием на продукцию цитокинов иммунными клетками. Антигистаминные препараты, за счет влияния на тучные клетки и реакции немедленного типа, а также глюкокортикостероиды, тормозящие позднюю фазу клеточного воспаления, потенциально могут влиять на эффективность иммунотерапии и частоту развития побочных явлений.

С практической точки зрения, необходимо понимать, что большинство существующих исследований иммунотерапии предполагают, что в ходе лечения пациент при необходимости может получать симптоматические препараты.

Ингаляционные стероиды и АИТ

Протокол АИТ при астме, подразумевает, что пациенты имеют как минимум частично, а лучше контролируемое течение заболевания с ОФВ₁ > 70 – 80% и низкую вариабельность проходимости бронхов. Подобного эффекта у пациентов с персистирующей астмой можно достигнуть только при использовании топических стероидов. Все регистрационные исследования использования АИТ при БА подразумевают совместное применение ГКС, и в этих условиях

иммунотерапия оказывается эффективной. Рассмотрим для примера клиническое исследование препарата Акаризакс при БА, индуцированной клещами пыли. В КИ III фазы MITRA и II фазы MT-02 изучалось влияние иммунотерапии на количество обострений и потребление иГКС. Основными выводами стало закономерное снижение потребленной дозы стероидов в группе АИТ по сравнению с плацебо, уменьшение использования бронхолитиков, а также количества дневных и ночных симптомов. В аспекте нашего обзора интересен один из выводов: максимальный эффект и максимальная разница в дозе иГКС после лечения аллергеном наблюдалась у пациентов, получающих дозы будесонида выше 400 мкг/сут, т. е. пациенты получали эквивалент III. Все пациенты независимо от дозы получали сходные иммунологические изменения, заключающиеся в росте специфических блокирующих антител IgG4 к клещам домашней пыли [9]. Конечные точки исследования показывают, что ингаляционные ГКС имеют минимальный системный эффект, не влияют на эффективность иммунотерапии и формирование гуморальных факторов защиты.

Антигистаминные препараты и АИТ

Современные антигистамины обладают слабым системным противовоспалительным действием. Длительное использование цетиризина при пыльцевой аллергии позволяет достоверно снизить не только количество симптомов у детей, но и уменьшить уровень экспрессируемых ICAM-1 рецепторов в слизистой носа и их уровень в лаважной жидкости, а также уменьшить инфильтрацию лимфоидными клетками [10]. На этом феномене основаны рекомендации длительного регулярного назначения препаратов при первых признаках пыления еще до развития симптомов. Ранее были опасения в отношении возможного снижения эффективности приема аллергенов и антигистаминных препаратов.

В практической работе антигистамины могут использоваться в сочетании с лечебными аллергенами в 2 случаях:

1. Применение антигистаминных препаратов в сезон цветения для купирования симптоматики, вызванной естественной экспозицией аллергена.
2. Назначение антигистаминных средств и их сочетание с препаратами для АИТ вне сезона для профилактики и лечения симптомов и нежелательных явлений, индуцированных введением лечебного аллергена в начале терапии.

Рассмотрим ситуацию сезонного назначения препаратов H1-блокаторов. Для примера, рассмотрим действие препарата ОРАЛЕЙР – таблетированного аллергена смеси злаков. В исследовании A. Didier (2007) пациенты получали терапию симптоматическими препаратами для купирования симптомов на фоне терапии АИТ или плацебо. В исследуемой группе несмотря на фармакологическое лечение, в сезон наблюдались рост IgG4 в среднем в

3,7 раз по сравнению базальным уровнем и последующее снижение индекса лекарственной нагрузки после терапии [11]. Все регистрационные исследования, посвящённые изучению эффективности лиофилизированных аллергенов компании ALK, в качестве критерия иммунологической эффективности использовали рост уровня блокирующих антител к специфическому аллергену. Во всех вышеупомянутых случаях на фоне сублингвальной терапии в сезон применялись антигистаминные и интраназальные глюкокортикостероиды, но, несмотря на этот факт, в исследованиях отмечался рост антител и наблюдалась клиническая эффективность терапии.

Использование антигистаминных препаратов в качестве премедикации чрезвычайно распространено при проведении субкутанной АИТ, особенно если используются ускоренные схемы или яды насекомых.

В двойном слепом плацебо – контролируемом исследовании U.R. Muller (2008) применялся левоцетиризин в качестве вспомогательной терапии во время АИТ аллергенами жалящих насекомых. Использовалась дозировка 5 мг/сут за 2 суток до начала и в течение 21 дня ускоренного курса АИТ. В ходе работы было показано, что побочные эффекты развивались чаще в группе плацебо, чем при использовании левоцетиризина. Более того 4 пациента из группы плацебо выбыли из-за нежелательных явлений. Уровни специфических IgG и стимулированных фосфолипазой яда пчёл Т-лимфоцитов повышались значимо в обеих группах. Уровни INF- γ и ИЛ13 были сходными в обеих группах, но уровень интерлейкина 10, оказывающего максимальное влияние на регуляторные Т-лимфоциты, был достоверно выше в группе левоцетиризина. Дополнительно отмечалась сниженная экспрессия гистаминовых рецепторов на специфических Т-клетках в группе, получающих антигистаминные препараты [12].

Использование антигистаминных препаратов у пациентов с аллергическим ринитом за 2 часа до введения аллергена пыльцы кедра позволило значимо снизить частоту побочных эффектов, избежать серьезных нежелательных реакций и достигнуть более высоких доз на этапе поддерживающего лечения [13].

Использование омализумаба перспективно при специфической иммунотерапии анафилаксии. Омализумаб позволяет снизить до минимальной частоту развития анафилактических реакций при сохранении эффективности АИТ [14]. Необходимо помнить, что в показаниях к применению Омализумаба специфической иммунотерапии и профилактики анафилаксии нет.

На момент написания документа в реальной практике использование антигистаминных препаратов в качестве симптоматической терапии при АИТ и развитии нежелательных явлений должно быть обязательным. При легких и среднетяжелых нежелательных явлениях в ходе иммунотерапии АГ препараты являются препаратами выбора. Серьезные побочные явления могут требовать введения ингаляционных и системных стероидов, бронхолитиков, адреналина.

Нет оснований для опасения влияния антигистаминных препаратов на эффективность терапии. При необходимости показано использование блокаторов H₁-рецепторов второго поколения, не влияющих на показатели артериального давления и не угнетающие дыхательный центр. В случае развития более тяжелой реакции при проведении АИТ особенно с изменениями артериального давления, при сохранении/нарастании ангиоотека, нарушении дыхания в течение времени наблюдения – адреналин должен быть препаратом выбора. У высоко сенсibilизированных пациентов антигистаминные препараты должны быть назначены за 1-2 дня до начала иммунотерапии перед первым приемом препарата. Учитывая, что АГ II поколения оказывают крайне ограниченный эффект на профилактику анафилаксии, но могут маскировать кожные реакции, рекомендовано высоко сенсibilизированных пациентов наблюдать не менее 60 минут после приема препарата, контролируя системное артериальное давление до и после приема лечебного аллергена.

Использование иммунотерапии в умелых руках способно модифицировать течение заболевания, предотвратить новую сенсibilизацию и трансформацию ринита в астму. Практические подходы к АИТ основаны на принципах доказательной медицины и на данных клинических исследований, однако искусство врача проявляется в полной мере при принятии нестандартных решений. Авторы надеются, что глава будет полезна не только врачу практику, только начавшему заниматься иммунотерапией, но и опытным аллергологам.

Литература к разделу

1. Normansell R, Kew KM, Bridgman A-L. Sublingual immunotherapy for asthma. Cochrane Airways Group, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Published online August 28, 2015. doi:10.1002/14651858.CD011293.pub2
2. Didier A, Worm M, Horak F, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(3):559-566. doi:10.1016/j.jaci.2011.06.022
3. Didier A, Wahn U, Horak F, Cox LS. Five-grass-pollen sublingual immunotherapy tablet for the treatment of grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: 5 years of experience. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014;10(10):1309-1324. doi:10.1586/1744666X.2014.957677
4. Caglayan-Sozmen S, Santoro A, Cipriani F, Mastroiilli C, Ricci G, Caffarelli C. Hazardous Medications in Children with Egg, Red Meat, Gelatin, Fish, and Cow's Milk Allergy. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):501. Published 2019 Aug 19. doi:10.3390/medicina55080501

5. Nolte H, Maloney J. The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases. Published online 2018. doi:10.1016/j.alit.2018.03.008
6. 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.
7. Passalacqua G, et al. Randomised double-blind controlled study with sublingual carbamylated allergoid immunotherapy in mild rhinitis due to mites. *Allergy.* 2006;61:849-5
8. Maloney J, Berman G, Gagnon R, et al. Sequential Treatment Initiation with Timothy Grass and Ragweed Sublingual Immunotherapy Tablets Followed by Simultaneous Treatment Is Well Tolerated. Published online 2015
9. Virchow JC et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016; Apr 26;315(16):1715-25. doi: 10.1001/jama.2016.3964
10. Ciprandi G, Tosca M, Ricca V, et al. Cetirizine treatment of rhinitis in children with pollen allergy: evidence of its antiallergic activity. *Clin Exp Allergy.* 1997;27(10):1160-1166.
11. Didier A, Malling H-J, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2007;120(6):1338-1345. doi:10.1016/j.jaci.2007.07.046
12. Müller UR, Jutel M, Reimers A, et al. Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):1001-1007e4. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.007
13. Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(4):600-605. doi:10.1016/s1081-1206(10)63556-9
14. Lee TH, Chan JKC, Lau PC, Luk WP, Fung LH. Peanut allergy and oral immunotherapy. *Hong Kong Med J.* 2019;25(3):228-234. doi:10.12809/hkmj187743

