

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие для врачей

Минск БелМАПО
2019

УДК 616-056.43-085.37-053.2(075.9)

ББК 52.54я73

А 50

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 2 от 20.02. 2019

Авторы:

Беляева Л.М. доктор медицинских наук, профессор,
Чижевская И.Д. кандидат медицинских наук, доцент,
Микульчик Н.В. кандидат медицинских наук, доцент,
Войтова Е.В. кандидат медицинских наук, доцент,
Буза Д.В. кандидат медицинских наук

Рецензенты:

заведующий кафедрой детских инфекционных болезней БГМУ д.м.н.,
профессор Романова О.Н.;
кафедра пропедевтики детских болезней БГМУ

А 50 **Аллергенспецифическая** иммунотерапия у детей : учеб.-метод.
пособие /Л.М. Беляева [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2019. – 53 с.

ISBN 978-985-584-334-5

В учебно-методическом пособии обобщены имеющиеся в литературе современные представления о механизмах аллергенспецифической терапии. Представлены современные взгляды на общей характеристики основных лечебные формы аллергенов.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности педиатрия (дисциплина иммунная система и реактивность детского организма), аллергология и иммунология (дисциплина клиническая иммунология); повышение квалификации (врачи-педиатры, врачи аллергологи-иммунологи, врачей общей практики, врачи клинические фармакологи, врачи реабилитологи), преподавателей медицинских ВУЗов, преподавателей медицинских колледжей с высшим медицинским образованием.

УДК 616-056.43-085.37-053.2(075.9)

ББК 52.54я73

ISBN 978-985-584-334-5

© Беляева Л.М., [и др.], 2019

© Оформление БелМАПО, 2019

Введение

Аллергические болезни являются одной из частых причин нарушения состояния здоровья детей. По данным эпидемиологических исследований, аллергические реакции и болезни отмечаются у 20–50% детского населения. Патогенетическую основу аллергических заболеваний составляет иммунное воспаление, возникающее под воздействием аллергенов вследствие нарушения регуляции иммунного ответа, наследственного предрасположения к аллергии, изменения барьерной функции органов и тканей.

Аллергия рассматривается как реакция организма на особенное в дозовом и временном отношении поступление аллергена во внутренние его среды. В связи с этим в лечении аллергических болезней большое значение придается элиминации специфических триггерных факторов и применению иммунологических методов нивелирования воздействия причинно-значимых аллергенов.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является в настоящее время единственным методом лечения, оказывающим влияние на естественное течение аллергических болезней с достижением стойкой клинической ремиссии за счет изменения реагирования иммунной системы организма на аллерген. АСИТ считается наиболее эффективным способом лечения аллергических болезней, как у детей, так и взрослых. Метод АСИТ представляет собой введение в организм больного лечебных аллергенов (аллерговакцин) в возрастающих дозах до уровня, при котором возможно уменьшение проявлений болезни при последующей экспозиции с аллергеном.

История становления АСИТ заняла более 100 лет: ещё в 1819 году английский врач Д.Босток описал «сенную лихорадку»; в 1869 году уже Д.Блекли, пытаясь определить, что являлось причиной обострений сенной лихорадки, поставил на себе кожные пробы (втирая пыльцу в повреждённые участки кожи); в 1902–1905 годы врачи из Гамбурга, Прауснитц и Дунбар, страдавшие сенной лихорадкой, так же установили, что симптоматика сенной лихорадки вызвана пыльцой растений. Впервые в качестве терапевтического метода АСИТ предложили Леонард Нун и Д.Фримен в 1911 году при лечении поллиноза (сенной лихорадки = аллергического заболевания, вызванного пыльцой растений): публикация в журнале «Ланцет» сообщала сведения об успешном выздоровлении около 20 больных сенной лихорадкой. При лечении астмы иммунотерапия аллерговакцинами с успехом использовалась Кауфилдом в 1921 году.

В 1907 г. А.М. Безредка в Париже одним из первых в мире начал работу по созданию аллерговакцины на основе пыльцы. История АСИТ в России связана со школой академика А.Д. Адо. Под руководством А.Д. Адо проводились фундаментальные исследования природы и источников аллергенов. Для диагностики и лечения аллергических заболеваний в 60-е годы прошлого века было налажено производство пыльцевых, пылевых, пищевых и бактериальных аллергенов. Впервые создавались,

совершенствовались и внедрялись в практическое здравоохранение методы аллергенспецифической диагностики и АСИТ при поллинозах. Многолетний опыт проведения АСИТ при аллергических заболеваниях, в том числе бронхиальной астме (БА), подтвердил высокую терапевтическую эффективность метода.

Этот метод лечения состоит во введении в организм пациента возрастающих доз того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность и который ответствен за клинические проявления заболевания. Целью лечения является снижение чувствительности пациента к естественной экспозиции данного аллергена — специфическая гипосенсибилизация. Именно под таким названием этот метод существовал долгое время. С накоплением сведений о том, что в основе лечебного действия этого метода лежат (преимущественно) иммунологические механизмы, его стали именовать специфической (аллергенспецифической) иммунотерапией. Поскольку введением аллергена достигается иммунологически (преимущественно) опосредованное повышение «устойчивости» к действию антигена (аллергена), при этом было установлено сходство самой процедуры с вакцинацией, а аллергенных экстрактов — с вакцинами. Поэтому в настоящее время довольно часто вместо терминов «аллергенные экстракты» или «лечебные аллергены» стали использовать термин «аллергенные вакцины» («аллерговакцины»).

Со времени появления аллергенспецифической гипосенсибилизирующей терапии (аллергенная иммунотерапия — АСИТ по новой номенклатуре 2017 года, ЕААСИ) накоплен огромный опыт клинического применения АСИТ. Она стала одним из наиболее научно оправданных и широко используемых эффективных методов лечения аллергических заболеваний, в первую очередь тех, которые связаны с IgE-опосредованным механизмом аллергии. Данный метод является единственным болезнью-модифицирующим методом лечения аллергических заболеваний. Был достигнут значительный прогресс в доказательстве эффективности и безопасности АСИТ в лечении, как респираторной аллергии, так и гиперчувствительности к яду перепончатокрылых, а последние многообещающие данные свидетельствуют о том, что данный метод может быть также болезнью-модифицирующим в отношении пищевой аллергии и атопического дерматита (АтД).

Однако у АСИТ есть некоторые уязвимые места, в основном вследствие:

- некоторых разногласий в задокументированных данных об эффективности метода;
- недостаточных данных об экономической эффективности;
- различного пропорционального соотношения врачей, занимающихся лечением пациентов с аллергическими заболеваниями, и различного уровня их подготовки;

- недостаточной осведомленности об АСИТ в общей популяции населения и смежных специалистов;
- значительной разницы между режимами терапии и продуктами, применяющимися в ходе лечения, или и того и другого вместе;
- значительного варьирования в выборе потенциальных кандидатов для проведения АСИТ.

Огромный мировой опыт клинического применения АСИТ нашел отражение в соответствующих рекомендациях. Международные рекомендации подготовлены сообществами врачей аллергологов-иммунологов. При этом особый интерес представляют рекомендации по АСИТ экспертных групп Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergology, Asthma and Immunology, AAAAI), Американского колледжа аллергологии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI), Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO) и др. Восемь метаанализов включили все публикации за последние 20 лет: два – для подкожной иммунотерапии (ПКИТ), шесть – для сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ).

Согласно Глобальной инициативе по борьбе с БА пересмотра 2017 г. (Global Initiative for Asthma, GINA), АСИТ внесена в схему ступенчатой терапии. Рекомендовано рассмотреть назначение СЛИТ больным БА с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли и аллергическим ринитом, которые испытывают обострения, несмотря на применение базисной терапии, ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС), обеспечивающих объем форсированного выдоха более 70% от должных величин.

Всемирная организация здравоохранения и WAO издадут регламентирующие и поясняющие документы, посвященные АСИТ, основанные на данных метаанализов.

По данным ряда исследований, АСИТ позволяет предотвратить прогрессирование болезни у пациента, у которого атопический марш начался с более легких клинических проявлений. Данные крупного ретроспективного когортного исследования продемонстрировали, что АСИТ эффективна в предупреждении развития БА у пациентов с аллергическим ринитом в условиях реальной клинической практики.

Международный согласительный документ по аллерген-специфической иммунотерапии представляет собой лаконичный документ авторства многонациональной группы экспертов, которая провела анализ соответствующей литературы и суммировала ключевые положения по АСИТ. В документе собраны лучшие научные доказательства и мнения ведущих экспертов с целью создания ресурса для специалистов здравоохранения, занимающихся лечением аллергических заболеваний.

Документ разъясняет рациональную составляющую применения данного метода лечения, основанную на фармакоэкономическом анализе, которая сможет сделать АСИТ более доступной. Данные рекомендации являются универсальными и могут быть легко адаптированы под системы здравоохранения во всех странах мира с учетом региональных возможностей диагностики и терапевтических мероприятий.

Давно признанным и обоснованным положением аллергологии является то, что первым обязательным этапом противоаллергического лечения должно быть проведение комплекса мероприятий, направленных на исключение или ограничение аллергенного воздействия на пациента. Если элиминационные меры недостаточны, то проведение АСИТ становится необходимым, при соблюдении комплекса мероприятий, направленных на исключение или ограничение аллергенного воздействия на пациента.

Фармакотерапия аллергических заболеваний проводится в настоящее время несколькими группами противоаллергических лекарственных препаратов, позволяющих эффективно контролировать симптомы заболевания (H₁-антигистаминные средства, антилейкотриеновые препараты, стабилизаторы клеток-мишеней аллергии — препараты кромоглициевой кислоты, ксантиновые производные, β₂-агонисты, топические и системные кортикостероидные препараты). Однако, с одной стороны, применение фармакологических препаратов не должно заменять АСИТ, а с другой — АСИТ предусматривает дополнительное использование и фармакологических средств, если в том возникает потребность. Содержащееся в целом ряде международных и национальных рекомендаций предложение приступать к АСИТ только в тех случаях, когда фармакотерапия неэффективна, не может быть принято. Это объясняется тем, что АСИТ тем эффективнее, чем раньше она начала проводиться.

Своевременно проведенная АСИТ позволяет предотвратить переход заболевания в более тяжелые формы и снижает (или даже полностью устраняет) потребность в лекарственных препаратах. После завершения АСИТ удается добиться многолетней ремиссии, чего нельзя достичь лекарственными средствами. АСИТ распространяет свое действие на все звенья аллергического процесса: на собственно иммунологическое звено, на эффекторные клетки (на тучные клетки) ранней фазы, на клетки-участники поздней фазы аллергического ответа, снижает не только аллергенспецифическую тканевую чувствительность, но и неспецифическую тканевую гиперреактивность, предупреждает расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность. Ни одно фармакологическое лекарственное средство не обладает таким полифункциональным действием. Именно в силу этих важных обстоятельств в аллергологии давно сложилось мнение о необходимости как можно более раннего начала проведения аллерген-специфического лечения, обеспечивающего профилактику обострений заболевания.

Лечебные аллергены

На протяжении всей истории существования клинической аллергологии для аллергенспецифической диагностики и лечения использовали преимущественно препараты, получаемые экстракцией водно-солевым раствором активных действующих начал из различного сырья (растительного и животного происхождения), при контакте с которым возникают аллергические болезни и реакции. Такие водно-солевые экстракты помимо аллергенов содержат иные компоненты, которые отражаются на качестве препарата. Поэтому аллергенные препараты подвергают специальной очистке, методы которой все время совершенствуются. Важнейшая проблема качества аллергенных препаратов, которая не решена до настоящего времени, заключается в их стандартизации. На разных континентах и в разных странах существуют свои принципы и методы стандартизации аллергенов. Понятно, что при таком подходе невозможно сопоставить аллергенную активность препаратов разных производителей, а несовершенство идентификации самих аллергенных начал в препаратах затрудняет сопоставление аллергенной активности препаратов разных серий даже одного производителя. Поэтому в настоящее время формируется общая всемирная стратегия стандартизации аллергенных препаратов, предусматривающая обязательную стандартизацию аллергенов по следующим трем признакам:

- суммарная аллергенная активность;
- биологическая активность;
- содержание в препарате главных аллергенов в единице массы.

Общая всемирная стратегия стандартизации препаратов аллергенов предусматривает определение суммарной аллергенной активности, биологической активности и содержания главных аллергенов в единице массы препарата.

Основная проблема стандартизации аллергенных препаратов связана с отсутствием единых протоколов стандартизации для всех производителей. В США регулирующим органом, осуществляющим стандартизацию, контроль за качеством и чистотой лечебных аллергенов, является FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств). В Европе оценкой соответствия экстрактов аллергенов всем требованиям Европейской Фармакопеи занимается ЕМА (European Medicines Agency — Европейское агентство по лекарственным средствам). Также в европейских странах действует несколько регулирующих организаций, которые придерживаются единых установленных правил в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Специфическая активность и концентрация аллергенов каждым производителем длительное время определялась посредством методологических подходов, удобных только для него, то есть с использованием своих внутренних стандартов — In House Reference Standard (IHRS).

Использование собственных внутренних стандартов делает практически невозможным сравнение качества продукции различных производителей. Даже если количество главных аллергенов установлено, различия в методиках количественного определения, эталонных экстрактах и используемых антителах могут повлиять на результат. Таким образом, для сравнения диагностических и иммунотерапевтических средств от разных производителей следует использовать одинаковые аналитические методы и материалы.

В настоящее время для разных производителей стало важным определение содержания главных аллергенов, преимущественно ответственных за повышенную чувствительность организма к сложному по составу аллергену. С этой целью Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) передаёт в распоряжение разных стран международные референс-стандарты, содержащие определённые количества соответствующих аллергенов. ВОЗ также была предложена система международных единиц — International Units (IU). В этих единицах выражается биологическая активность международных стандартов, разработанных организацией. Но, несмотря на все достоинства, международные референс-стандарты не получили широкого распространения: каждый производитель использует свой IHRS и активность каждого стандарта выражает в своих собственных единицах. Разработка одной унифицированной единицы, по которой проводилась бы стандартизация у подавляющего большинства производителей, до сих пор остаётся практически нерешаемой задачей.

Согласно требованиям Европейской фармакопеи, препараты аллергенов, предназначенные для парентерального применения, а также глазные препараты, препараты для ингаляций и препараты для проведения кожных проб должны производиться в асептических условиях. Эти препараты должны выдерживать испытание на стерильность. Нестерильные аллергенные препараты должны соответствовать требованиям, предъявляемым к нестерильным фармацевтическим препаратам. Аллергенные экстракты могут содержать в своём составе консерванты, природа и концентрация которых нормируется.

Суммарную аллергенную активность лекарственного препарата стандартизуют по соотношению вызываемой им кожной реакции на аллерген (prick-тест) со степенью кожной реакции на гистамин у больных, чувствительных (сенситизированных) к данному аллергену. Таким образом, основным методом стандартизации аллергенных экстрактов является определение биологической активности препарата посредством способности связывания комплекса антиген-антитело (АГ-АТ).

Для оценки биологической активности используют методы *in vitro* и *in vivo*. К *in vitro* методам относятся такие методы, как изоэлектрофокусирование, электрофорез в полиакриламидном геле с додецил-сульфатом натрия, IgE-иммуноблоттинг, перекрёстный радиоиммуноэлектрофорез, радиоаллергосорбентный тест (РАСТ),

используемый для оценки IgE-связывающих свойств препарата. К методам *in vivo* относятся: кожные пробы, prick-тесты, аппликационные, скарификационные, внутрикожные тесты.

Выпускаемые в настоящее время диагностические и лечебные аллергены стандартизуют по содержанию в препарате единиц белкового азота, а их аллергенную активность устанавливают по результатам кожного тестирования на чувствительных к этому аллергену пациентах, но количественно не оценивают ни в испытаниях *in vitro*, ни на пациентах. Технология получения и стандартизации аллергенов должна быть приведена в соответствие с современным мировым уровнем, для чего необходимо обеспечение и выполнение соответствующих национальных научно-технических программ.

Аллергенная активность препарата в первую очередь обусловлена биологической активностью исходного сырья. Известно, что в разных сериях сырья, в зависимости от времени и места сбора, возможна вариабельность композиции и концентрации аллергенов. Процесс стандартизации позволяет сгладить природные вариации и гарантирует стабильность иммунологической активности препарата, что, в свою очередь, дает врачу уверенность в реакциях пациента и в эффективности терапии.

В мире долгое время широко были распространены 2 системы стандартизации аллергенов:

- единица аллергенной активности (AU) (Allergy Units), разработанная Turkeltaub в лаборатории FDA в США, основанная на кожной реакции пациента *in vivo*, выраженная в суммарном диаметре эритемы в мм на внутрикожное титрование аллергеном;

- биологическая единица BU (Biological Units), разработанная и применяемая в Европе, позволяющая измерять дозу аллергена в биоэквивалентных единицах, которые рассчитываются по кожной реакции при prick-тестировании. 1000 BU/мл эквивалентны кожной реакции пациента на раствор гистамина в дозе 10 мг/мл. Одним из примеров стандартизации аллергенов в биологических единицах является использование ИР (индекс реактивности).

В настоящее время появилось много препаратов, имеющих различную маркировку своих коммерческих серий лечебных и диагностических аллергенных экстрактов, характеризующих их иммунологическую активность. Среди них:

- биологическая аллергенная единица — Biological Allergenic Unit (BAU),
- единица активности АСИТ — Specific treatment unit (STU),
- индекс реактивности (ИР) — Index of reactivity (IR-Europe),
- единица активности радиоаллергосорбентного теста — Activity Units by RAST (AUR-Europe),
- единица эквивалента гистамина НЕР,
- таблетка (Т)

- единица (U) — вид экстрактов для терапии сенсibilизированных пациентов — Standardisation Quality (SQ-T или SQ-U).

Также встречаются единицы, которые стандартизируются по специфической активности связывания IgG, а не IgE — SU. К ним относятся диагностическая биологическая единица — DBU и лечебная терапевтическая стандартизированная единица TSU.

Выпускаемые в настоящее время Российскими производителями диагностические и лечебные аллергены стандартизуют по содержанию в препарате единиц белкового азота (PNU), а их аллергенную активность устанавливают по результатам кожного тестирования на чувствительных к этому аллергену пациентах, но количественно не оценивают ни в испытаниях *in vitro*, ни на пациентах. Недостатком данного метода является то, что он оценивает лишь общее количество белка в экстракте аллергена без оценки, какая его часть приходится на мажорный аллерген и обладает необходимой аллергенной активностью, а какая присутствует в неактивном состоянии либо в виде неспецифических аллергенов.

Новые технологии клонирования белковых молекул уже сейчас позволили получить многие важные аллергены (аллергены пыльцы растений, клеща домашней пыли, эпидермиса некоторых животных, насекомых, ядов перепончатокрылых и др.) в виде индивидуальных рекомбинантных белков, имеющих сравнимую аллергенную активность с соответствующими природными белковыми аллергенами. Такая новая технология облегчит стандартизацию аллергенных препаратов, позволив количественно определять главные аллергены в производственных сериях лекарственных форм.

Препараты аллергенов предназначены для *in vivo* диагностики и лечения аллергических заболеваний, опосредованных иммунологическими реакциями повышенной чувствительности (IgE-зависимые) к аллергенам различной природы.

Аллергены классифицируют на неинфекционные (пыльцевые, бытовые, эпидермальные, пищевые, инсектные) и инфекционные (грибковые, бактериальные). Аллергены, обработанные химическими веществами (например, формальдегидом или цианатом калия), называют аллергоидами.

Аллергены и аллергоиды производят в виде монопрепаратов, содержащих экстракт из сырья одного вида, а также в виде микст-препаратов, содержащих экстракты из нескольких видов сырья. В качестве консерванта в состав препаратов аллергенов могут входить фенол (2,0 – 4,0 мг/мл) или формальдегид (не более 0,14 мг/мл). Препараты на основе аллергенов могут выпускаться в виде парентеральных, пероральных, сублингвальных, ингаляционных и офтальмологических лекарственных препаратов или препаратов для проведения кожных проб.

Для диагностических целей используют немодифицированные экстракты аллергенов или экстракты в 50 % растворе глицерина для кожных проб.

Основные лечебные формы аллергенов:

- водно-солевые экстракты аллергенов пыльцы деревьев, злаковых трав, сорных трав, домашней пыли, клещей рода *Dermatophagoides* для подкожной АСИТ;
- алергоиды, полученные путем полимеризации аллергена формальдегидом или карбамелированием;
- аллергены, адсорбированные на суспензии фосфата кальция или гидроокиси алюминия, для подкожной АСИТ;
- аллергены для сублингвального применения.

Аллергенные экстракты представляют собой лекарственные препараты, которые могут быть использованы для диагностики, профилактики и лечения аллергических болезней. На протяжении всей истории клинической алергологии их получали экстракцией водно-солевым раствором активных действующих веществ из различного сырья растительного и животного происхождения, вызывающих аллергические реакции и заболевания. Процесс приготовления экстрактов аллергенов на основе природного сырья включает следующие этапы: измельчение, экстракция, очистка, диализ, стерилизация, проба на токсичность.

Важное значение имеет оценка качества исходного сырья (растения, клещи домашней пыли, насекомые, грибы и т.д.). В сырье регламентируется содержание посторонних примесей. При проведении визуального и микробиологического анализов допускается присутствие не более 1% любых посторонних примесей в исследуемом образце. Для измельчения сырья используют лабораторный миксер, ультразвуковые приборы.

Полученные водно-солевые экстракты содержат, помимо алергенных, другие компоненты, что влияет на качество препарата. Поэтому алергенные препараты подвергают специальной очистке, которая может быть проведена следующими методами: осаждением, центрифугированием, фильтрованием либо сочетанием этих методов. После очистки следует диализ, в процессе которого происходит удаление низкомолекулярных веществ и пигментов.

Экстракты аллергенов, предназначенные для инъекционного введения, подвергаются стерилизации, наиболее эффективным способом которой является фильтрация через бактериальные фильтры. Данный метод подходит для термолабильных веществ. Контроль стерильности проводится путём посева на питательные среды и обнаружения возможного роста микроорганизмов. Испытание на токсичность включает в себя определение рН, а также проведение микробиологического и токсикологического контролей.

Новые технологии клонирования белковых молекул позволяют получить многие важные алергены (например, пыльцы растений, постельного клеща, эпидермиса некоторых животных, насекомых, яда перепончатокрылых) в виде индивидуальных рекомбинантных белков. Полученные таким методом алергены обладают алергенной активностью, сопоставимой с соответствующими природными белковыми алергенами.

Данная технология облегчает стандартизацию препаратов аллергенов, позволяя количественно определять только главные аллергены в производственных сериях лекарственных форм.

Лекарственные формы аллергенов совершенствуются с целью повышения их безопасности при сохранении основного свойства — иммуногенности. Предприняты попытки модификации аллергенов путём полимеризации формальдегидом или глутаровым альдегидом, а также получения сорбированных форм на L-тирозине или гидроокиси алюминия, применения пролонгированных форм с использованием различных природных и синтетических носителей.

Качество аллергенных препаратов является ключевым вопросом как диагностики, так и лечения аллергических заболеваний. Поэтому стандартизация аллергенных экстрактов имеет первостепенное значение для улучшения их качества и предоставления врачам надёжного метода диагностики и лечения аллергических болезней.

В настоящее время для комплексной АСИТ применяют водно-солевые экстракты, представляющие собой смесь аллергенных и неаллергенных материалов, депонированные и модифицированные формы аллергенов. Их применяют для лечения респираторных аллергических заболеваний, а также анафилактических реакций на яд насекомых. Депонированные аллергены, так же, как и модифицированные аллергены обладают меньшей аллергенностью и большей иммуногенностью. Такие средства более эффективны и безопасны при проведении АСИТ.

В клинической практике широко применяются алергоиды. Термин «алергоиды» используется для обозначения природных аллергенов, которые были модифицированы с помощью альдегидов с целью снижения их аллергенности и повышения безопасности. Алергоиды обычно получают путём полимеризации аллергенов формальдегидом. Депонированные аллергены представляют собой суспензионную форму аллергенов, адсорбированную на гидроокиси алюминия или фосфате кальция и химически модифицированную с помощью глутарового альдегида. Стандартизации модифицированных аллергенов предусматривает проведение стандартизации исходного аллергена до модификации, определение воспроизводимости процесса модификации с сохранением содержания главных аллергенных эпитопов в конечном продукте, а также соответствие свойств (иммуногенности) исходного и конечного продуктов.

Поскольку единицы биологической активности трудно сопоставимы у разных производителей, активность препарата может быть выражена в концентрациях «мажорных» аллергенов. Для их определения предлагается метод жидкостной хроматографии с масспектрометрическим детектором (ЖХМС) — Liquid chromatography mass spectrometry (LCMS). В настоящий момент данное направление является приоритетным в области стандартизации экстрактов аллергенов.

Для изучения молекул аллергенов также могут быть применены новые методы, такие как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и рентгеноструктурный анализ. Они могли бы стать важным шагом на пути к полноценной стандартизации аллергенных препаратов.

Дальнейшее усовершенствование метода АСИТ требует развития стандартизации аллергенных препаратов. Это, в свою очередь, требует разработки новых методов определения содержания аллергенов в лекарственных препаратах. Достижения в области стандартизации экстрактов аллергенов позволят наладить производство качественных лечебных и диагностических аллергенов и повысят эффективность и безопасность аллергенных вакцин.

Механизм АСИТ

Чтобы представить себе механизм действия аллергенной иммунотерапии, следует напомнить основные патогенетические звенья аллергического процесса.

Классические и распространенные проявления аллергии, которые подлежат АСИТ, представлены заболеваниями, связанными с образованием в организме аллергических антител, принадлежащих к иммуноглобулину Е (IgE). В случае поступления во внутреннюю среду организма аллергена последний фрагментируется в антиген-представляющих клетках до упрощенных пептидов, которые затем представляются этими клетками Т-клеткам-помощникам (Th-клеткам), имеющим профиль Th2-клеток. Этот профиль характеризуется продукцией клетками таких цитокинов, как интерлейкин (IL)-4, IL-13 и IL-5, но не IL-2 или интерферон (IFN)- γ . Th2-клеточный профиль имеет отношение к гуморальному иммунному ответу и, в частности, к IgE-ответу. Th1-клеточный профиль характеризуется продукцией клетками IFN- γ и IL-2, но не IL-4, IL-13 или IL-5. Между Th1- и Th2-клетками существуют реципрокные отношения, и IFN- γ (цитокин Th1-клеток) тормозит (сдерживает) активность Th2-клеток, необходимых для осуществления IgE-ответа.

Образовавшиеся IgE-антитела фиксируются на имеющих к ним очень высокое сродство специализированных рецепторах (высокоаффинные рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулина Е — Fc(RI)), расположенных на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани. Таким образом, вооруженные IgE-антителами, тучные клетки оказываются готовы к распознаванию аллергена, если он повторно сможет поступить во внутреннюю среду организма. При повторном поступлении аллерген связывается IgE-антителами, происходит активация тучных клеток, в результате чего из них секретируются медиаторы (гистамин, простагландин D₂, лейкотриены C₄, D₄, E₄), фактор активации тромбоцитов — FAT (триптаза и др.), которые вызывают повышение сосудистой проницаемости и отек ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желез, раздражение периферических нервных окончаний. Эти изменения составляют основу быстрой (ранней) фазы аллергической реакции (рисунок

1), развивающейся в течение первых минут после действия аллергена. Помимо указанных действий, высвобожденные медиаторы привлекают в зону аллергической реакции другие клетки-участники: базофилы, эозинофилы, моноциты, лимфоциты, нейтрофилы. Пришедшие в эту зону дополнительные клетки-участники аллергической реакции активируются, в результате чего также секретируют проаллергические (провоспалительные) медиаторы. Действие этих клеток и их медиаторов формирует позднюю (или отсроченную) фазу аллергической реакции. Поздняя фаза обуславливает поддержание аллергического воспаления в ткани, хронизацию процесса, формирование и усиление аллерген-неспецифической тканевой гиперреактивности, выражающейся в повышении чувствительности уже не только к конкретному аллергену, но и к разнообразным неспецифическим раздражающим воздействиям (дымы, газы, резкие запахи и пр. (рисунок 1). В основе патогенеза аллергических заболеваний лежат формы аллергического воспаления. В развитии аллергического воспаления определенную роль играет пул Т-хелперов (Th₂), характеризующихся продукцией цитокинов, таких как интерлейкины (ИЛ) 4, 5 и 13. Эти клетки и продуцируемые ими цитокины ответственны за воздействие на другие клетки, участвующие в аллергических реакциях. Наиболее важными эффекторными клетками в данном иммунологическом процессе являются эозинофилы, тучные клетки и базофилы. Th₂-клетки имеют решающее значение в стимуляции синтеза В-лимфоцитами аллергенспецифических IgE, развитии фазы сенсибилизации. При повторном поступлении аллергена на тучных клетках и базофилах образуются комплексы IgE с аллергеном (перекрестное связывание FcεR1 антигеном), вызывающие дегрануляцию клеток.

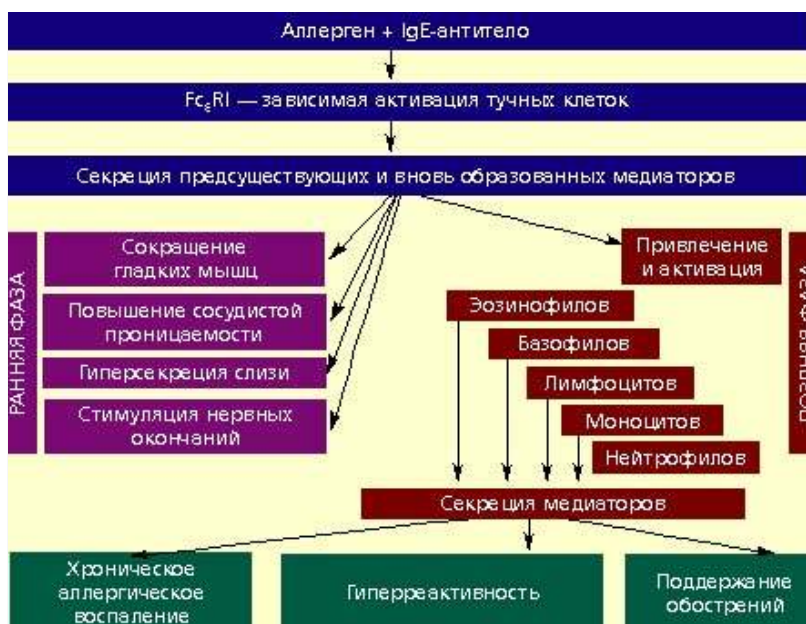


Рисунок 1 - Звенья ранней и поздней фаз IgE-опосредованной аллергической реакции.

Аллергенная иммунотерапия имеет принципиальные преимущества перед всеми другими методами терапии аллергии, так как не действует на симптомы заболевания, а видоизменяет характер реагирования организма на аллерген, вмешивается собственно в патогенез заболевания и потому влияет на все патогенетические звенья аллергического процесса.

Клиническая эффективность АСИТ выражается в торможении внешних проявлений заболевания и уменьшении потребности в лекарственных препаратах, что обусловлено следующими, по крайней мере тремя особенностями действия АСИТ. Во-первых, формируется снижение тканевой (органной) чувствительности к аллергенной экспозиции, что многократно подтверждено, помимо клинических наблюдений, проведением провокационных проб с аллергеном. Во-вторых, возникает снижение неспецифической тканевой гиперреактивности, что, в частности, устанавливается по снижению чувствительности к разным медиаторам аллергии. В-третьих, клинически эффективная АСИТ сопровождается угнетением признаков аллергического воспаления.

Снижение неспецифической тканевой гиперреактивности и противовоспалительное действие, так же как и специфическая гипосенсибилизация, удерживаются на протяжении длительного (многолетнего) периода наблюдений после завершения АСИТ. Эти эффекты АИТ объединяют в себе способы действия разнообразных современных противоаллергических фармакологических препаратов, лишь избирательно воздействующих на то или иное звено аллергического процесса.

В настоящее время развитие иммунной толерантности – основная цель профилактики и лечения аллергических заболеваний. АСИТ влияет на все этапы развития аллергического ответа, в том числе на иммунологическую фазу, что приводит к переключению иммунного ответа с Th_2 на Th_1 и тормозит как раннюю, так и позднюю фазу аллергического ответа. Регуляторные Т-клетки играют ключевую роль в механизме эффекта АСИТ, подавляя Th_2 -ответ. Изменение ответа Т-клеток на аллерген наблюдается при достижении клинического положительного эффекта от АСИТ и предполагает уменьшение пролиферативного ответа Т-клеток и образования ИЛ-4 и одновременно увеличение образования ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста (transforming growth factor, TGF) бета. Баланс между аллергенспецифическими эффекторными Т-лимфоцитами и регуляторными Т-лимфоцитами, продуцирующими ИЛ-10, имеет решающее значение в развитии или супрессии аллергического воспаления.

Аллергенспецифический иммунный ответ включает ряд сложных механизмов, к которым относятся структурные особенности и доза аллергена, путь его поступления и сроки экспозиции, наличие стимуляторов врожденного иммунного ответа в аллергене и микросреде, генетическая предрасположенность организма. Таким образом, иммунная толерантность к аллергенам представляет собой развитие долгосрочной клинической толерантности. В ее основе лежат иммунологические изменения

в аллергенспецифическом Т- и В-ответе, а также снижение порога активации тучных клеток и базофилов, которые в результате не приводят к высвобождению медиаторов и формированию клинических проявлений аллергии.

АСИТ индуцирует клиническую и иммунологическую толерантность через активацию нескольких последовательных механизмов. Ответ начинается с механизма быстрой десенсибилизации эффекторных клеток (тучных клеток, базофилов, медиаторов). В первые недели проведения АСИТ проявляется механизм ранней толерантности. Впоследствии на фоне формирования у пациентов устойчивой и продолжительной толерантности эти механизмы развиваются.

АСИТ сопровождается увеличением продукции IgG-антител, аллергенспецифических IgG4-антител в сыворотке крови, супрессией повышения уровня специфических IgE-антител, сменяющейся при длительной АСИТ снижением их продукции, уменьшением количества медиаторов, высвобождаемых тучными клетками и базофилами в тканях при экспозиции с причинно-значимыми аллергенами, тканевого воспаления.

Ранняя десенсибилизация эффекторных клеток в процессе АСИТ может быть обусловлена ингибирующим влиянием H₂-гистаминовых рецепторов, которые в большом количестве экспрессируются в первые часы проведения АСИТ. По данным исследования, в течение первых шести часов фазы наращивания доз при АСИТ ядами перепончатокрылых наблюдается быстрая апрегуляция (повышенная экспрессия) H₂-гистаминовых рецепторов, что подавляет FcεR1-индуцированную активацию и высвобождение медиаторов базофилами. В отличие от H₁-рецепторов, наделенных провоспалительными свойствами, H₂-гистаминовые рецепторы обладают сильной иммунорегуляторной активностью в отношении Т-клеток, дендритных клеток и базофилов.

В формировании длительной толерантности к аллергенам участвуют не только регуляторные Т-лимфоциты. В ответ на высокие дозы аллергена в процессе АСИТ увеличивается число В-регуляторных клеток, продуцирующих ИЛ-10 и TGF-бета. В-регуляторные клетки проявляют разные регулирующие функции. В частности, ИЛ-10 характеризуются выраженными супрессивными свойствами в отношении антигенспецифических CD4⁺ Т-клеток и способности продуцировать специфические IgG₄.

Основные точки приложения действия АСИТ

У пациентов с атопией в период естественной аллергенной экспозиции (например, в период цветения растений, к пыльце которых имеется повышенная чувствительность) возникает прирост содержания в крови IgE-антител. АСИТ сопровождается торможением такого прироста IgE-антител, а после повторных курсов АСИТ наступает и некоторое уменьшение уровня IgE-антител по сравнению с исходным. Однако прямой связи между

степенью торможения продукции IgE-антител и выраженностью положительного клинического эффекта все же не существует.

Образование IgG-антител, анти-IgE-антител и угнетение продукции IgE-антител опосредуют механизм АСИТ лишь частично и в комплексе как друг с другом, так и с иными процессами. В последние годы накоплены сведения, указывающие на то, что АСИТ, сопровождающаяся выраженным клиническим улучшением состояния пациентов, характеризуется угнетением вовлечения в искусственно провоцируемую или вызванную естественной экспозицией аллергена аллергическую реакцию тех клеточных единиц, которые опосредуют эффекторную стадию аллергии. Так, в тканях после АСИТ уменьшается содержание тучных клеток, уменьшается накопление клеток воспаления (эозинофилов, нейтрофилов), тормозится высвобождаемость медиаторов из клеток-мишеней аллергии (тучных клеток, базофилов) при стимуляции их специфическим аллергеном или неспецифическими активаторами. Действие АСИТ затрагивает также и лимфоидные клетки таким образом, что происходит смещение их профиля от Th2-клеток в сторону Th1-клеток. Все это может объяснять влияние АСИТ не только на раннюю, но и на позднюю фазу аллергического процесса.

АСИТ обладает таким терапевтическим действием, которое распространяется на все этапы аллергического процесса и отсутствует у известных фармакологических препаратов, в том числе у имеющих полифункциональную активность. Действие АСИТ охватывает собственно иммунологическую фазу и приводит к переключению иммунного ответа с Th2-типа на Th1-тип, тормозит как раннюю, так и позднюю фазы IgE-опосредованной аллергической реакции, угнетает клеточную картину аллергического воспаления и неспецифическую тканевую гиперреактивность.

В настоящее время на этапе разработки находятся сразу несколько новых подходов к совершенствованию АСИТ. Так, применяются рекомбинантные технологии в разработке модифицированных протеинов и пептидов; интрадермальные или эпикутанные методы применения иммунодоминантных пептидов; внутрилимфатическое введение рекомбинантных аллергенов, разрабатываются подходы, улучшающие ожидаемый иммунный ответ на введение аллергенов и при этом снижающие побочные эффекты путем использования адъювантов или стимуляции системы врожденного иммунитета. На сегодняшний день такие подходы находятся в активной разработке, их цель – снизить риск анафилаксии и, как следствие, увеличить скорость наращивания дозы вводимых аллергенов. Однако все это – желаемые цели. Специальная рабочая группа Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization; WAO) предложила в клинических исследованиях считать клинический эффект положительным, если таковой превосходит плацебо на 20%, что является обоснованной разницей. Недавно рабочая группа Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical

Immunology; EAACI) рекомендовала в качестве первичной конечной точки эффективности АСИТ комбинацию симптомов и количество контролирующих препаратов, что обеспечивает простые и легко стандартизируемые критерии оценки (симптомы и потребность в противоаллергических контролирующих препаратах).

Механизмы терапевтической эффективности АСИТ

АСИТ проводится при IgE-опосредуемых аллергических заболеваниях: атопической бронхиальной астме (БА), персистирующем (круглогодичном) аллергическом рините (АР), интермиттирующем (сезонном) АР, поллинозах, дермореспираторном синдроме (ДРС), инсектной аллергии. Развитие указанных заболеваний в значительной мере связано со снижением контроля Treg-клетками (CD4+CD25+FOXP3 Treg, Tr1, Th3) гиперактивации иммунной системы.

Положительный результат АСИТ сопровождается увеличением продукции IgG-антител, повышением уровня IgG и IgA в секретах, супрессией сезонного повышения уровня специфических IgE-антител к пыльцевым аллергенам при поллинозах, сменяющейся при длительной АСИТ снижением их продукции, уменьшением количества медиаторов, высвобождаемых тучными клетками и базофилами при экспозиции с причинно-значимыми аллергенами, восстановлением баланса между T-хелперами и T-супрессорами. Уровень блокирующих антител в сыворотке крови коррелирует с суммарной дозой введенной при АСИТ аллергенной вакцины. Содержание специфических IgG в сыворотке крови достигает максимума после 2 лет АСИТ и в последующем не претерпевает существенных изменений. Повышение содержания IgG в сыворотке крови под влиянием АСИТ происходит в основном за счет субкласса IgG4 и в меньшей степени субкласса IgG1, при проведении АСИТ аллергеном *Cladosporium herbarum* IgG-ответ включает в себя также повышение IgG2, IgG3. При АСИТ изменяется и продукция специфических IgE-антител. После первого ее курса аллергенами плесневых грибов, *Dermatophagoides pteronyssinus* наблюдается повышение специфических IgE-антител, при продолжении ее в течение нескольких лет отмечается постепенное снижение уровня общего и специфических IgE в сыворотке крови до значений нормы. У детей с поллинозом проведенная до начала сезона цветения причинно-значимых растений АСИТ тормозит сезонный прирост продукции специфических IgE-антител. При АСИТ IgE-ответ обычно становится более выраженным при введении низкой концентрации лечебного аллергена, в то время как повышение уровня специфических IgG4-антител обычно представляет собой позднюю реакцию на высокую концентрацию вводимого аллергена. АСИТ может избирательно стимулировать аллергенспецифический IgA2-ответ, продукцию IL10 и TGFβ. Следовательно, АСИТ, стимулируя IgA2-ответ, через увеличение экспрессии в тканях TGFβ и IL10 может способствовать развитию толерантности к причинно-значимым аллергенам. Результатом изменения характера

реагирования на аллерген после успешно проведенной АСИТ является снижение тканевой (органной) чувствительности при воздействии на организм аллергена, снижение неспецифической тканевой гиперреактивности, ингибирование морфологических и функциональных признаков аллергического воспаления.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ АСИТ У ДЕТЕЙ

АСИТ наиболее полно отвечает принципам персонализированной медицины, когда пациент получает только ему предназначенную терапию соответственно спектру его сенсibilизации и после доказательства причинно-значимой роли определенного аллергена. По своему механизму действия этот метод единственный, способный модифицировать естественное течение заболевания и его применение – уникальная возможность предотвратить появление у ребенка новой сенсibilизации и даже развитие бронхиальной астмы при аллергическом рините.

Основным показанием для проведения АСИТ является невозможность прекращения контакта с причинно-значимыми аллергенами и среди них прежде всего с такими, как аллергены домашней пыли, животных, микрочлещей домашней пыли, пыльцевые аллергены, аллергены некоторых плесневых грибов. АСИТ проводится больным инсектной аллергией, проявляемой системными аллергическими реакциями, возникающими чаще всего у таких пациентов при укусе пчелами и осами. АСИТ сравнительно редко проводится при пищевой аллергии. Имеются сообщения об эффективности ее аллергенами коровьего молока, куриных яиц у детей раннего возраста, страдающих гастроинтестинальной пищевой аллергией и атопическим дерматитом. В то же время другие исследователи отмечают низкую эффективность АСИТ при пищевой аллергии у детей. Проведение парентеральной АСИТ у подростков с сочетанными проявлениями поллиноза и пищевой аллергии к продуктам, имеющим перекрестную аллергическую реактивность с пыльцевыми антигенами, оказывается эффективной у 80% больных поллинозом и у 52% пациентов с пищевой аллергией. Имеются сообщения об эффективности АСИТ при БА у детей, ассоциированной с бактериальной сенсibilизацией, подтвержденной обнаружением в сыворотке крови специфических IgE к бактериальным аллергенам, при этом отмечено позитивное влияние ее на течение болезни у 82% больных. АСИТ при аллергических заболеваниях у детей может проводиться только при четком подтверждении причинно-значимой роли аллергенов в патогенезе болезни и установлении IgE-опосредуемого механизма ее развития. АСИТ может проводиться не более чем 3 группами лечебных аллергенов. Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов рекомендует начинать АСИТ детям с 2-х лет и старше (рекомендации международного консенсуса); больным младше 5 лет АСИТ проводится по поводу тяжелой инсектной аллергии.

Больным БА АСИТ должна проводиться и при хорошем ответе на фармакотерапию, поскольку только специфическая иммунотерапия способствует достижению ремиссии признаков болезни и видоизменению ее течения за счет достижения аллергенспецифической толерантности.

При ингаляционной аллергии АСИТ назначают при выполнении некоторых условий:

а) доказанная IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2 класса реакции и выше);

б) за развитие клинических проявлений заболевания ответственны именно эти аллергены;

в) до начала лечения проведены элиминационные мероприятия;

г) должны быть учтены и при необходимости купированы обострения интеркуррентных болезней.

Образовательные программы для детей и родителей при проведении АСИТ разработаны и являются обязательными. Пациенты должны быть проинформированы о природе заболевания, симптомах, методах лечения, возможных осложнениях (Приложение 1).

АСИТ назначается детям:

1) с АР (риноконъюнктивитом);

2) с контролируемой атопической БА (легкой и среднетяжелой формой, при показателях FEV1 более 70% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии);

3) имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы;

Наилучшие результаты АСИТ были показаны у пациентов с доказанной сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли (2++). Наличие атопического дерматита не является противопоказанием для проведения АСИТ у пациентов с сопутствующими респираторными аллергическими заболеваниями (аллергический риноконъюнктивит, атопическая бронхиальная астма); пациентам с анафилактическими реакциями на яд перепончатокрылых насекомых.

Адекватная иммунотерапия возможна только тогда, когда известны клинически значимые антигены. Алгоритм назначения АСИТ при сенсibilизации к двум и более группам аллергенов включает прежде всего определение аллергена, вызывающего наиболее интенсивные симптомы. В случае его обнаружения больному проводят АСИТ одним аллергеном или смесью родственных аллергенов. При наличии двух клинически значимых аллергенов необходимо смешать гомологичные аллергены или предусмотреть два курса АСИТ одновременно. СЛИТ можно выполнять как параллельно, так и последовательно. Как правило, лечение одновременно более чем двумя группами аллергенов не проводят. В странах Европы АСИТ более чем двумя аллергенами выполняется крайне редко по сравнению с США и Россией. Множественные спектры сенсibilизации предполагают поиск главного аллергена, вызывающего ее. Для исключения перекрестных

реакций вопрос о лечении тремя-четырьмя спектрами аллергенов следует решать на основании точных диагностических данных компонентной молекулярной диагностики.

Точно определить, какой именно компонент вызывает аллергию, помогает молекулярная аллергодиагностика: она определяет уровень специфических IgE не к экстрактам аллергенов, а к отдельным их компонентам.

Молекулярная аллергодиагностика (МД) - это современный подход к диагностике аллергии, при котором определяются уровень **специфического IgE к компонентам** (белковым молекулам) **аллергена** вместо экстрактов аллергенов. **Аллергенная молекула** – это высокоочищенные белки, которые можно выделить из природных источников - нативные, очищенные аллергены или получить рекомбинантно - рекомбинантные аллергены. Например, у пыльцы березы не один, а минимум шесть аллергенных компонентов. Они представляют собой охарактеризованные молекулы (то есть строение и функции этих молекул хорошо изучены, а также известно, к какому семейству белков они относятся и какие реакции могут вызывать), которые, как правило, являются белками или гликопротеинами, и именно они определяются специфическими IgE-антителами.

Истинную сенсibilизацию вызывают только определенные аллергенные компоненты. Если эти молекулы связываются со специфическими IgE-антителами более чем у 50% пациентов с аллергией к одному и тому же источнику, их называют мажорными, если менее чем у 10% пациентов – минорными. Главный, или мажорный, аллерген пыльцы березы – Bet v 1 (названия аллергенов образованы от латинских наименований; Bet – это *Betula verrucosa*, береза повислая, или бородавчатая). Есть еще и минорные аллергены, например Bet v 2, Bet v 4 и другие. Кожные пробы, как и анализы крови на специфические IgE, как правило, проводят с экстрактами аллергенов, и они показывает реакцию на все аллергены березовой пыльцы. Положительный результат таких исследований может означать иммунный ответ как на мажорный Bet v 1, так и на минорные Bet v 2 и Bet v 4.

Молекулярная диагностика неопределима при пищевой аллергии. Таким образом, МА позволяет повысить точность диагноза и прогноза при аллергии и играет важную роль в трех ключевых аспектах аллергодиагностики: 1) дифференциации истинной сенсibilизации и перекрестной реактивности у полисенсibilизированных пациентов, что улучшает таким образом выявление причинных аллергенов; 2) оценки, в отдельных случаях, риска развития острых системных реакций вместо слабых и местных при пищевой аллергии, что уменьшает таким образом необоснованное волнение пациента и необходимость проведения пищевых провокационных тестов, и 3) выявлении пациентов и причинных аллергенов для аллерген-специфической иммунотерапии (приложение 7).

Как каждый высокоэффективный метод, АСИТ имеет свои противопоказания, главный из которых – возраст младше 5 лет. Кроме этого, существует целый ряд состояний, при которых проведение АСИТ нежелательно. Оценку данных состояний проводит лечащий врач.

Противопоказания для АСИТ

Противопоказания для проведения АСИТ

- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- онкологические заболевания;
- тяжелые психические расстройства;
- лечение β -блокаторами, включая топические формы;
- прием ингибиторов МАО в комбинации с симпатомиметиками; сейчас отнесены к относительным противопоказаниям.
- невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения;
- отсутствие контроля бронхиальной астмы (FEV1 менее 70 % на фоне адекватной фармакотерапии, в том числе тяжелая форма бронхиальной астмы);
- сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина (эпинефрина);
- наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ);
- дети младше 5 лет (для подкожной АСИТ);
- беременность, грудное вскармливание.

Необходимо учитывать возможный риск развития системных реакций во время проведения АСИТ, которые сами по себе могут привести к прерыванию беременности, а также потребовать дополнительного введения таких препаратов, как адреналин. Если беременность развилась во время лечения, то проведение АСИТ следует прекратить. Не рекомендуется начинать АСИТ во время грудного вскармливания.

Временные противопоказания для проведения АСИТ:

- обострение основного заболевания;
- обострение любого сопутствующего заболевания;
- любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения;
- вакцинация.

Дополнительные противопоказания для проведения сублингвальной АСИТ:

- персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости:
- язвы, эрозии;
- персистирующие заболевания пародонта;
- открытая рана в полости рта;
- недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта;
- гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен;

- тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости (красный плоский лишай, микозы и др).

Необходимость проведения вакцинации во время АСИТ определяет лечащий врач.

Методология АСИТ

Методы введения препаратов аллергенов

Классически АСИТ проводится детям с 5-летнего возраста путем подкожных инъекций (ПКИТ). Этот терапевтический режим делится на 2 фазы – период набора дозы и период поддерживающей терапии. В период набора дозы проводится постепенное увеличение дозы причинно-значимого аллергена, в конце которого его доза примерно в 100 раз превышает дозу при естественной экспозиции аллергена.

Подобранная специалистом индивидуальная доза затем вводится регулярно в период поддерживающей терапии, обязательно в условиях специализированного кабинета, т. к. при проведении лечения есть риск, хоть и небольшой, развития аллергической реакции. Такая методика используется врачами во всем мире с большим успехом с использованием как клещевых, так и пыльцевых аллергенов у детей.

В последние годы все больший интерес у аллергологов и педиатров вызывают альтернативные пути введения аллергена, особенно подъязычный, или сублингвальный (СЛИТ).

Особенности применения СЛИТ обусловлены физиологическими свойствами орального иммунного ответа. Слизистая оболочка ротовой полости представлена толерогенными антигенпрезентирующими клетками. Физиология орального иммунного ответа предопределяет контакт большинства аллергенов с верхним слоем слизистой оболочки, поглощение и процессирование аллергена в течение 30–60 минут толерогенными дендритными клетками, то есть прежде, чем аллерген достигает провоспалительных тучных клеток и эозинофилов, отсутствие непосредственного проникновения в кровотоки.

Безопасный профиль и эффективность СЛИТ обусловили ее включение в последние рекомендации GINA. Основанием для включения СЛИТ на третьей-четвертой ступени терапии БА послужили результаты исследования, проведенного под руководством профессора J.C. Virchow. Почти у тысячи взрослых больных БА, обусловленной аллергией к аллергену клещей домашней пыли, не контролируемой ингаляционными ГКС, добавление СЛИТ к базисным препаратам (ингаляционным ГКС) увеличивало время до первого среднетяжелого или тяжелого обострения заболевания в период снижения или отмены ГКС, с предполагаемым абсолютным снижением на 9–10%. Уменьшение рисков было обусловлено главным образом влиянием на умеренные обострения БА. При этом связанные с лечением побочные эффекты носили обычный (локальный) характер и не зависели от дозы СЛИТ.

Аллерген при СЛИТ вводится в виде капель или легкорастворимых таблеток под язык. Такой неинвазивный метод легче принимается ребенком и его родителями. Введение аллергена можно проводить в домашних условиях, за исключением 1 введения, которое проводится аллергологом в условиях специализированного кабинета. Такой терапевтический режим более удобен для семьи ребенка-аллергика. Он делится также на 2 фазы и отличается короткой фазой набора дозы – всего несколько дней и далее в период поддерживающей терапии ребенок получает подобранную дозу под язык в виде капель или таблетки в течение 3–5 лет, как и при ПКИТ.

В Республике Беларусь в настоящее время в клинической практике используются препараты для сублингвального применения с 5 лет «Диатер» в виде раствора и таблетированный препарат «Антиполлин» (Приложение 5,6). Применение стандартизованных аллергенов более предпочтительно, т. к. сглаживает природные колебания активности биологического сырья и гарантирует качество препаратов. Наиболее часто у детей проводится СЛИТ клещевым и пылевыми аллергенами вследствие высокой распространенности клещевой и пылевой сенсибилизации и развития хронического аллергического воспаления дыхательных путей

Режимы применения препаратов аллергенов

Обычный график АСИТ подкожным методом с немодифицированными экстрактами аллергенов представляет собой наращение дозы – в среднем, одна инъекция в неделю; следующие поддерживающие дозы вводятся с 4-/8-недельным интервалом. Для наращения дозы при проведении АСИТ с применением модифицированных аллергенных экстрактов, таких как алергоиды, или при добавлении адъювантов требуется меньшее число инъекций.

Период наращения дозы может быть сокращен путем применения кластерного или ускоренного режима введения препаратов аллергенов. Во время кластерной АСИТ несколько (2–3) инъекций вводятся с интервалами в несколько дней. При ускоренной АСИТ несколько инъекций в день вводятся несколько дней подряд; таким образом, поддерживающая доза достигается за 1–3 дня. Прямые сравнительные исследования демонстрируют отсутствие увеличения риска системных реакций (СР) и более быстрое достижение улучшения симптомов при применении кластерного графика в АСИТ. Ускоренный протокол, с одной стороны, даже при применении премедикации (профилактическое назначение антигистаминных препаратов и других противоаллергических средств) иногда все же ассоциирован с увеличением частоты СР, однако может иметь и хорошую переносимость. При СЛИТ период наращения также может быть сокращен, если существует такая необходимость.

Продолжительность АСИТ

Обычно продолжительность АСИТ составляет 3–5 лет. Результаты проспективных исследований ПИТ с экстрактами пыльцы трав при аллергическом рините (АР) и экстрактами клещей домашней пыли (КДП) у

пациентов с бронхиальной астмой (БА) свидетельствуют, что проведение АСИТ в течение 3 лет способствует длительной ремиссии симптомов после прекращения терапии. Результаты проспективных исследований СЛИТ с экстрактами КДП у пациентов с АР после 3 и 4 лет активной АСИТ продемонстрировали ремиссию на протяжении 7 и 8 лет соответственно.

В зависимости от уровня повышенной чувствительности к причинно-значимому аллергену поддерживающей дозы достигают обычно через 3-6 месяцев лечения. Во многих случаях она составляет 0,5 мл аллергена в разведении 1:100 или 1:50. У некоторых пациентов поддерживающая доза аллергенов меньше указанной из-за возникновения выраженных побочных явлений.

При выявлении положительных сдвигов в течение болезни после первого года специфической иммунотерапии ее рекомендуется проводить в целом в течение 3-5 лет. Специфическая иммунотерапия может быть прекращена при наличии устойчивой ремиссии болезни или выраженного уменьшения ее проявлений в течение 1-2 лет.

Протоколы/схемы проведения АСИТ

Установление клинически значимого аллергена из числа многих тех, к которым есть повышенная чувствительность, проводят аллергологи, анализируя данные аллергологического анамнеза, кожных проб, провокационных назальных и конъюнктивальных тестов. Для АСИТ отбирают аллергены, элиминация которых невозможна (пыльца растений, клещи домашней пыли, споры грибов, яд насекомых), и которые, несомненно, провоцируют симптомы аллергического заболевания у данного пациента.

Протоколы/схемы АСИТ не являются универсальными – они уникальны для каждого метода и препарата. Различия в схемах обусловлены различиями в химических и терапевтических свойствах препарата.

Любой протокол проведения АСИТ включает в себя 2 этапа.

Первый – этап набора дозы для достижения максимальной терапевтической дозы.

Второй этап – поддерживающая терапия.

Также различают:

- *предсезонную АСИТ, когда обе фазы должны завершить до начала сезона цветения причинно-значимых растений, чаще это ПКИТ;*
- *предсезонно-сезонную АСИТ, когда первый этап должен быть пройден до начала цветения причинно-значимых растений и поддерживающая терапия не прерывается на время их цветения;*
- *круглогодичную, когда АСИТ проводится круглогодично, это характерно для лечения бытовыми аллергенами как ПКИТ, так и СЛИТ.*

Инъекционные методы АСИТ

- Классический парентеральный (подкожный) (ПКИТ) метод Российскими водно-солевыми экстрактами аллергенов. Ориентировочной

начальной дозой является 0,1 мл в разведении 1:100000. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы первые инъекции делают ежедневно или через день, последующие – с интервалами 7 – 10 дней. Максимально достигнутую дозу (0,5 – 1,0 мл в разведении 1:10) повторяют с интервалами 5 – 7 дней до начала сезона цветения растений (этап поддерживающей терапии). Лечение заканчивают за 1-2 нед до начала пыления растений, к пыльце которых имеется повышенная чувствительность

- Ускоренный парентеральный метод Российскими водно-солевыми экстрактами аллергенов. Этап наращивания дозы проводят в условиях стационара, и этап поддерживающей терапии - амбулаторно. У лиц с высокой степенью сенсибилизации начальную дозу определяют с помощью аллергометрического титрования. Ориентировочная начальная доза аллергена – 10^{-6} 0,2 мл, что соответствует 0,002 PNU (единиц белкового азота), конечная доза аллергена - 10^{-1} 1,0 мл, что соответствует 1000 PNU. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы больные получают инъекции аллергенов 2-3 раза в день с интервалом в 2 часа. С учетом индивидуальной переносимости лечения кратность инъекций может быть сокращена до 1 в день или 1 через день (по усмотрению лечащего врача). После выписки из стационара максимально достигнутую дозу (0,5 – 1,0 мл в разведении 1:10) повторяют с интервалами 1 раз в 14 дней (этап поддерживающей терапии). Лечение заканчивают за 1-2 нед до начала пыления растений, к пыльце которых имеется повышенная чувствительность.

- АСИТ аллергоидами, адсорбированных на L-тирозине. Лечебный курс состоит из 6 инъекций. Начальное лечение включает 3 инъекции в следующих разведениях: №1 – 300 SU/мл; №2 – 800 SU/мл; №3 – 2000 SU/мл. Минимальный интервал между введениями – 1 неделя, максимальный – 2 недели. Продолженное лечение включает 3 инъекции поддерживающей терапии в дозе 2000 SU/мл. Минимальный интервал между введениями – 1 неделя, максимальный - 4 недели. Лечение необходимо завершить до наступления периода цветения (Приложение 5)

- АСИТ аллергенами, адсорбированными на суспензии фосфата кальция или гидроокиси алюминия проводится в соответствии с инструкцией к лечебному препарату. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы происходит постоянное увеличение дозы аллергена с минимальной концентрацией 0,01 ИР/мл до максимальной 10 ИР/мл. Длительность этапа составляет 4 месяца и 1 неделю (17 недель). Инъекция делается глубоко подкожно в среднюю треть плеча по латеральной линии 1 раз в неделю в соответствии со схемой. Для отдельных больных в соответствии с их индивидуальной чувствительностью и переносимостью препарата схема лечения может быть изменена. На этапе поддерживающей иммунотерапии препарат в концентрации 10,0 ИР/мл вводится в объеме 0,8 мл. Две инъекции проводятся каждые 15 дней, затем 1 раз в месяц или реже, но интервал между инъекциями не должен превышать 6 недель. Поддерживающая иммунотерапия проводится в течение 3-5 лет. Во время сезона пыления

причинно-значимых растений не проводится этап наращивания дозы. Введение поддерживающих доз в сезон пыления причинно-значимых растений возможно, если пациент находится в клинической ремиссии; аллерген не вводится в период максимальных концентраций причинно-значимых аллергенов, (пиковых) поддерживающая доза аллергена уменьшена в два раза. Наличие латентной сенсibilизации к другим видам аллергенов (пыльце злаковых или сорных трав) не имеет значения при продолжении лечения. При развитии клинических проявлений ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы, связанных с началом сезона пыления причинно-значимых растений, АСИТ должна быть прекращена. Возобновление АСИТ в этом случае будет зависеть от временного промежутка, потребовавшегося для купирования обострения.

Вышеописанные схемы являются примерными. С учетом данных обследования и наблюдения за пациентом аллерголог может изменить схему АСИТ, либо уменьшая дозу аллергена при очередной инъекции, либо сохраняя ее прежней при очередной инъекции в случае появления предвестников аллергической симптоматики, при возникших инфекциях, при удлинении интервалов между инъекциями, при предшествовавшей аллергенной экспозиции, при системных реакциях на предшествовавшие инъекции и т.д.

Сублингвальная АСИТ проводится по протоколу в соответствии с инструкцией к лечебному препарату. Первый прием препарата осуществляется в присутствии лечащего врача, далее пациент по определенной схеме самостоятельно принимает аллерген с контрольными визитами к лечащему врачу. Кратность назначения препарата корректируется в соответствии со степенью переносимости и состоянием здоровья пациента. При проведении СЛИТ данными аллергенами возможен ***круглогодичный, предсезонный и предсезонно-сезонный вариант лечения***. Во время сезона пыления причинно-значимых растений не проводится этап наращивания дозы.

Введение поддерживающих доз возможно при условии, что во время сезона пыления причинно-значимых растений пациент находится в клинической ремиссии. При развитии клинических проявлений ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы, связанных с началом сезона пыления причинно-значимых растений, СЛИТ должна быть прекращена. Если на фоне базисной терапии, приема антигистаминных и/или антилейкотриеновых препаратов достигнута клиническая ремиссия, возможно возобновление СЛИТ. Решение вопроса о дозе решается в каждом случае индивидуально.

Так как терапия проводится в домашней обстановке, должны быть приняты следующие меры предосторожности:

- пациенту (или родителям, если проводится лечение ребенка) должны быть предоставлены четкие письменные инструкции о действиях в случае развития нежелательной реакции (Приложение 1);

- капли аллергена должны храниться в безопасном, недоступном для детей месте, в соответствии с температурными условиями хранения;
- необходимо обучить пациента (родителей, если проводится лечение ребенка) правильной технике приема препарата;
- важно, чтобы пациент посещал врача как минимум три раза в год для подтверждения эффективности лечения и выявления возможных нежелательных эффектов.

Поскольку проведение сублингвальной АСИТ подразумевает продолжительное лечение, специальной строгой диеты, как в случае с инъекционными методами АСИТ не требуется. Однако в дни употребления продуктов-гистаминолибераторов в большом количестве принимать аллергенный препарат не следует. В каждом случае при наличии реакций пищевой непереносимости назначается индивидуальная диета.

Особые указания

Пациенты с полисенсibilизацией

У большинства пациентов с АР или аллергической БА специалисты диагностируют полисенсibilизацию, однако не всегда обнаружение таковой является клинически значимым. Более того, АСИТ одинаково эффективна как у пациентов с моно-, так и полисенсibilизацией, если правильно выбран причинно-значимый аллерген.

Монокомпонентная АСИТ или поликомпонентная с применением микстов аллергенов

Фактически, во всех опубликованных результатах рандомизированных контролируемых исследований как ПКИТ, так и СЛИТ применялись экстракты одного аллергена. Количество таких исследований доминирует в метаанализах, которые демонстрируют, что и ПКИТ, и СЛИТ эффективны в лечении АР и аллергической БА. Эти факты как раз и могут противоречить данным об эффективности АСИТ с применением микстов аллергенов.

Правильный выбор компонентов аллергенов для проведения АСИТ

Правильно выбранный причинно-значимый аллерген является главным составляющим фактором эффективности и безопасности АСИТ. Большинство доступных данных свидетельствует, что АСИТ с использованием аллергенов КДП, пыльцы растений, перхоти животных является достаточно эффективной, в то время как об эффективности и безопасности АСИТ, компонентами которой являются аллергены плесневых грибов, тараканов, известно меньше. Выбор причинно-значимого аллергена обычно основан на синтезе данных анамнеза аллергического заболевания, результатов кожных прик-тестов и/или тестов *in vitro*. Компонентная диагностика значительно помогает в выборе причинно-значимого аллергена, исключая кросс-реактивные аллергены.

Состав продуктов АСИТ

Альтернативой микстам аллергенов как в ПКИТ, так и в СЛИТ является применение составных экстрактов аллергенов в различное время в течение дня или различными способами введения.

Клинические показания для назначения АСИТ

Аллергический ринит

Согласно рекомендациям ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma; Аллергический ринит и его влияние на астму), АСИТ показана к применению у пациентов с умеренными и тяжелыми, а также персистирующими симптомами АР, особенно у тех, у кого фармакотерапия малоэффективна. У пациентов с АР проводят АСИТ экстрактами аллергенов пыльцы трав, деревьев, сорняков (амброзии); клещи домашней пыли; плесневых грибов; перхоти животных. В клинической практике рекомендовано применение стандартизированных экстрактов, так как эффективность и безопасность АСИТ напрямую зависят от их качества.

Проведение АСИТ также значительно улучшает качество жизни пациентов, профилактирует прогрессию АР в отношении БА и снижает вероятность новой сенсibilизации. После окончания проведения АСИТ клиническая эффективность сохраняется. Все конечные результаты применения АСИТ у пациентов с АР однозначно демонстрируют четкое фармакоэкономическое преимущество данного метода над другими видами лечения.

Аллергическая бронхиальная астма

Патологический воспалительный процесс в дыхательных путях у пациентов с БА не всегда ассоциирован с атопией. Патологические механизмы аллергического субтипа БА являются достаточно сложными и обуславливают различные варианты заболевания. Были описаны различные эндотипы БА, которые в действительности определяют патогенетические механизмы и ее течение. Знание эндотипов БА может помочь в индивидуальном подходе к ведению пациентов, в том числе их отборе для проведения успешной АСИТ.

Современная терапия БА способна эффективно контролировать симптомы и текущий воспалительный процесс, однако не влияет на дисрегуляцию иммунного ответа, лежащую в основе такого воспаления, а значит, контролирующие препараты очень ограниченно могут влиять на прогрессирование заболевания.

Согласно текущей версии ARIA, как ПКИТ, так и СЛИТ имеют слабую (условную) силу рекомендаций у пациентов с аллергической БА вследствие умеренного/слабого качества доказательств. Согласно Глобальной инициативе по борьбе с БА пересмотра 2014 г. (Global Initiative for Asthma; GINA), эффективность АИТ у пациентов с астмой ограничена (уровень доказательности А) и сравнима с фармакологической, а преимущества ПКИТ и СЛИТ должны быть взвешены в отношении риска развития побочных эффектов, общей приемлемости лечения пациентом и экономической составляющей, учитывая длительный период терапии (уровень доказательности D).

Тяжелая и/или неконтролируемая БА – основной независимый фактор риска как для фатальных, так и нефатальных побочных эффектов, поэтому

является главным противопоказанием для проведения АСИТ (как ПКИТ, так и СЛИТ). Все пациенты, получающие АСИТ подкожным методом, должны находиться под наблюдением медицинского персонала, по крайней мере, в течение 30 мин после инъекции дозы аллергена, чтобы убедиться в отсутствии СР.

Большинство клинических исследований оценивают клинически значимые параметры, такие как симптомы, потребность в контролирующих препаратах (с акцентом на кортикостероид-спарринг эффект) и функция легких. Согласно данным Европейского медицинского агентства, клинические исследования эффективности АСИТ у пациентов с БА рассматривают АСИТ как дополнительную терапию, результаты которой следует учитывать при оценке первичной конечной точки (например, оценка в контексте пошагового уменьшения объема контролирующих препаратов). В качестве первичной конечной точки также должны рассматриваться такие критерии, как функция легких, суммарные баллы клинических симптомов, частота обострений БА и уменьшение потребности в контролирующих препаратах.

Продолжительность АСИТ при БА все еще дискуссионна. Последние исследования эффективности АСИТ у детей с БА продемонстрировали, что проведение ПИТ в течение 3 лет является эффективным у пациентов с сенсibilизацией к КДП.

Атопический дерматит

Вопрос о потенциальной роли АСИТ как метода терапии пациентов с атопическим дерматитом (АтД) и аэроаллергенной сенсibilизацией все еще остается дискуссионным. Анализ клинических случаев и исследования небольших когорт пациентов продемонстрировал некоторое положительное влияние АСИТ на состояние кожи у таких больных. Большая фаза II определения выбора оптимального режима дозирования в рамках исследования эффективности АСИТ у пациентов с АД с сенсibilизацией к КДП показала значительное уменьшение индекса SCORAD (scoring of atopic dermatitis) после 8 нед терапии. Эффект сохранялся более 1 года, в течение которого все же применялись топические ГКС, хотя и редко.

Пищевая аллергия

О первом случае лечения методом оральной иммунотерапии (ОИТ) с целью лечения пищевой аллергии (ПА) сообщалось в журнале Lancet в 1908 г., в котором был точно описан эпизод тяжелой анафилаксии у ребенка в ответ на употребление куриного яйца. Было продемонстрировано, что большое количество яичного белка может переноситься хорошо после постепенной десенсibilизации, достигнутой путем длительного употребления виновного продукта. В связи с этим был поднят вопрос о том, как долго следует проводить подобную ОИТ. Эти проблемы в настоящее время актуальнее, чем когда-либо, в связи с растущим числом публикаций и научных работ, посвященных иммунотерапии ПА.

Ранние исследования ПИТ с аллергенами орехов были прекращены вследствие большой частоты анафилактических реакций. Результаты более современных исследований эффективности и безопасности ОИТ и СЛИТ с аллергенами орехов, коровьего молока и яичного белка являются многообещающими. Недавно были представлены первые результаты исследования безопасности ПКИТ с использованием гипоаллергенного мутантного рыбного парвальбумина в лечении аллергии на рыбу.

ОИТ с применением необработанных или термически обработанных продуктов более эффективна, чем СЛИТ. Большое количество пациентов смогли пройти оральный провокационный тест после 1–4 лет ОИТ при 20–100-кратном увеличении дозы и ежедневном приеме высоких доз (300–400 мг) белка пищевого продукта, что привело к повышению порога реактивности. Однако количество СР, требовавших введения эпинефрина, что наблюдалось почти у 25% пациентов (особенно у тех, кто употреблял необработанный пищевой продукт), было все еще слишком высоко, чтобы рекомендовать данный метод в качестве рутинного.

При проведении СЛИТ при пищевой аллергии доза аллергена значительно ниже (< 10 мг/день), а профиль безопасности – несравнимо выше, но порог реактивности, достигаемый в конце лечения, обычно недостаточно высок. Несмотря на то что во время проведения иммунотерапии отмечается увеличение уровня IgG-специфических антител к вводимым пищевым аллергенам и уменьшение базофильной активации, в настоящее время достоверных биомаркеров, позволяющих прогнозировать клинический ответ на проведение данного вида терапии, нет. Эффективность может быть продемонстрирована только посредством проведения орального провокационного теста. Хороший клинический ответ при проведении иммунотерапии ПА ассоциирован с более продолжительной АСИТ и большим количеством продуктов, к которым необходимо сформировать толерантность. Сопутствующая терапия омализумабом способна уменьшить побочные эффекты и улучшить эффективность терапии.

Иммунотерапия пищевыми аллергенами вызывает десенсибилизацию, однако требует продолжительного периода времени. Может ли иммунотерапия пищевыми аллергенами вызывать длительную толерантность, при которой лечение может быть прекращено, – определенно сказать нельзя. Возможное улучшение качества жизни на фоне ОИТ может быть достигнуто, однако следует учитывать «рискованное поведение» пациента на фоне такого мнимого благополучия, и как следствие, все же развитие аллергических реакций.

Вследствие риска развития побочных реакций, включая анафилаксию, согласительный документ ЕААСІ не рекомендует АСИТ аллергенами пищевых продуктов для рутинного применения (уровень III, сила рекомендаций D). Такая процедура лечения должна проводиться только в высокоспециализированных центрах с квалифицированным персоналом и необходимым оборудованием для оказания неотложной

помощи, а также соответствующим клиническим протоколом, одобренным местным этическим комитетом.

Инсектная аллергия

Укусы перепончатокрылых насекомых - пчел, ос, шмелей, шершней, муравьев - наиболее частая причина возникновения тяжелых системных аллергических реакций в виде крапивницы, отеков кожи, подкожной клетчатки и слизистых оболочек, приступа бронхиальной астмы, а в наиболее тяжелых случаях - инсектной аллергии и анафилактического шока. Последние эпидемиологические исследования показали, что распространенность системных аллергических реакций на яд перепончатокрылых насекомых колеблется от 0,3% до 8,9%, смертность от анафилактических реакций на яд перепончатокрылых - от 0,03 до 0,48 на миллион населения ежегодно. Местные аллергические реакции на яд насекомых также могут быть опасными при ужалении в область головы или шеи. Для них характерны отек, гиперемия и выраженный зуд в месте ужаления диаметром не менее 10 см. Наиболее часто причиной развития аллергических реакций у детей являются укусы пчел, ос. Причиной развития сенсибилизации могут быть и аллергены кровососущих насекомых (комаров, мошек, слепней, москитов).

Диагностика аллергии к ядам перепончатокрылых насекомых базируется на анамнезе, кожном тестировании и определении в сыворотке крови специфического IgE.

Предотвратить повторное развитие эпизодов инсектной аллергии возможно соблюдением мер профилактики повторных укусов насекомых и проведением специфической иммунотерапии.

Специфическая иммунотерапия аллергенами из ядов перепончатокрылых насекомых – это единственный способ предотвращения системных реакций на ужаление насекомых, в том числе тяжелых анафилактических реакций с летальным исходом. АСИТ также значительно улучшает качество жизни этих пациентов, избавляя от страха повторных анафилаксий. АСИТ аллергеном из яда перепончатокрылых насекомых эффективна у подавляющего числа пациентов при достижении дозы 100 мкг. Специфическая иммунотерапия аллергенами яда и тел насекомых показана детям, имеющим в анамнезе тяжелые системные аллергические реакции на укусы насекомых и положительные результаты кожных проб с инсектным аллергеном. В аллергологической практике чаще всего проводится специфическая иммунотерапия аллергенами пчел и ос, являющихся основной причиной развития тяжелых системных аллергических реакций среди всех случаев возникновения инсектной аллергии. Детям, страдающим инсектной аллергией, проводят предсезонную специфическую иммунотерапию с начала зимы до конца весны, а на протяжении лета и до середины осени вводят поддерживающие дозы лечебных аллергенов в условиях стационара.

Начальная доза причинно-значимого аллергена для проведения специфической иммунотерапии определяется аллергометрическим титрованием. Для аллергенов, приготовленных из тел насекомых, она обычно составляет 0,001-0,01 PNU/мл. Лечебные аллергены вводят 2-3 раза в неделю. В случае отсутствия системной аллергической реакции на вводимый аллерген осуществляют постепенное наращивание его дозы, иммунотерапию заканчивают введением аллергенов в разведении, содержащем 1000 PNU/мл. Темп наращивания дозы вводимых лечебных инсектных аллергенов сходен с таковым при проведении специфической иммунотерапии другими неинфекционными аллергенами (см. таблицу 1). Поддерживающую дозу инсектного аллергена, равную обычно 0,5 мл в разведении 1:100, вводят 1 раз в три недели.

Продолжительность АСИТ ядом насекомых обсуждается в течение многих лет. Большинство авторов рекомендует продолжать АСИТ до получения отрицательных кожных тестов и специфических IgE, обычно 3 – 5 лет. Длительное наблюдение за пациентами демонстрирует сохранение эффективности АСИТ, проведенной в течение 3 – 5 лет, и после прекращения лечения. Рецидив заболевания после окончания АСИТ встречается чаще у пациентов с аллергией к яду пчелы, у пациентов с более тяжелой клинической картиной до лечения, у пациентов с тяжелыми побочными реакциями во время лечения и у пациентов с мастоцитозом или повышенным уровнем базальной триптазы. Для таких пациентов рекомендовано продолжать инъекции аллергена пожизненно.

Побочные реакции во время проведения АСИТ

АСИТ сопряжена с определенным риском развития побочных реакций, о котором должен быть информирован каждый пациент до начала проведения АСИТ.

В ходе проведения АСИТ в ответ на введение аллергена могут возникнуть нежелательные побочные эффекты в виде местных или системных реакций. В случае проведения инъекционных методов АСИТ местные реакции отмечаются у большинства больных и выражаются в виде покраснения, зуда, отека в месте инъекции аллергена. Как правило, местные реакции проходят самостоятельно в течение суток, однако в некоторых случаях могут сохраняться до трех суток.

При наличии выраженных местных реакций лечащий врач должен изменить схему введения аллергена, увеличив промежутки между очередными инъекциями. *С целью уменьшения выраженности местных реакций назначают антигистаминные препараты, применение которых на эффективность АСИТ не влияют.*

При сублингвальном методе АСИТ местные реакции развиваются реже, как правило, проходят самостоятельно в течение 15 мин после приема аллергена, выражаются в зуде, жжении в полости рта, отеке слизистой ротовой полости, языка.

Местные реакции (МР) довольно часто встречаются как при ПКИТ, так и при СЛИТ, и отмечаются у 82% пациентов, получающих ПКИТ, и 75% – получающих СЛИТ. Гастроинтестинальные симптомы, ассоциированные со СЛИТ, могут быть квалифицированы как МР, если только они ассоциированы с оромукозальными, или как системные реакции (СР), если наблюдаются другие системные симптомы.

Большинство СЛИТ-ассоциированных МР наблюдаются в течение короткого периода в начале лечения и прекращаются в течение нескольких дней или недель без какого-либо медикаментозного вмешательства. В одном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценки эффективности и безопасности АСИТ количество участников исследуемой группы, выбывших из исследования, было равно таковому в группе плацебо, однако выбывших из группы применения СЛИТ было значительно больше по причине побочных эффектов.

Рабочая группа WAO разработала 3-ступенчатую классификацию местных побочных реакций для СЛИТ, основанную на учитываемых субъективных симптомах пациентов, с целью улучшения и усовершенствования контроля и предоставления отчета о безопасности СЛИТ. Прекращение терапии вследствие МР (3-я ступень) – один из решающих факторов степени тяжести МР в данной классификационной системе. С такой же целью ранее WAO были предложены классификационные критерии побочных эффектов для ПКИТ.

МР не являются предикторами СР, какой бы метод АСИТ ни применялся. Не было найдено исследований, в которых было бы доказано, что увеличение частоты МР при проведении ПКИТ способно увеличить риск возможных будущих СР.

Диапазон ПКИТ-ассоциированных СР составляет от легких до угрожающих жизни или фатальной анафилаксии. Возникновение СР при проведении ПКИТ может варьировать и быть обусловлено выбранным режимом введения аллергена, особенностью наращивания его дозы, объемом премедикационной терапии и выраженностью сенсibilизации. В большинстве обзоров указано, что число СР при неускоренной ПИТ составляет от 0,1 до 0,2% инъекций у 2–5% пациентов. В 2010 г. была сформулирована 5-ступенчатая классификационная система АСИТ-ассоциированных СР, основанная на тяжести реакции и вовлеченности органов и систем (как при проведении ПИТ, так и СЛИТ).

Факторы риска ПКИТ-ассоциированных СР включают симптомы астмы, развивающиеся вследствие проведения ПИТ, и высокий уровень реактивности по результатам кожных тестов. Другими потенциальными факторами риска для ПКИТ-ассоциированных СР являются: проведение курса на пике палинации, режимы с введением высоких доз аллергена (кластерный против стандартного), определенный этап терапии (этап поддерживающих доз против режима наращивания дозы аллергена), однако ни один из этих факторов не был четко установлен. Симптоматическая и/или

плохо контролируемая астма была определена как способствующий фактор развития большинства фатальных и угрожающих жизни ПКИТ-ассоциированных СР. В недавно опубликованных обзорах предполагалось, что одной из эффективных мер по обеспечению безопасности применения АСИТ является оценка контроля над БА перед инъекцией дозы аллергена, что может быть фактором, снижающим вероятность развития фатальных осложнений.

По сравнению с ПКИТ частота СЛИТ-ассоциированных СР значительно ниже, а тяжелые СР сравнительно редки.

Четких предикторов для развития СЛИТ-ассоциированных СР установлено не было. В отличие от ПИТ, при СЛИТ случаи развития СР, по-видимому, не связаны с режимом введения аллергенов, их дозой, симптомами астмы или выраженностью сенсibilизации. Поскольку СЛИТ может применяться в условиях отсутствия непосредственного контроля медицинским персоналом, пациента следует предупредить о возможном развитии побочных эффектов терапии и дать четкие инструкции в отношении клинических сценариев, при которых применение СЛИТ следует отложить или прервать (например, обострение БА, острый гастроэнтерит, стоматит, эзофагит). Эозинофильный эзофагит может быть ассоциирован с проведением СЛИТ с пыльцевыми аллергенами, также триггером данной патологии может быть проведение ОИТ при ПА.

Профиль безопасности СЛИТ больше подходит для проведения терапии вне медицинского учреждения и без наблюдения медицинским персоналом, в то время как вследствие большой вероятности развития побочных эффектов при применении ПКИТ проведение последней рекомендуется только под наблюдением квалифицированного персонала в условиях медицинского учреждения, оснащенного всем необходимым для оказания неотложной помощи в случае развития анафилаксии.

Системные реакции (СР) - это реакции, возникающие вне области введения аллергена, как правило, развивающиеся в течение нескольких минут после инъекции аллергена и в редких случаях - спустя 30 мин. По степени тяжести системные реакции разделяют на те, которые не угрожают жизни пациента (легкие и средней тяжести) и угрожающие жизни (тяжелые). Легкие системные реакции могут выражаться заложенностью носа, чиханием, зудом в носу, зудом век, покраснением глаз, слезотечением, першением в горле, сухим кашлем; реакции средней тяжести могут выражаться затруднением дыхания, появлением кожного зуда и высыпаний по всему телу.

Также к системным реакциям могут быть отнесены такие, как головная боль, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боли в суставах, ощущение дискомфорта, появление которых связано с инъекциями аллергенов. Частота развития легких и средней тяжести реакций – не более 10% при проведении АСИТ ускоренным методом, и существенно ниже – при проведении АСИТ классическим методом.

К **тяжелым реакциям** относят выраженный бронхоспазм, генерализованную крапивницу, отек гортани, анафилактический шок. Такие реакции больше характерны при лечении больных аллергеном из яда пчел и ос (при наличии у них аллергии на яд этих насекомых). Частота развития таких реакций при лечении бытовыми или пыльцевыми аллергенами крайне низка (менее 0,001%).

При сублингвальном методе АСИТ частота системных реакций еще ниже (за весь период наблюдения при проведении АСИТ сублингвальными аллергенами в России случаев анафилактического шока не зарегистрировано).

Угрожающие жизни реакции требуют проведения интенсивной терапии и стационарного наблюдения в течение 1 суток. При возникновении системных реакций обязательным является пересмотр программы АСИТ для данного пациента.

Частота развития системных побочных реакций зависит от степени сенсibilизации пациента и тяжести основного заболевания, чаще наблюдается у пациентов с бронхиальной астмой и аллергической крапивницей. Вероятность развития побочных реакций на начальных дозах аллергена крайне низка и повышается с увеличением дозы вводимого аллергена.

Наличие и выраженность местных реакций не служит предвестником развития системных реакций. Так, некоторые пациенты, у которых возникли системные реакции во время проведения АСИТ, вообще не отмечали местных реакций. Однако **появление выраженных и длительно сохраняющихся местных реакций является поводом для пересмотра индивидуального графика проведения АСИТ.**

Прием антигистаминных препаратов во время проведения АСИТ существенно снижает вероятность развития и выраженность местных реакций, но не может полностью предотвратить развитие системных реакций.

При проведении ПКИТ в отдельных случаях могут возникнуть системные аллергические реакции, в связи с чем после инъекции аллергена или введения его другим способом больной должен быть под наблюдением врача не менее 30 минут. В случае возникновения у больного системной аллергической реакции в виде ринореи, зуда в носу, охриплости голоса, свистящих хрипов в груди, генерализованной крапивницы, слабости больному незамедлительно вводят в место инъекции аллергена 0,1-0,25 мл (в зависимости от возраста ребенка) 0,1% раствора адреналина и такое же количество раствора - в другое плечо под кожу. На плечо выше места введения аллергена накладывают резиновый жгут. При проведении парентеральной специфической иммунотерапии системные аллергические реакции регистрируются у 2,4% больных.

У многих детей на месте введения аллергена возникают небольшая гиперемия и волдырь, при которых продолжается последующее увеличение

дозы аллергена. При возникновении местной реакции в виде волдыря диаметром от 1 до 2 см введение этой дозы аллергена повторяют. В случаях когда местная реакция очень выражена (волдырь диаметром более 2 см), последнюю дозу вводимого аллергена уменьшают на 0,1-0,3 мл.

Большие местные реакции свидетельствуют о риске возникновения системных аллергических реакций у больного на вводимый аллерген. В то же время следует иметь в виду возможность возникновения системных реакций при проведении специфической иммунотерапии и в случае отсутствия местных реакций.

При введении слишком больших доз аллергенов возможно развитие замедленных (через 12-24 часа) реакций в виде обострения основного заболевания.

Возникновение слабо выраженных симптомов основного аллергического заболевания (небольшое количество сухих хрипов в легких у больных бронхиальной астмой или незначительные признаки аллергического ринита у детей с поллинозами) не является противопоказанием для проведения специфической иммунотерапии. Назначение адекватной терапии в таких случаях позволяет снять возникшие аллергические проявления и продолжить специфическую иммунотерапию.

К провоцирующим факторам развития системных реакций можно отнести несоблюдение пациентами гипоаллергенной диеты во время проведения АСИТ и употребление в пищу продуктов, дающих перекрестные аллергические реакции. Пациентам с выраженной пищевой непереносимостью на время проведения АСИТ можно назначать препараты хромоглициевой кислоты перорально, как это рекомендуется при пищевой аллергии. Рекомендуется предварительно проводить обследование органов ЖКТ и коррекцию выявленных нарушений до начала курса АСИТ. Больным с бытовой сенсibilизацией, учитывая невозможность полного исключения контакта с причинно-значимым аллергеном (домашняя пыль), на время проведения АСИТ необходимо усиливать базисную терапию и назначать антигистаминные препараты (приложение 2, 3).

Минимизация риска развития осложнений во время проведения АСИТ:

- АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами аллергологами), имеющими опыт проведения этого лечения;

- в случае инъекционного метода АСИТ должна проводиться только в условиях аллергологического кабинета или стационара (категорически запрещена выдача аллергенного препарата на руки и самостоятельное введение аллергена самим пациентом);

- четко определять показания и противопоказания для проведения АСИТ в каждом конкретном случае;

- неукоснительно следовать утвержденным протоколам проведения АСИТ в зависимости от вида аллергена и способа введения, отклонения от протокола возможны лишь в сторону облегчения аллергенной нагрузки:

увеличения временных промежутков между введением аллергена (но не дольше разрешенных интервалов), повторения предыдущей дозы в случае развития выраженных побочных местных реакций и снижения поддерживающей дозы;

- каждый пациент должен быть информирован о возможности развития серьезных побочных реакций, необходимости выполнения определенных правил во время проведения АСИТ, а также о мерах профилактики и купирования этих реакций (приложение 1);

- перед каждой инъекцией аллергена врач обязан провести осмотр пациента, оценить наличие реакций от предыдущих инъекций аллергена и оценить целесообразность введения следующей дозы;

- вести специально разработанную документацию – индивидуальный протокол аллергенной иммунотерапии;

- начиная новый флакон основной (поддерживающей) терапии ввести половину от дозы, которую получает пациент, и, при хорошей переносимости, во время следующей инъекции ввести полную дозу;

- контролировать состояние пациента в течение не менее 30 мин после инъекции аллергена, а при введении больших доз аллергена и при проведении ускоренного метода требуется более длительное наблюдение – не менее 60 мин.

Вакцинация и АСИТ

Необходимость проведения вакцинации во время АСИТ определяет лечащий врач. Желательно проводить плановую вакцинацию за 1 месяц до начала АСИТ или при наличии возможности перенести сроки вакцинации на период после окончания АСИТ. Вакцинация не проводится на 1 этапе наращивания дозы. При долгосрочном проведении АСИТ (в режиме «без остановки» в течение 3 и более лет) на 2 этапе поддерживающей терапии возможно проведение вакцинации при соблюдении следующих условий:

- не следует проводить инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день;

- вакцинация проводится не ранее чем через 7-10 дней после инъекции аллергена;

- следующая инъекция аллергена вводится не ранее, чем через 3 нед после вакцинации (при отсутствии побочных реакций на введение вакцины).

- 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.

Кожные пробы и лечение аллергенами следует проводить через:

— 1 неделю после туберкулиновой пробы;

— 2 недели после применения инактивированных вакцин и терапии антигистаминными препаратами;

— 4 недели после применения живых вакцин;

— 8-12 недель после применения вакцины БЦЖ.

Клиническая эффективность АСИТ

За 100-летний период применения АСИТ накоплен огромный клинический опыт, свидетельствующий о ее высокой лечебной эффективности. По данным многочисленных исследований положительный терапевтический эффект АСИТ достигается в 80-90% случаев и более. Столь высокого уровня терапевтической эффективности удастся добиться при следующих условиях:

- правильный подбор пациентов с четко установленной IgE-зависимой природой заболевания;
- ограниченное число аллергенов, которые имеют значение в клинической симптоматике заболевания у данного пациента;
- использование коммерческих стандартизованных лечебных форм аллергенов;
- склонность пациента к проведению АСИТ и настроенность на выполнение повторных курсов лечения.

Данные предыдущих лет о высокой лечебной эффективности АСИТ подтверждены в последнее время в специальных работах, выполненных на основе принципов доказательной медицины.

Эти исследования представляли собой двойные слепые, плацебо-контролируемые испытания на рандомизированных группах пациентов, подобранных на основании четких клинических критериев и результатов аллергологической специфической диагностики, с использованием стандартизованных очищенных аллергенов при достижении оптимальной поддерживающей дозы (порядка 5-20 мкг главного аллергена на инъекцию для таких аллергенов, как пыльца сорняков, трав, кошачья шерсть, яды перепончатокрылых) и при условии достаточной продолжительности (завершенности) курсов лечения.

Основные выводы этих исследований, характеризующие клиническую эффективность АСИТ, могут быть сведены к следующему.

- Эффективная АСИТ приводит к снижению чувствительности пациента к данному аллергену, выявляемой проведением аллерген-специфических провокационных проб, к исчезновению клинической симптоматики в период естественного воздействия аллергена или к уменьшению ее выраженности и снижению потребности в противоаллергических лекарственных препаратах.

- АСИТ высокоэффективна при аллергических сезонных и круглогодичных ринитах (риноконъюнктивитах) и при атопической бронхиальной астме.

- В отличие от всех существующих методов лечения аллергических заболеваний, положительный эффект от АСИТ сохраняется на длительный (по крайней мере в течение нескольких лет) период.

- Чем моложе пациент и чем более ранняя стадия заболевания наблюдается у него при проведении АСИТ, тем выше ее лечебное действие.

- Своевременно проведенная эффективная АСИТ предупреждает переход заболевания в более тяжелые формы и трансформацию аллергического ринита в бронхиальную астму.

- Клинически лечебное действие АСИТ достигается при завершении повторных курсов (3-5) лечения, но может проявиться после первого курса.

По вопросу о клинической эффективности АСИТ, проводимой бактериальными аллергенами, существуют разные точки зрения, но, по данным целого ряда исследователей, и в этом случае может быть получен выраженный положительный клинический эффект.

По данным исследований, СЛИТ эффективна у пациентов с БА средней степени тяжести. При этом длительная эффективность отмечается при использовании таблетированного аллергена пыльцы пяти злаковых трав (300 IR). Контроль за симптомами БА у пациентов наступает уже после первого года лечения, продолжается на второй и третий год лечения. Эффект АСИТ сохраняется в течение двух последовательных лет после отмены терапии.

По мнению экспертов WAO, АСИТ – единственный способ лечения пациентов с истинными атопическими заболеваниями, который предотвращает расширение спектра причинно-значимой сенсibilизации и останавливает процесс перехода от моносенсibilизации к полисенсibilизации.

АСИТ предотвращает утяжеление и прогрессирование клинических проявлений аллергического заболевания. Профилактические эффекты АСИТ, применяемой на ранних стадиях заболевания, как правило, выше. СЛИТ характеризуется благоприятным профилем безопасности и режимом терапии, исключая инъекции и частые посещения врача. Данный метод более доступен и привлекателен для маленьких детей и их родственников и применяется тогда, когда на прогрессирование заболевания можно влиять.

Метод АСИТ по праву относится к так называемым болезнью-модифицирующим вариантам воздействия, влияющим на механизмы формирования атопического воспаления. Недостаточная эффективность фармакотерапии не является предпосылкой для назначения СЛИТ. Кроме того, этот метод может быть предложен на начальном этапе терапии респираторной аллергии.

Таким образом, АСИТ, своевременно проведенная пациентам с респираторной аллергией, позволяет предупредить переход заболевания в более тяжелые формы и снизить (или полностью устранить) потребность в лекарственных препаратах. По завершении АСИТ удается добиться многолетней ремиссии. Важным аспектом в лечении больных аллергическими заболеваниями является их приверженность терапии. Понимание пациентами сути аллергии и АСИТ – ключевые факторы высокой комплаентности. Больные должны осознавать целесообразность длительного проведения АСИТ (от трех до пяти лет), наличие отсроченного периода начала действия метода (от одного до четырех месяцев), возможность

развития местных побочных эффектов. Отсутствие коммуникации между врачом и пациентом снижает эффективность АСИТ, приводит к плохому контролю заболевания, а следовательно, усугубляет низкую комплаентность и неудовлетворенность пациента лечением.

АСИТ – единственный метод лечения аллергических заболеваний, который можно по праву назвать методом высокоточной медицины. Это подтверждает тот факт, что АСИТ подразумевает идентификацию молекулярного механизма заболевания, использование диагностических методов (определение специфических молекул – компонентная диагностика), которые позволяют выбрать тактику лечения в зависимости от фенотипа и эндотипа аллергического заболевания и прогнозировать эффект АСИТ на его клиническое течение. При АСИТ используют стандартизированные препараты, блокирующие аллергическую реакцию. Если в прошлом для лечения аллергии применяли определенный набор лекарственных средств исходя из опыта врача, современная медицина предлагает персонализированную терапию (АСИТ), основанную на фенотипических характеристиках и воздействующую непосредственно на причину развития аллергии.

«Результаты клинических исследований долгосрочной эффективности не всегда положительны и исчерпывающи. Доказательная медицина не может игнорировать личный опыт врачей и личное отношение пациентов к разным способам лечения. Путь пациента от установления диагноза до назначения АСИТ может быть долгим и необязательно включает посещение аллерголога. **Только при обращении к аллергологу больному проводится специфическая диагностика и назначается АСИТ**» – профессор О.М. Курбачева.

Литература:

1. Blaser, K. Role of T-cell subtypes in allergic inflammation / K. Blaser // *Chem. Immunol. Allergy.* – 2008. – Vol. 94. – P. xi–xv.
2. Гущин, И. С. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия / И. С. Гущин, О. М. Курбачева. – М. : Фармарус Принт Медиа, 2010. – 228 с.
3. Горячкина, Л. А. Аллергенспецифическая иммунотерапия / Л. А. Горячкина, Е. В. Передкова, О. С. Дробик // *Клиническая аллергология и иммунология* / под ред. Л. А. Горячкиной, К. П. Кашкина. – М., 2009. – С. 382–397.
4. Эффективность проведения аллерген-специфической иммунотерапии препаратом «Фосталь» / О. М. Курбачева [и др.] // *Рос. аллергол. журн.* – 2009. – № 3. – С. 58–64.
5. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanism and proof of efficacy / A. Pipet [et al.] // *Respir. Med.* – 2009. – Vol. 103, № 6. – P. 800–812.
6. Аллергенспецифическая иммунотерапия детей с аллергическими заболеваниями и возможности повышения ее эффективности / И. И. Балаболкин [и др.] // *Педиатрия.* – 2006. – Т. 85, № 2. – С. 81–85.
7. Akdis, M. Immune tolerance in allergy / M. Akdis // *Curr. Opin. Immunol.* – 2009. – Vol. 21, № 6. – P. 700–707.
8. Курбачева, О. М. Способ оценки эффективности АСИТ / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // *Физиология и патология и иммун. системы.* – 2005. – Т. 9, № 5. – С. 3–6.
9. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009 / G. W. Canonica [et al.] // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64, suppl. 91. – P. 1–59.
10. Sublingual grass pollen immunotherapy with increases sublingual Foxp3-expressory cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B-cells / G. W. Scadding [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2010. – Vol. 40, № 4. – P. 598–606.
11. Sublingual immunotherapy affects specific antibody and TGFβ serum levels in patients with allergic rhinitis / G. Ciprandi [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 22, № 4. – P. 1089–1096.
12. Ревякина, В. А. Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии пероральными аллергенами «Весенняя смесь ранняя» у детей с поллинозом / В. А. Ревякина, Н. А. Арсентьева, Т. А. Филатова // *Рос. аллергол. журн.* – 2007. – № 2. – С. 63–67.
13. International consensus on allergy immunotherapy / M. Jutel [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136, № 3. – P. 556–568.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА

Вы обратились для лечения по поводу аллергического заболевания. Вам предлагается проведение аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) причинно-значимыми аллергенами. Для успешного лечения Вам необходимо ознакомиться с правилами поведения во время проведения АСИТ.

АСИТ – основной метод лечения аллергических заболеваний. Суть метода заключается в снижении чувствительности организма путем введения постепенно возрастающих доз аллергенов. Лечение проводится амбулаторно под обязательным контролем врача.

ПРАВИЛА ПОВЕДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ АСИТ

1. Соблюдайте гипоаллергенную диету, быт.
 2. При проведении АСИТ подкожно перед очередной инъекцией аллергена обязательно обратитесь к лечащему врачу для осмотра и оставайтесь в процедурном кабинете не менее 30 мин. после инъекции аллергена.
 3. При любом изменении в состоянии здоровья (покраснение, отек, зуд в месте инъекции, затруднение носового дыхания, зуд в полости носа, чихание, кашель, затруднение дыхания, чувство жара, недомогания, позывы на мочеиспускание и дефекацию) немедленно обратитесь к врачу.
 4. АСИТ не проводят во время острого заболевания или обострения хронического, во время менструального цикла.
 5. В период АСИТ исключаются профилактические прививки.
- Важно помнить, что бесконтрольное лечение и несоблюдение правил поведения во время АИТ могут привести к тяжелым аллергическим реакциям, самой тяжелой из которых является анафилактический шок.*

СОГЛАСИЕ ПАЦИЕНТА

Я _____ подтверждаю, что прочитал(а) информационный лист пациента; имел(а) возможность обсудить интересующие меня вопросы с лечащим врачом, и обязуюсь выполнять правила поведения во время лечения.

Фамилия пациента(родителей) _____ Подпись _____
Дата _____

Врач _____ Подпись _____ Дата _____

Приложение 2

Диета пациента, получающего АСИТ.

1. Из питания исключаются высокоаллергенные продукты: икра, морепродукты, грибы, орехи, мед, цитрусовые, оранжевые и желтые овощи и фрукты, шоколад, кофе, какао, газированные напитки с красителями.

2. Исключить на время проведения АСИТ продуктов, вызывающих перекрестную аллергию с причинно-значимым аллергеном:

Непереносимость пищевых продуктов и лекарственных растений при поллинозе

Аллергия к пыльце	Пыльца, листья, стебли растения	Пищевые продукты	Лекарственные растения
Деревьев	Береза, ольха, лещина, яблоня и др.	Березовый сок, яблоки, груши, киви, черешня, сливы, персики, абрикосы, вишня, маслины, оливки, фундук, грецкие орехи, миндаль, морковь, зелень и специи (сельдерей, укроп, карри, анис. Тмин, лук), картофель, помидоры, огурцы.	Березовый лист, березовые почки, ольховые шишки, кора крушины и др.
Злаковых трав	Тимофеевка, овсяница, ежа, овес, пшеница, ячмень, рожь, кукуруза и др.	Пиво, квас, кукуруза, арахис, бобовые, крупяные каши и макаронные изделия; хлеб и хлебобулочные изделия или другие продукты из злаков или продукты, в состав которых входит их мука; клубника, земляника, цитрусовые, щавель.	Все злаковые травы
Сорных трав	Полынь, лебеда, амброзия, георгин, ромашка, одуванчик, хризантема, василек, подсолнечник и др.	Подсолнечное масло и халва, майонез, горчица, цикорий; напитки, приготовленные с использованием полыни (вермуты, бальзамы); бахчевые культуры; зелень и специи (сельдерей, укроп, тмин, петрушка, кари, перец, анис, мускатный орех, корица, имбирь и кориандр), морковь, чеснок, цитрусовые, бананы, свекла, шпинат, кабачок.	Полынь, ромашка, календула, мать-и-мачеха, девясил, череда, тысячелистник, пижма, подорожник и др.

РЕКОМЕНДАЦИИ БОЛЬНОМУ С АЛЛЕРГИЕЙ К КЛЕЩАМ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ

1. Основные мероприятия:

- По возможности регулярно (раз в 1-2 недели) стирайте постельное белье при температуре 55-60 0С, чтобы уничтожить клещей (при стирке в холодной воде разрушается лишь 90% клещевых аллергенов, в то время как в процессе стирки при 55-60 0С гибнут сами клещи).

- Стирайте подушки и одеяла в горячей (55-60 0С) воде; упаковывайте подушки и матрасы в специальные защитные чехлы.

- Постоянно проветривайте жилое помещение, чтобы в нем не было сырости; поддерживайте влажность в квартире менее 50%.

2. Дополнительные мероприятия:

- Используйте мощные пылесосы (по возможности с высокоэффективным сухим воздушным фильтром).

- Проводите влажную уборку в квартире.

- Замените ковровое покрытие на легко моющийся линолеум или деревянное покрытие.

- Уберите ковры и не используйте шторы в спальне.

- Замените покрытие мягкой мебели на кожаное или виниловое.

- Вынесите из спальни мягкие игрушки; постирайте их при 55-60⁰С или поместите на некоторое время в морозильную камеру,

- Не пускайте в спальню домашних животных.

- Клещи домашней пыли лишены естественной защиты от солнечного света. Периодически выносите матрасы, ковры и шторы на улицу и подвергайте их воздействию прямого солнечного света в течение по меньшей мере 3 часов, чтобы уничтожить клещей.

Специфическая диагностика

Препарат используют для постановки кожных проб (скарификация, прик-тест и внутрикожно).

Кожные пробы ставят однократно. При сомнительных результатах их можно повторить через 2 суток после стихания местной реакции на предыдущие пробы. В случае положительных результатов, допускается повторять кожные пробы с пыльцевыми аллергенами не чаще одного раза в месяц.

Одновременно с аллергеном проводят постановку кожных проб с тест-контрольной жидкостью и с 0.01% раствором гистамина, который готовят разведением 0.1 % раствора гистамина дигидрохлорида (1 часть) 0.9 % раствором хлорида натрия изотонического для инъекций (9 частей). Разведенный раствор гистамина годен в течение 6 часов с момента приготовления.

Кожные пробы ставят на внутренней поверхности предплечья или на коже спины. Одновременно разрешается проводить до 15 проб с пыльцевыми аллергенами различных наименований.

Металлический колпачок флаконов (с аллергенами или тест-контрольной жидкостью) протирают спиртом. Удаляют стерильным пинцетом центральную крышку колпачка, а резиновую пробку, предварительно обработанную спиртом, прокалывают стерильной иглой.

Кожу внутренней поверхности предплечья протирают 70° спиртом и дают ей высохнуть. На дезинфицированную кожу с помощью отдельных для каждого аллергена стерильных шприцев наносят капли испытуемых аллергенов, каплю тест-контрольной жидкости и каплю 0.01 % раствора гистамина на расстоянии (30±10)мм друг от друга. Аллерген, набранный в шприц, нельзя выливать обратно во флакон.

Через капли препарата стерильными скарификационными или инъекционными иглами, индивидуальными для каждого аллергена и для каждого больного, наносят две параллельные царапины длиной по 5 мм (скарификация) или проводят укол кожи на глубину не более 1-1.5 мм (прик-тест).

Если проба на аллерген дает отрицательную реакцию, а в анамнезе имеется данные на повышенную чувствительность к этому аллергену или, если необходимо провести алергометрическое титрование для определения начальной дозы для проведения специфической иммунотерапии, ставят внутрикожные пробы.

Внутрикожные пробы проводят на внутренней поверхности предплечья. Кожу натягивают движением пальца книзу, иглу вводят под углом 15° к поверхности кожи, при этом необходимо следить за тем, чтобы

отверстие иглы полностью скрывалось в эпидермисе, игла должна быть тонкой с коротким острием.

Стерильными, индивидуальными для каждого аллергена и для каждого больного маркированными шприцами со шкалой деления 0.02 мл, строго внутривенно вводят 0.02 мл аллергена и тест-контрольной жидкости, пробу с 0.01% гистамином ставят методом скарификации.

Оценка диагностических кожных проб. Результат диагностических проб учитывают через 15-20 мин (реакция немедленного типа) при отсутствии реакции на тест-контрольную жидкость и при наличии положительной пробы на гистамин.

Схема учета кожных реакций (скарификация, прик-тест)

Оценка реакции	Условные обозначения	Размер и характер реакции
Отрицательная	-	Отсутствие волдыря и гиперемии;
Положительная	+	Волдырь 2-3 мм, гиперемия;
Положительная	++	Волдырь 4-5 мм, гиперемия;
Положительная	+++	Волдырь 6-10 мм, гиперемия или волдырь 6-10 мм с псевдоподиями, гиперемия;
Положительная	++++	Волдырь более 10 мм, гиперемия или волдырь более 10 мм с псевдоподиями, гиперемия.

Схема учета кожных реакций (внутрикожных)

Оценка реакции	Условные обозначения	Размер и характер реакции
Отрицательная	-	Размеры такие же, как и в контроле.
Положительная	+	Волдырь диаметром 4-7 мм, окруженный эритемой.
Положительная	++	Волдырь 8-14 мм в диаметре, окруженный гиперемией.
Положительная	+++	Волдырь 15-20 мм в диаметре с псевдоподиями, окруженный гиперемией.
Положительная	++++	Волдырь более 20 мм в диаметре с псевдоподиями и (или) лимфангитом, и (или) дополнительными волдырями по периферии и яркой эритемой.

Инструкция по применению «Поллинекса»

Лекарственные препараты «Поллинекс деревья» и «Поллинекс злаки+рожь», произведенные компанией Allergy Therapeutics (Великобритания) зарегистрированы в РБ в 2017 году. «Поллинекс» содержит в равных частях очищенные экстракты химически модифицированных аллергенов (аллергоиды) из пыльцы деревьев («Поллинекс деревья») и злаковых трав («Поллинекс травы+рожь»), адсорбированные L-тирозином. Выпускается в виде суспензии для подкожного применения в дозе 0,5 мл. предварительно заполненных шприцах в возрастающих дозах. Применяется у взрослых и детей с 6 лет.

Состав «Поллинекс Деревья»: Береза, Ольха, Лещина.

Состав «Поллинекс злаки + рожь»: Тимофеевка, Лисохвост, Гребневик, Ежа, Мятлик, Райграс многолетний английский, Душистый колосок, Овсяница, Полевица, Костер, Бухарник шерстистый, Французский райграс, Рожь.

Содержимое упаковок:

1-я упаковка: Начальный курс лечения: Предварительно заполненные шприцы с полипропиленовым поршнем и резиновой пробкой №1(зеленый) 300 SU (0,5 мл.); №2 (желтый) 800 SU (0,5 мл.); 3(красный) 2000 SU (0,5 мл.) – 3 шт. в упаковке.

2-я упаковка: Курс продолженного лечения: Предварительно заполненные шприцы с полипропиленовым поршнем и резиновой пробкой №3(красный) 2000 SU (0,5 мл.) – 3 шт. в упаковке.

Показания к применению: Этиотропная терапия ринита, конъюнктивита и/или легкой или умеренной бронхиальной астмы, которые вызваны IgE-опосредованной аллергией на пыльцу.

Лечебный курс состоит из 6 инъекций. Начальное лечение включает 3 инъекции в следующих разведениях: №1 – 300 SU/мл; №2 – 800 SU/мл ; №3 – 2000 SU/мл. Минимальный интервал между введениями – 1 неделя, максимальный – 2 недели. Продолженное лечение включает 3 инъекции поддерживающей терапии в дозе 2000 SU/мл. Минимальный интервал между введениями – 1 неделя, максимальный - 4 недели.

Рекомендации по технике введения:

- Необходимо вводить только подкожно в боковую/заднюю часть средней трети плеча.

- Инъекции должны делаться при постоянном давлении.

- Необходимо чередовать места введения инъекций, например, 1-я и 3-я инъекции в правое плечо, а 2-я и 4-я инъекции в левое плечо.

- Следует избегать повторных инъекций в одно место.

- Превышение максимальной дозировки в 2000 SU или 0,5 мл недопустимо.

Побочные эффекты: Местные и (или) системные аллергические реакции. Например, покраснение/отек/уплотнение в месте инъекции, зуд в глазах, чихание и кашель, атопическая экзема, свистящее дыхание, стеснение в груди, генерализованная крапивница или отек, в редких случаях анафилактический шок или тяжелые реакции замедленного типа.

Лечение необходимо завершить до наступления периода цветения. Для достижения более полных и долгосрочных улучшений проявления поллиноза, необходимо проводить АСИТ ежегодно на протяжении 3-5 лет после сезона цветения, начиная с начального лечения

Срок годности: 3 года.

Хранить в холодильнике (при температуре 2 °С – 8 °С). Не замораживать. За 2-3 часа до использования достать препарат из холодильника. Перед использованием хорошо взболтать.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА: по рецепту.

Приложение 6

Инструкция по применению «Антиполлина»

«Антиполлин» - таблетированный препарат из российских и казахстанских аллергенов, предназначен для сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии аллергических заболеваний: ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы, атипического дерматита, вызванных гиперчувствительностью к аллергенам.

Форма выпуска и упаковка

Микст деревьев 1: береза повислая, ольха клейкая, лещина обыкновенная, граб обыкновенный;

Микст луговых трав: ежа сборная, овсяница луговая, пырей ползучий, тимофеевка луговая, райграс пастбищный;

Микст полыней: горькая, однолетняя, эстрагон, обыкновенная;

Микст клещей: *Dermatophagoides Farinae*, *Dermatophagoides Pteronyssinus*;

Упаковка «Антиполлин» представляет собой стандартизированный набор, который включает в себя 3 последовательных курса: начальный, основной и поддерживающий. Одна упаковка состоит из 9 блистеров по 6 таблеток, всего 54 таблетки.

Каждая таблетка 0,5 г содержит аллерген от 0,0001 до 1000 PNU (единица белкового азота) и вспомогательные вещества: аскорбиновую кислоту, сахарную пудру, тальк. Препарат «Антиполлин» назначается врачом-аллергологом не позднее 2 -2,5 месяцев до начала цветения «виновного» растения. «Антиполлин» применяется до еды, по одной таблетке в день, сублингвально (под язык) до полного рассасывания, не запивая водой. После приема таблетки не рекомендуется есть и курить в течение 30 минут.

Прием состоит из трех последовательных этапов.

Начальный курс:

Блистер №1 – 0,0001PNU – зеленая упаковка

Блистер №2 – 0,001 PNU – зеленая упаковка

Блистер № 3 – 0,01 PNU – зеленая упаковка

Блистер №4 – 0,1PNU – зеленая упаковка

Блистер №5 – 1PNU – зеленая упаковка

Основной курс:

Блистер №6 – 10 PNU – оранжевая упаковка

Блистер №7 – 100 PNU – оранжевая упаковка

Блистер №8 – 1000 PNU – оранжевая упаковка

Поддерживающий курс:

Блистер № 9 – 1000 PNU – желтая упаковка

Один набор рассчитан на полный курс лечения. При назначении двух видов препарата «Антиполлин» один вид принимается утром, другой вечером.

Специфическую иммунотерапию поддерживающего курса «Микст клещей» начинают через 7-10 дней после завершения основной терапии. Принимать препарат по 1 таблетке 1 раз в неделю.

Побочные действия: редко- местные реакции: зуд в полости рта, отек, ощущение дискомфорта в ротовой полости и горле, нарушение работы слюнных желез (усиленное слюноотделение или сухость во рту). Очень редко- системные реакции: обострение основного заболевания (ринит, конъюнктивит, астма, крапивница, бронхит).

При появлении зуда в полости рта, отека, ощущения дискомфорта в ротовой полости и горле, нарушении работы слюнных желез, обострении основного заболевания (ринит, конъюнктивит, астма, крапивница, бронхит) необходимо прекратить лечение, принять антигистаминный препарат и обратиться к лечащему врачу для коррекции лечения.

Условия хранения. Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре от 10 °С до 25°. Хранить в местах, недоступных для детей!

Срок хранения 1 год.

Таблица 1.

Алгоритм прогноза эффективности АСИТ экстрактом клещей домашней пыли.

IgE –к мажорным компонентам	Der p 1, Der p2 +	Der p 1, Der p2 +	Der p 1, Der p2 -
IgE к минорным компонентам	Der p 10 -	Der p 10 +	Der p 10 +/-
Прогноз эффективности	высокая	средняя	низкая

Таблица 2

Алгоритм прогноза эффективности АСИТ экстрактом пыльцы злаковых трав.

IgE –к мажорным компонентам	Phl p 1, Pl p 5 +	Phl p 1, Pl p 5 +	Phl p 1, Pl p 5 -
IgE к минорным компонентам	Phl p 7, Pl p 12 -	Phl p 7, Pl p 12 +	Phl p 7, Pl p 12 +/-
Прогноз эффективности	высокая	средняя	низкая

Таблица 3

Алгоритм прогноза эффективности АСИТ экстрактом пыльцы деревьев.

IgE –к мажорным компонентам	Bet v 1 +	Bet v 1 +	Bet v 1 -
IgE к минорным компонентам	Bet v2, Bet v4 -	Bet v2, Bet v4 +	Bet v2, Bet v4 +/-
Прогноз эффективности	высокая	средняя	низкая

Таблица 4

Алгоритм прогноза эффективности АСИТ экстрактом пыльцы полыни.

IgE –к мажорным компонентам	Art v1 +	Art v1 +	Art v1 -
IgE к минорным компонентам	Art v3 -	Art v3 +	Art v3 +/-
Прогноз эффективности	высокая	средняя	низкая

Содержание:

Введение	3
Лечебные аллергены	7
Механизм АСИТ	13
Показания и противопоказания к проведению АСИТ	19
Методология АСИТ	23
Протоколы и схемы проведения АСИТ	25
Побочные реакции при АСИТ	33
Клиническая эффективность АСИТ	39
Литература	42
Приложения	43

Учебное издание

Беляева Людмила Михайловна
Чижевская Ирина Дмитриевна
Микульчик Наталья Владимировна
Войтова Елена Александровна
Буза Дмитрий Викторович

АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 20. 02. 2019. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,31. Уч.- изд. л. 2,52. Тираж 100 экз. Заказ 44.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ

**АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ
У ДЕТЕЙ**

Минск БелМАПО
2019

