

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Наиля Марсовна Рахматуллина*, Юлия Владимировна Пастушенко,
Ольга Ростиславовна Трофимова, Наиля Асхатовна Сибгатуллина,
Дамира Гумаровна Ахмедзянова, Гузель Накиповна Закирова

Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия;

Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия

Поступила 10.11.2015; принята в печать 24.11.2015.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-288

В статье представлены данные о современных методах аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с аллергическим ринитом. Аллерген-специфическая иммунотерапия – способ лечения аллергических заболеваний, заключающийся в снижении чувствительности организма к воздействию аллергена путём повторного введения экстракта данного аллергена, начиная с минимальных доз. Учитывая большую распространённость аллергического ринита, а также тенденцию к её нарастанию, вполне оправдан большой интерес к эффективным методам его лечения. В течение последних 20 лет стало ясно, что бронхиальная астма и ринит являются двумя видами проявления единого патологического процесса в дыхательных путях. Было доказано, что клинические особенности аллергического заболевания могут меняться с течением времени. Кроме того, пациенты с аллергией склонны к поливалентной сенсibilизации. На сегодняшний день ни один из лекарственных препаратов, применяемых для облегчения симптомов аллергического ринита, не может изменить реакцию организма на аллерген. Аллерген-специфическая иммунотерапия позволяет уменьшить выраженность симптомов аллергического заболевания, сокращает потребность в применении лекарственных препаратов, снижает вероятность присоединения сенсibilизации к другим аллергенам, предупреждает развитие бронхиальной астмы. Данная терапия превратилась в один из наиболее широко используемых эффективных методов лечения atopических заболеваний: сезонных и круглогодичных риноконъюнктивитов, atopической бронхиальной астмы. Аллерген-специфическая иммунотерапия может привести к изменению иммунологического ответа на соответствующие аллергены на самых ранних стадиях, действуя через регуляторные клетки. Современные исследования направлены, с одной стороны, на снижение способности лечебных аллерживакцин вызывать аллергические реакции, с другой – на сохранение или усиление их иммуногенных свойств. Достичь этой цели можно путём изменения способа введения и доставки лечебных аллерживакцин (неинъекционные методы аллерживакцинотерапии), а также применяя разнообразные методы модификации аллерживакцин.

Ключевые слова: аллергический ринит, аллерген-специфическая иммунотерапия, сенсibilизация.

MODERN METHODS OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN ALLERGIC RHINITIS TREATMENT

N.M. Rakhmatullina, Yu.V. Pastushenko, O.R. Trofimova, N.A. Sibgatullina, D.G. Akhmedzyanova, G.N. Zakirov

Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

The article presents the modern methods of allergen-specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis. Allergen-specific immunotherapy – a method of treating allergic diseases, involves reducing the organism's sensitivity to the allergen effects by repeated administration of allergen extract, starting with the minimum dose. Given the allergic rhinitis high prevalence, as well as its tendency to increase, strong interest in effective methods of its treatment is fully justified. Over the last 20 years, it has become clear that asthma and rhinitis are two types of manifestations of a single pathological process in the airways. It has been proven that allergic disease clinical features may change over time. In addition, patients with allergy are prone to multivalent sensitization. Currently none of the drugs used to relieve allergic rhinitis symptoms can not change the organism's response to an allergen. Allergen-specific immunotherapy can reduce allergic disease symptoms severity, reduces the need in drugs use, decreases the chance of additional sensitization to other allergens, prevents the asthma development. This therapy has become one of the most widely used effective methods of atopical diseases treatment: seasonal and perennial rhinoconjunctivitis, atopical asthma. Allergen-specific immunotherapy can lead to a change in the immunological response to the relevant allergens in early stages, acting through regulatory cells. Current studies are aimed, on the one hand, at reducing the therapeutic allergevaccines ability to cause allergic reactions, on the other – to maintain or enhance their immunogenic properties. Achieving this goal is possible by changing the route of administration and delivery of therapeutic allergens (non-injection methods of allergen-specific immunotherapy), and using a variety of allergens modification techniques.

Keywords: allergic rhinitis, allergen-specific immunotherapy, sensitization.

В последние годы сохраняется большой интерес к проблеме аллергического ринита (АР). Это обусловлено увеличением количества пациентов с данной патологией, усугублением тяжести течения аллергии, развитием полисенсibilизации, присоединением различных инфекционных осложнений на фоне иммунологических расстройств у данных больных. Нередко АР

предшествует развитию бронхиальной астмы.

АР – заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного [чаще всего зависимого от иммуноглобулинов класса E (IgE)] воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллерживакцином, и клинически проявляющееся ежедневно в течение не менее часа двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко аносмией [1].

Адрес для переписки: allergolog.kafedra@mail.ru

Эпидемиология

АР — широко распространённое заболевание. Частота симптомов АР в России составляет 18–38%. В США АР страдают 20–40 млн человек, распространённость заболевания среди детского населения достигает 40%. Чаще болеют мальчики. В возрастной группе до 5 лет распространённость АР наименьшая, подъём заболеваемости отмечают в раннем школьном возрасте. Известно, что если один из родителей страдает АР, то риск развития заболевания у ребёнка составляет 30%, когда оба родителя имеют какое-то atopическое заболевание — риск удваивается [2].

Этиология и патогенез

Пусковыми факторами АР в основном выступают воздушные аллергены. Наиболее частыми «домашними» аллергенами бывают клещи домашней пыли, слюна и перхоть животных, насекомые. К основным «внешним» аллергенам относятся пыльца растений и плесневые грибы. Аллергены, попадая вместе с воздухом в полость носа, частично оседают на реснитчатом эпителии и, вступая в местный контакт, вызывают развитие сенсибилизации организма. При их повторном попадании на сенсибилизированную слизистую оболочку запускается IgE-зависимая реакция, следствием которой становится эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки полости носа.

Классификация

АР классифицируют по форме, характеру, тяжести течения, стадии заболевания.

Формы АР [4, 5]:

- сезонный АР (САР) возникает при сенсибилизации к пыльцевым и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов рода *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria* и др.;

- круглогодичный АР развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам, аллергенам плесневых грибов, пищевых продуктов и лекарственных препаратов.

Классификация международных согласительных документов по АР (ЕААСI/WAO, ARIA, 2008), которой в настоящее время отдают предпочтение, предлагает разделять это заболевание следующим образом [12].

- По характеру течения: интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в год), персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 нед в год).

- По тяжести течения: лёгкая степень тяжести (у пациента лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон); средняя степень тяжести (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учёбе, заняти-

ям спортом, существенно ухудшают качество жизни); тяжёлая форма (симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью, если не получает лечения).

- По стадиям течения выделяют стадию обострения и стадию ремиссии.

Круглогодичный АР. Заболевание носит круглогодичный характер. Пациенты обнаруживают связь между возникновением симптомов и воздействием аллергена (контакт с шерстью животных, старыми книгами, уборка помещения и др.). Симптомы заболевания присутствуют постоянно либо эпизодически или появляются при контакте с причинным аллергеном [4, 5].

САР (поллиноз) — заболевание, обусловленное сенсибилизацией к пыльце различных растений и спорам плесневых грибов [6].

В различных странах мира САР страдают от 3,2 до 19,6% населения. Заболевание приблизительно с одинаковой частотой поражает мужчин и женщин преимущественно в возрасте от 14 до 40 лет, проживающих в городах [6]. По данным исследований, выполненных в некоторых районах России, заболеваемость составляет от 1,4 до 5,7% [6].

САР вызывает только пыльца, обладающая аллергенными свойствами. На Земном шаре только 60 видов растений образуют пыльцу, способную вызвать аллергическую реакцию. Это, как правило, яркие растения, опыляемые насекомыми, с резким запахом. Хвойные растения редко становятся причиной САР. Для того чтобы вызвать развитие АР, пыльца должна обладать следующими свойствами.

1. Образовываться ветроопыляемыми растениями, широко представленными в данном регионе и продуцирующими пыльцу в большом количестве.

2. Лёгкость, летучесть, небольшие размеры пыльцы (до 35 мкм).

3. Выраженная аллергенная активность.

Известно три группы растений, пыльца которых вызывает развитие поллиноза: деревья, злаковые и сорняки. У некоторых больных клинические проявления поллиноза возможны в течение всего тёплого периода года — с весны до глубокой осени [3, 8].

Факторы, способствующие развитию САР.

1. Генетические факторы: отягощённая наследственность, которую выявляют у 60–80% больных; высокий уровень в крови общего и специфического IgE; мужской пол и низкая масса тела при рождении (у детей).

2. Факторы окружающей среды: высокая концентрация пыльцевых аллергенов; распространённость респираторных вирусных инфекций; загрязнение окружающего воздуха поллютантами (такими, как оксид азота, диоксид серы, озон, твёрдые частицы).

3. Искусственное вскармливание и раннее введение в рацион твёрдой пищи (у детей) [3].

Патогенез

САР — классическое аллергическое заболевание, патогенетическую основу которого составляет IgE-опосредованные аллергические реакции.

Проникновение пылевых аллергенов в организм человека, генетически детерминированного к развитию атопии, индуцирует первую фазу аллергической реакции — иммунологическую, а именно повышенный синтез IgE, которые фиксируются на поверхности тучных клеток и базофилов с помощью соответствующих рецепторов.

Соединение пылевых антигенов с IgE-антителами, фиксированными на поверхности тучных клеток и базофилов, вызывает развитие следующей патохимической фазы с выделением биологически активных веществ (гистамина, серотонина, лейкотриенов и др.), которые индуцируют патофизиологическую фазу: отёк слизистых оболочек, повышение секреции слизи, спазм гладкой мускулатуры.

Эти патофизиологические реакции реализуются через 10–20 мин после воздействия аллергена и определяют клиническую картину заболевания [6, 7].

Клиническая картина

Клинические проявления САР связаны с сезонностью (тёплое и жаркое время года), а также метеорологическими факторами (сухая ветреная погода). Симптомы САР выражены особенно в утренние часы, когда концентрация пыльцы в воздухе максимальна. Пациента беспокоят зуд в носу, нарушение носового дыхания, приступообразное чиханье с обильными выделениями слизистого характера.

Несколько позже, а чаще одновременно, беспокоят явления конъюнктивита в виде слезотечения, светобоязни, отёка век, ощущения песка в глазах, болезненности в надбровных дугах. Поражения слизистой оболочки носа и конъюнктивы обычно двусторонние. В тяжёлых случаях развиваются кератиты, эрозии и изъязвления вдоль лимба.

Очень часто у пациента появляются общие симптомы: высокий уровень утомляемости, депрессия, раздражительность, плохой аппетит, плохой сон. Естественно, все эти явления кардинально меняют качество жизни, снижают работоспособность у взрослых и мешают обучению ребёнка.

В 20% случаев САР сопровождается кашлем, и возможны случаи тяжёлых приступов удушья (сезонная бронхиальная астма). Лишь у 5% больных пылевою астму диагностируют как изолированный синдром.

САР часто сопровождается высыпаниями на открытых частях тела, ангионевротическим отёком. САР иногда сопровождается поражением центральной нервной системы и внутренних органов — возникают эпилептиформные припадки, арахноэнцефалит, психозы. Возможны цистит, вульвовагинит и т.д.

Следует помнить и о том, что часто первые

клинические признаки САР могут скрываться под маской пищевой аллергии. При употреблении в пищу определённых растительных продуктов пациент может отмечать следующие симптомы: зуд в полости рта, отёк языка, губ, кожный зуд и крапивницу, возможны тошнота и рвота. Это связано с перекрёстной реакцией на пищевые продукты или другие вещества, содержащие схожий по структуре набор антигенов.

Диагностика

Диагностика САР включает три этапа.

Первый этап основан на результатах аллергологического анамнеза. Вероятность постановки диагноза «САР» высока при таких критериях, как наличие аллергических заболеваний в семье, возникновение симптомов болезни в одно и то же время в период цветения растений, отсутствие клинических проявлений заболевания вне сезона цветения.

Второй этап — специфическая диагностика с целью определения причинно-значимых пылевых аллергенов, вызывающих обострение заболевания. Для этого используют кожные тесты, выявление специфических IgE-антител к пылевым аллергенам в сыворотке крови, провокационные тесты.

Важный этап специфической диагностики при САР — постановка кожных проб с пылевыми аллергенами. Кожные пробы проводят вне сезона цветения растений и в период ремиссии других сопутствующих риниту аллергических заболеваний, а также при отсутствии интеркуррентных острых заболеваний и обострения хронических воспалительных процессов. Перед кожным тестированием нельзя применять антигистаминные препараты и глюкокортикоиды [7].

Лечение

Основная цель терапии — облегчение симптомов заболевания. Комплекс терапевтических мероприятий включает элиминацию аллергенов, лекарственную терапию и специфическую иммунотерапию. Лечение АР проводят в амбулаторных условиях.

Элиминация аллергенов. Лечение АР начинают с выявления возможных причинно-значимых аллергенов, после элиминации которых в большинстве случаев симптомы АР уменьшаются. В сезон цветения для элиминации аллергенов рекомендуют держать закрытыми окна и двери в помещении и автомобиле, использовать системы кондиционирования воздуха в помещении, ограничить время пребывания на улице. После прогулки желательно принять душ или ванну для удаления пыльцы с тела и предупреждения загрязнения белья.

Лекарственная терапия. Если элиминация аллергенов не приводит к уменьшению выраженности симптоматики, начинают лекарственную терапию.

Интраназальные глюкокортикоиды — пре-

параты выбора в лечении АР, при регулярном применении они эффективно уменьшают выраженность таких симптомов, как зуд, чиханье, ринорея, заложенность носа. Начало действия интраназальных глюкокортикоидов приходится на 2–3-й день лечения, максимальный эффект развивается ко 2–3-й неделе.

Антигистаминные препараты системного действия предотвращают и уменьшают такие симптомы, как зуд, чиханье, ринорея, но менее эффективны в отношении назальной обструкции [2].

Аллерген-специфическая иммуноterapia (АСИТ). В 2011 г. чередой научных событий и публикаций была отмечена столетняя годовщина появления в журнале «The Lancet» сенсационных результатов исследования Леонарда Нуна и Джона Фримена, в котором впервые был описан успешный опыт применения АСИТ при пыльцевой аллергии. Смысл специфической иммунотерапии заключается в десенситизации — снижении чувствительности организма к воздействию аллергена путём повторного введения экстракта этого аллергена, начиная с минимальных доз.

Исторически подкожная инъекция была предпочтительным способом введения экстрактов аллергенов. Однако такая практика связана с небольшим, но всё же реальным риском анафилактических реакций. По этой причине были разработаны другие методы доставки аллергенов в организм, чтобы увеличить безопасность лечения, сохранив прежнюю эффективность. АСИТ превратилась в один из наиболее научно оправданных и широко используемых эффективных методов лечения atopических заболеваний: сезонных и круглогодичных риноконъюнктивитов, atopической бронхиальной астмы, анафилактических реакций на ужаление перепончатокрыльми насекомыми.

Для проведения АСИТ используют такие группы лечебных аллергенов, как водно-солевые экстракты, сублингвальные, пероральные и модифицированные лечебные аллергены [9].

Механизмы АСИТ. В соответствии с современными представлениями, АСИТ обуславливает два различных, возможно, последовательных механизма — генерацию Т-регуляторных клеток (Tregs) и переключение иммунного ответа с Th2 на Th1. Введение аллергенов активирует секрецию интерлейкина-10 дендритными клетками, которые способствуют индукции Т-регуляторных клеток, секретирующих интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста β , которые вызывают супрессию как Th2, так и Th1. Кроме того, интерлейкин-10 индуцирует секрецию В-клетками аллерген-специфических IgG1, IgG4 и IgA. Ряд исследователей подтвердили важную роль в механизмах АСИТ специфических IgG1, IgG4 и IgA, которым отводится роль блокирующих антител.

При проведении АСИТ возможно образование антиизотипических антител, то есть анти-IgE-антител [3, 7]. Перевод Th2-ответа на Th1-ответ приводит к переключению с IgE-иммунного отве-

та на IgG-ответ или формированию Т-клеточной толерантности [7].

АСИТ действует практически на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса, оказывает тормозящее действие на клеточный и медиаторный компоненты аллергического воспаления, тормозит раннюю и позднюю фазы IgE-опосредованной реакции.

Ранние эффекты связаны с десенситизацией тучных клеток и базофилов и снижением их способности к выбросу медиаторов, затем уменьшается их количество в тканях. Уменьшение количества клеток воспаления (эозинофилов, нейтрофилов, базофилов и моноцитов) в свою очередь приводит к снижению накопления в тканях организма большого медиаторов воспаления, высвобождаемых из этих клеток, и секреции хемотаксических посредников, инициирующих позднюю фазу аллергического воспаления и неспецифическую тканевую реактивность.

Возникающие при АСИТ изменения качественного и количественного профиля цитокиновых маркёров, снижение тканевой (органной) чувствительности к экспозиции аллергена, снижение неспецифической тканевой гиперреактивности, угнетение признаков аллергического воспаления сохраняются на протяжении длительного времени [9].

Использование АСИТ возможно только врачами аллергологами-иммунологами в специализированных учреждениях (аллергологических кабинетах и стационарах). Для достижения стойкого эффекта проводят 3–5 курсов такой терапии. Эффективность её при поллинозе достигает 80–90% [10].

Показания к АСИТ.

1. Невозможность элиминации пыльцы растений.
2. Чёткое подтверждение причинно-значимой роли аллергенов в этиологии болезни и установлении IgE-опосредуемого механизма её развития (по клиническим данным и результатам специфической диагностики).
3. Фаза ремиссии. У больных бронхиальной астмой использование этого метода возможно при отсутствии выраженной бронхиальной обструкции (пиковая скорость выдоха или объём форсированного выдоха за 1-ю секунду >70% должных показателей).
4. Возраст 5–50 лет [12, 13].

Абсолютные противопоказания к АСИТ:

- 1) тяжёлые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- 2) онкологические заболевания;
- 3) тяжёлые психические расстройства;
- 4) лечение β -адреноблокаторами, включая топические формы;
- 5) приём ингибиторов моноаминоксидазы в комбинации с симпатомиметиками;
- 6) невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения;
- 7) отсутствие контроля бронхиальной астмы (объём форсированного выдоха за 1-ю секунду ме-

нее 70% на фоне адекватной фармакотерапии), в том числе тяжёлая форма бронхиальной астмы;

8) сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании эпинефрина (адреналина);

9) наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ);

10) возраст младше 5 лет (для подкожной АСИТ);

11) беременность, грудное вскармливание [12].

Относительные противопоказания:

1) обострение основного и любого сопутствующего заболевания;

2) любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения;

3) вакцинация [12, 13].

Противопоказания для проведения сублингвальной АСИТ:

1) персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости, пародонтия;

2) недавняя экстракция зуба;

3) гингивит, сопровождающийся кровоточивостью дёсен;

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

Методы проведения АСИТ. Выбор аллергена для АСИТ основан на оценке данных аллергологического анамнеза, результатов кожного тестирования, аллергологической диагностики *in vitro*, при необходимости — провокационных назальных и конъюнктивальных тестов с аллергенами [3].

В настоящее время используют инъекционные и неинъекционные методы проведения АСИТ.

Инъекционный способ АСИТ состоит в подкожном введении аллергенов в нижнюю треть плеча. Лечебную смесь аллергенов для иммунотерапии готовят с учётом выраженности выявляемой к ним чувствительности, выбирая при этом главные, клинически значимые аллергены. Не рекомендуют смешивать неродственные аллергены, поскольку они обладают взаимно подавляющей активностью (пыльцевые аллергены теряют свою активность при смешивании с аллергенами клещей домашней пыли, плесеней, тараканов) [15]. Предсезонную специфическую иммунотерапию начинают за 3–4 мес до начала цветения растений.

Специфическую иммунотерапию начинают с подкожного введения аллергенов в разведении 1:1 000 000 или 1:100 000 в наружную поверхность средней части плеча 0,1 мл выбранного разведения аллергенов. При хорошей переносимости первой дозы аллергенов инъекции делают 1–2 раза в неделю, увеличивая каждую вводимую дозу аллергена на 0,05–0,1 мл в зависимости от уровня сенсибилизации. По завершении введения аллергенов одного разведения переходят к следующему разведению, содержащему аллергены в большей концентрации.

За последние годы в аллергологической прак-

тике стали шире использовать ускоренную схему проведения АСИТ при необходимости в сокращении сроков лечения. В этом случае аллергены вводят подкожно от 2 до 3 раз в день, лечение проводят в аллергологическом отделении [13].

Парентеральную АСИТ также можно проводить модифицированными аллергенами. Аллергоиды характеризуются уменьшенной аллергенностью и значительной иммуногенностью. Их применение позволяет повышать эффективность лечения за счёт введения большей суммарной дозы лечебных аллергенов и меньшей частоты развития побочных явлений. Первые подкожные инъекции аллергоидов проводят ежедневно или через день. По мере увеличения концентрации интервал между инъекциями увеличивают от 3 до 7 дней.

Кроме этого, АСИТ проводят адьювантными аллерговакцинами, где смесь пыльцы адсорбирована на кальции фосфате или суспензии алюминия гидроксида, что обеспечивает стабильность активных субстанций *in vitro* и концентрации препарата *in vivo*, а также удобство режима дозирования, что немаловажно для точного выполнения рекомендаций (повышения комплаенса) и обеспечения полного прохождения терапии пациентом [13].

Лечение состоит из двух этапов.

1. Начальный курс АСИТ с постоянным увеличением дозы препарата от 0,01 индекса реактивности в 1 мл (ИР/мл) до 10 ИР/мл. Курс рекомендуют проводить не менее чем за 4 мес до цветения деревьев или луговых трав, вызывающих аллергию. Традиционно препарат вводят 1 раз в неделю.

2. Поддерживающую терапию постоянной дозой 10 ИР/мл в объеме 0,8 мл на 1 введение начинают через 15 сут после окончания начального курса. Первые 2 инъекции поддерживающего курса осуществляют с интервалом 2 нед, затем препарат вводят 1 раз в месяц или реже, но не более 6 нед. Поддерживающую иммунотерапию рекомендуют проводить в течение 3–5 лет [13].

К неинъекционным методам АСИТ относят следующие способы её проведения [15]:

– сублингвальный метод, при котором аллерген удерживают под языком в течение 1–2 мин, а затем проглатывают;

– пероральный метод, предусматривающий одномоментное проглатывание аллергена в каплях, таблетках или капсулах;

– интраназальный метод, при котором водную или порошкообразную форму аллергена вводят в носовые ходы при помощи пипетки или специального устройства.

Сублингвальную терапию изучают уже в течение 15 лет. Многие из проведённых плацебо-контролируемых исследований доказывают, что сублингвальная иммунотерапия эффективна, обладает высоким профилем безопасности в сравнении с подкожной АСИТ и удобна для пациента.

Преимущества неинвазивных методов введения аллергенов:

- малая травматичность метода;
- возможность избежать ежедневных инъекций;
- доступность и простота техники исполнения;
- снижение количества побочных реакций и обострений основного заболевания;
- позитивное отношение пациентов к терапии.

При сублингвальной АСИТ первый приём препарата осуществляется в присутствии лечащего врача, далее пациент по определённой схеме самостоятельно принимает аллерген с контрольными визитами к лечащему врачу. Кратность назначения препарата корректируют в соответствии со степенью переносимости и состоянием здоровья пациента, возможны круглогодичный, предсезонный и предсезонно-сезонный варианты лечения.

При развитии клинических проявлений ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы, связанных с началом сезона пыления причинно-значимых растений, АСИТ должна быть прекращена. Если на фоне базисной терапии, приёма антигистаминных и/или антилейкотриеновых препаратов достигнута клиническая ремиссия, возможно возобновление АСИТ.

Поскольку терапию проводят в домашней обстановке, должны быть приняты следующие меры предосторожности:

- пациенту (или родителям, если проводят лечение ребёнка) должны быть предоставлены чёткие письменные инструкции о действиях в случае развития нежелательной реакции;
- капли аллергена должны храниться в безопасном, недоступном для детей месте, в соответствии с температурными условиями хранения;
- необходимо обучить пациента (родителей, если проводят лечение ребёнка) правильной технике приёма препарата;
- важно, чтобы пациент посещал врача, как минимум, 3 раза в год для подтверждения эффективности лечения и выявления возможных нежелательных эффектов.

Эффективность АСИТ. По мнению ведущих аллергологов мира, преимуществ АСИТ перед фармакотерапией аллергических заболеваний (поллиноза, атопической формы бронхиальной астмы, АР, конъюнктивита, инсектной аллергии вне обострения заболевания) следующие [10, 13]:

- сохранение длительной (иногда десятки лет) ремиссии после завершения успешных курсов АСИТ;
- предупреждение расширения спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность;
- предупреждение трансформации более лёгких клинических проявлений аллергии в тяжёлые аллергические заболевания (например, переход АР в бронхиальную астму);
- уменьшение потребности в противоаллергических препаратах.

Безопасность АСИТ. В ходе проведения АСИТ в ответ на введение аллергена могут воз-

никать эффекты в виде местных или системных реакций, связанных с поступлением в организм аллергена.

К местным реакциям относят те, которые возникают в месте введения аллергена и характеризуются местной гиперемией (покраснением), иногда чувством зуда в области инъекции, признаками отёка ткани. Местные реакции возникают приблизительно через 15–30 мин и, как правило, быстро купируются без лечения. Возникновение местных реакций — повод для коррекции дозы аллергена (её уменьшения) в последующее введение.

Системные реакции — реакции, возникающие вне области введения аллергена. Обычно они появляются в пределах нескольких минут после инъекции аллергена, в редких случаях — через 30 мин.

Обоснованным является подразделение системных реакций на не угрожающие жизни пациента и угрожающие (анафилактический шок, отёк гортани).

К системным реакциям могут быть отнесены такие, как головная боль, боли в суставах, ощущение дискомфорта.

К умеренным признакам системных реакций относят лёгкие проявления АР или бронхиальной астмы (пиковая скорость выдоха не ниже 60% должной величины или показателя пациента в период стойкой ремиссии), хорошо контролируемые соответствующими лекарственными препаратами (H₁-антагонистами или ингаляционными β₂-агонистами).

Более выраженной степени реакции соответствуют признаки крапивницы, отёк Квинке, нарушение бронхиальной проходимости (показатели пиковой скорости выдоха ниже 60% должной величины или показателя пациента в период стойкой ремиссии), контролируемые соответствующим лечением.

Угрожающие жизни реакции требуют проведения интенсивной терапии. При возникновении системных реакций обязателен пересмотр программы АСИТ для данного пациента [9].

Анализ системных реакций показывает, что в большинстве случаев они возникали вследствие отклонения от принятых правил проведения АСИТ. В частности, выявлены следующие факторы [7, 9, 10]:

- ошибка в используемой дозе аллергена;
- использование аллергена в ходе АСИТ из нового флакона (переход на другую серию — с другой аллергенной активностью);
- чрезвычайно повышенная чувствительность пациента (и, соответственно, недостаточно скорректированный режим дозирования);
- введение аллергена большим бронхиальной астмой в период клинических проявлений заболевания;
- введение очередной лечебной дозы аллергена на фоне обострения заболевания;
- одновременное использование пациентами β-адреноблокаторов.

Новые формулы. Современные исследования направлены, с одной стороны, на снижение способности лечебных препаратов вызывать аллергические реакции, с другой — на сохранение или усиление их иммуногенных свойств. Достичь этой цели можно путём изменения способа введения и доставки лечебных аллергенов (неинъекционные методы АСИТ), а также применяя разнообразные методы модификации аллергенов.

Модификация аллергенов даёт возможность сократить длительность курса терапии. Для усиления иммуногенных свойств лечебных вакцин при терапии аллергических заболеваний применяют аллергены пролонгированного действия с использованием природных и синтетических носителей, депонированные на L-тироине, гидроксиде алюминия; алергоиды (аллергены, модифицированные полимеризацией формальдегидом, глутаровым альдегидом и др.) [10].

В последние годы для проведения АСИТ используют конъюгаты очищенных аллергенов с синтетическими высокомолекулярными носителями, сукцинированные (обработанные янтарной кислотой) и потенцированные ферментами (В-глюкуронидазой) препараты. Изучают возможности применения алерген-IgG-содержащих комплексов, IgE-связывающих алергенных гаптен, Фаβ-фрагментов моноклональных анти-IgE-антител, фрагментов молекул алергенов, сохраняющих Т-клеточные эпитопы (использование десенсибилизации, потенцированной ферментом), вакцинация дезоксирибонуклеиновой кислотой, кодирующей алерген. Активно изучают следующие формулы алергенных вакцин: комбинация алергенов с антиинтерлейкином-4, алерген/агонист TLR4 (Toll-like receptor 4), алерген/СрG (TLR9) олигонуклеотиды, алерген/вирусная частица, алерген/IgG рекомбинантные пептиды, рекомбинантные алергены/пептиды [15].

Таким образом, приведённый перечень научных направлений, разрабатываемых в настоящее время, свидетельствует об огромном интересе, который проявляют исследователи всего мира к проблеме АСИТ. Разработка новых и высокотехнологических научных направлений обеспечит повышение эффективности АСИТ и расширит возможности её применения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. *Частная алергология.* М.: Медицина. 1976; 512 с. [Ado A.D. *Chastnaya allergologiya.* (Special allergology.) Moscow: Meditsina. 1976; 512 p. (In Russ.)]
2. *Алергический ринит у детей: Рекомендации и алгоритм при детском алергическом рините.* Под ред. В.А. Ревякиной, М.: Оригинал-макет. 2015; 10–11. [Allergicheskii rinit u detey: Rekomendatsii i algoritm pri detskom allergicheskome rinite. (Allergic rhinitis in children: recommendations and algorithm in childhood allergic rhinitis.) Ed. by V.A. Revyakina, Moscow: Original-maket. 2015; 10–11. (In Russ.)]
3. Балаболкин И.И. Алерген-специфическая им-

- мунотерапия детей с алергическими заболеваниями. *Фарматека.* 2014; (s4–14): 21–26. [Balabolkin I.I. Allergen-specific immunotherapy of children with allergic diseases. *Farmateka.* 2014; (s4–14): 21–26. (In Russ.)]
4. Горячкина Л.А., Астафьева Н.Г. Специфическая иммунотерапия атопических заболеваний. *РМЖ.* 2002; (16): 721–724. [Goryachkina L.A., Astaf'eva N.G. Atopic diseases specific immunotherapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2002; (16): 721–724. (In Russ.)]
5. Гушин И.С., Ильина Н.И., Польнер С.А. *Алергический ринит: Пособие для врачей.* М.: Aventis Pharma. 2002; 72 с. [Gushchin I.S., Il'ina N.I., Pol'ner S.A. *Allergicheskii rinit: Posobie dlya vrachey.* (Allergic rhinitis: A Handbook for Physicians.) Moscow: Aventis Pharma. 2002; 72 p. (In Russ.)]
6. Емельянов А.В., Дзюба О.Ф. *Полинозы: Методическое пособие с атласом.* М. 2005; 76 с. [Emel'yanov A.V., Dzyuba O.F. *Pollinozy: Metodicheskoe posobie s atlasom.* (Pollinosis: textbook of methods with atlas.) Moscow. 2005; 76 p. (In Russ.)]
7. Курбачева О.М. Алерген-специфическая иммунотерапия. *Рос. алергол. ж.* 2004; (2): 32–54. [Kurbacheva O.M. Allergen-specific immunotherapy. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal.* 2004; (2): 32–54. (In Russ.)]
8. Курбачева О.М., Муажон Ф., Павлова К.С., Храбина М. Феномен перекрёстной реактивности алергенов и алерген-специфическая иммунотерапия. *Рос. алергол. ж.* 2010; (1): 32–39. [Kurbacheva O.M., Moingeon P., Pavlova K.S., Hrabina M. Phenomenon of cross-reactivity of allergens and allergen-specific immunotherapy. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal.* 2010; (1): 32–39. (In Russ.)]
9. Курбачева О.М., Павлова К.С., Ильина Н.И. и др. Эффективность проведения алерген-специфической иммунотерапии препаратом «Фосталь». *Рос. алергол. ж.* 2009; 3: 58–64. [Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Ilina N.L. et al. Efficacy of allergen-specific immunotherapy with «Fostal» in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal.* 2009; 3: 58–64. (In Russ.)]
10. Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. Специфическая иммунотерапия атопических заболеваний. *Новости мед. и фармации. Алергол. и иммунол.* 2010; (322): 3. [Lapshin V.F., Umanets T.R. Specific immunotherapy of atopic diseases. *Novosti meditsiny i farmatsii. Alergologiya i immunologiya.* 2010; (322): 3. (In Russ.)]
11. Ревякина В.А. Особенности полиноза у детей в современных условиях. *Леч. врач.* 2012; (4): 12–15. [Revyakina V.A. Features of pollinosis in children in modern settings. *Lechashchiy vrach.* 2012; (4): 12–15. (In Russ.)]
12. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению алергического ринита.* М.: РААКИ. 2013; 28 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu allergicheskogo rinita. (Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis.) Moscow: RAACI. 2013; 28 p. (In Russ.)]
13. *Федеральные клинические рекомендации по проведению алерген-специфической иммунотерапии.* М.: РААКИ. 2013; 14 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu allergen-spetsificheskoy immunoterapii. (Federal clinical recommendations for allergen-specific immunotherapy.) Moscow: RAACI. 2013; 14 p. (In Russ.)]
14. Хаитов Р.М. *Клиническая алергология.* М.: МЕДпресс-информ. 2002; 623 с. [Khaitov R.M. *Klinicheskaya allergologiya.* (Clinical Allergology.) Moscow: MEDpress-inform. 2002; 623 p. (In Russ.)]
15. Calderon M.A., Casale Th.B., Togias A. et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to regulation and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 30–38.