

## Эффективность и безопасность аллерген-специфической иммунотерапии у детей

В.Ю. Делян\*

Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последипломного образования, г. Казань, Россия

### Реферат

Атопические заболевания — одни из наиболее распространённых хронических заболеваний у детей и подростков. Они приводят к значительному ухудшению качества жизни пациентов и их семей. Единственной стратегией терапии атопических заболеваний, обладающей болезнью-модифицирующим эффектом, служит аллерген-специфическая иммунотерапия. Цель обзора — обобщение данных литературы, посвящённой практическим аспектам использования аллерген-специфической иммунотерапии у детей и подростков с аллергическим риноконъюнктивитом и атопической бронхиальной астмой. Анализ научных статей показал, что аллерген-специфическая иммунотерапия позволяет снизить выраженность симптомов аллергического риноконъюнктивита и/или атопической бронхиальной астмы и уменьшить объём фармакотерапии, а также снизить риск развития бронхиальной астмы у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом. Существующие на сегодняшний день доказательства профилактического эффекта аллерген-специфической иммунотерапии в отношении развития новых сенсбилизаций у моносенсибилизированных пациентов малоубедительны, и, по мнению многих авторов, необходимо проведение новых рандомизированных клинических исследований. По мнению большинства экспертов, аллерген-специфическую иммунотерапию следует начинать у детей с 5 лет при наличии доказанной сенсбилизации, опосредованной иммуноглобулином E, к одному или нескольким аллергенам, проводить её не менее 3 лет, используя препараты, в которых присутствие мажорных аллергенов документально подтверждено. При этом как подкожное, так и сублингвальное введение аллергенов имеет сравнимую эффективность. Аллерген-специфическая иммунотерапия служит безопасным и хорошо переносимым методом лечения детей, однако в настоящий момент отсутствуют общепринятая классификация возможных нежелательных явлений, а также стандартизированная и однородная система оценки их степени тяжести.

**Ключевые слова:** аллергия, аллерген-специфическая иммунотерапия, сублингвальная иммунотерапия, подкожная иммунотерапия, аллергический ринит, бронхиальная астма, обзор.

**Для цитирования:** Делян В.Ю. Эффективность и безопасность аллерген-специфической иммунотерапии у детей. *Казанский мед. ж.* 2023;104(2):261–273. DOI: 10.17816/KMJ108093.

REVIEW | DOI: 10.17816/KMJ108093

### Efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy in children

V.Y. Delian\*

Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Kazan, Russia

### Abstract

Atopic diseases are one of the most common chronic diseases in children and adolescents. They lead to a significant deterioration in the quality of life of patients and their families. The only strategy for the treatment of atopic diseases that has a disease-modifying effect is allergen-specific immunotherapy. The purpose of this review is to summarize the literature data on the practical aspects of allergen-specific immunotherapy use in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis and atopic bronchial asthma. An analysis of scientific articles has shown that allergen-specific immunotherapy can reduce the severity of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis

\*Для переписки: viktorija\_delyan@mail.ru

Поступила 01.06.2022; принята в печать 11.08.2022;

опубликована 24.11.2022.

© Эко-Вектор, 2022. Все права защищены.

\*For correspondence: viktorija\_delyan@mail.ru

Submitted 01.06.2022; accepted 11.08.2022;

published 24.11.2022.

© Eco-Vector, 2022. All rights reserved.

and/or atopic bronchial asthma and reduce the amount of pharmacotherapy, as well as reduce the risk of bronchial asthma developing in patients with allergic rhinoconjunctivitis. The current evidence of the preventive effect of allergen-specific immunotherapy in relation to the development of new sensitizations in monosensitized patients is unconvincing, and, according to many authors, new randomized clinical trials are needed. According to most experts, allergen-specific immunotherapy should be started in children from 5 years of age in the presence of proven immunoglobulin E-mediated sensitization to one or more allergens, carried out for at least 3 years, using preparations in which the presence of major allergens is documented. At the same time, both subcutaneous and sublingual administration of allergens has comparable effectiveness. Allergen-specific immunotherapy is a safe and well-tolerated treatment for children, but currently there is no generally accepted classification of possible adverse events, as well as a standardized and uniform system for assessing their severity.

**Keywords:** allergy, allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, subcutaneous immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma, review.

**For citation:** Delian VY. Efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy in children. *Kazan Medical Journal*. 2023;104(2):261–273. DOI: 10.17816/KMJ108093.

## Введение

В настоящее время аллергические заболевания являются одними из самых распространённых хронических заболеваний и включают атопический дерматит, бронхиальную астму (БА), аллергический ринит (АР) / риноконъюнктивит, пищевую аллергию и аллергию на яд насекомых. Аллергические заболевания могут привести к значительному ухудшению качества жизни пациентов и их семей, а также стать серьёзным бременем как для пациентов, так и для системы здравоохранения и общества в целом.

Аллергия часто начинается в раннем детстве, продолжается в течение всей взрослой жизни и характеризуется высокой степенью коморбидности. В связи с этим возникла необходимость разработки терапевтических стратегий, нацеленных на патологические механизмы аллергических заболеваний, приводящих к уменьшению их симптомов и объёма применяемой фармакотерапии, а также обладающих болезнью-модифицирующим эффектом. Одним из таких привлекательных методов лечения служит аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ).

АСИТ — уникальный этиопатогенетический иммуномодифицирующий метод лечения аллергических заболеваний, опосредованных иммуноглобулином E (IgE), который заключается во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного пациента [1].

Цель АСИТ — индукция и длительное поддержание иммунной толерантности [2, 3]. Под иммунной толерантностью понимают такое состояние активного иммунного ответа, которое приводит к невосприимчивости к аллергенам и постепенному уменьшению симптомов аллергических заболеваний.

В ходе проведения АСИТ в результате сложного взаимодействия иммунных клеток, тканей и медиаторов формируется особая иммуносупрессивная среда, которая представлена популяциями регуляторных клеток, таких как регуляторные Т-клетки (Treg) [4–6], регуляторные В-клетки (Breg) [7–9], толерогенные дендритные клетки (tDC) [10–12], регуляторные врождённые лимфоидные клетки 2-го типа (ILCregs2) [13, 14], а также естественные киллеры с регулирующими функциями, которые были названы регуляторными НК-клетками [15]. Все эти популяции регуляторных клеток продуцируют ингибирующие цитокины, такие как интерлейкин-10, трансформирующий фактор роста, интерлейкин-35 [8, 9, 13, 16, 17], что в конечном итоге приводит к переключению В-клеток на синтез IgG<sub>4</sub> и снижению образования аллерген-специфических IgE, а также подавлению пролиферации Т-клеток и синтеза интерлейкинов-4, -5, -13 [18–20].

Вследствие преобладания ингибирующих цитокинов, а также падения уровня аллерген-специфических IgE происходит повышение порога активации тучных клеток и базофилов для их дегрануляции и в результате этого снижение ответа на аллергены. Такое влияние АСИТ на тучные клетки и базофилы называют ранней десенсибилизацией. Поздняя десенсибилизация заключается в уменьшении инфильтрации тканей клетками аллергического воспаления и продукции ими медиаторов воспаления [4].

## Эффекты аллерген-специфической иммунотерапии

Можно выделить две группы эффектов от проведения АСИТ при аллергических заболеваниях — лечебный и профилактический.

В настоящий момент существуют убедительные доказательства клинической эффек-

тивности АСИТ при аллергическом риноконъюнктивите, которая заключается в уменьшении выраженности симптомов заболевания и, как следствие этого, снижении объёма необходимой фармакотерапии. Так, при подготовке Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ) руководства по АСИТ при аллергическом риноконъюнктивите (АР) был проведён систематический обзор исследований, посвящённых данному вопросу. В общей сложности в обзор вошло 61 рандомизированное клиническое исследование (РКИ) подкожной АСИТ, объединившее 6379 пациентов и 71 РКИ, в которых 13 679 пациентов получали сублингвальную АСИТ. В ходе этих РКИ оценивались выраженность клинических симптомов и объём медикаментозной терапии, получаемой пациентами на фоне проведения АСИТ. В РКИ использовались различные протоколы и продукты, содержащие аллергены пыльцы деревьев, трав и сорняков, перхоти кошек и собак, клещей домашней пыли. Авторы обзора сделали вывод, что АСИТ эффективно уменьшает выраженность клинических проявлений АР, а также способствует уменьшению объёма, принимаемой медикаментозной терапии [21]. Также были получены некоторые доказательства того, что эти преимущества сохраняются и после прекращения АСИТ.

Использование АСИТ для лечения детей с БА остаётся дискуссионным вопросом, что обусловлено рядом факторов [22]. Во-первых, большинство данных по клинической эффективности АСИТ при БА получено из исследований, разработанных специально для оценки эффективности иммунотерапии при АР, в которых часть участников страдала также и атопической БА. Во-вторых, результаты метаанализов эффективности АСИТ при БА носят разнонаправленный характер, что обусловлено существенными методологическими проблемами, касающимися объединения данных, полученных в ходе РКИ, из-за использования различных продуктов для проведения АСИТ, а также отсутствия стандартизированных подходов при оценке выраженности клинических симптомов и объёма получаемой фармакотерапии [23–26]. В-третьих, количество РКИ, посвящённых изучению эффективности АСИТ при БА у детей, крайне мало [26, 27].

Так, в метаанализе, проведённом R. Normansell и соавт. и включённом в Кокрейновскую базу данных, оценивалась эффективность сублингвальной АСИТ у пациентов с БА на основании анализа 52 РКИ с участием 5077 пациентов [26]. Авторы сделали вывод, что, хотя

общая тенденция и свидетельствовала о наличии положительного эффекта от сублингвальной АСИТ у пациентов с БА по сравнению с плацебо, однако качество результатов анализируемых РКИ относительно оценки симптомов БА и объёма получаемой фармакотерапии было очень низким, что не позволило сделать однозначное заключение о положительном влиянии АСИТ на течение БА.

Однако ряд других РКИ наглядно доказывает эффективность АСИТ для снижения выраженности симптомов БА и/или уменьшения объёма её терапии [28–30].

Помимо хорошо задокументированной клинической эффективности АСИТ в лечении АР, данные РКИ позволяют также утверждать, что АСИТ может изменять естественное течение респираторной аллергии и предотвращать развитие новой БА у детей с АР, вызванным пыльцой [31, 32]. Результаты одного из таких крупных РКИ, посвящённых изучению профилактического эффекта сублингвальной АСИТ, были опубликованы сравнительно недавно [3, 32]. В общей сложности в исследование были включены 812 детей в возрасте от 5 до 12 лет, страдающих сезонным аллергическим риноконъюнктивитом. Все дети, вошедшие в данное РКИ, не имели симптомов БА и/или эпизодов свистящего дыхания. После рандомизации в соотношении 1:1 АСИТ проводили лиофилизированными таблетками, содержащими экстракт аллергена пыльцы тимотефевки луговой, в течение 3 лет, с последующим наблюдением ещё в течение 2 лет. В ходе этого масштабного РКИ было показано, что АСИТ значительно снижала риск возникновения симптомов БА. Кроме того, выраженность симптомов сезонного риноконъюнктивита, а также объём фармакотерапии, применяемой для его купирования, значительно уменьшились.

Считается, что влияние АСИТ на естественное течение аллергических респираторных заболеваний заключается также в предотвращении появления новых сенсibilизаций. Однако некоторые авторы полагают, что существующие на сегодня доказательства этого недостаточно убедительны [33, 34]. Так, Gabrielle Di Lorenzo и соавт. провели метаанализ, в который вошли 8 РКИ, посвящённых изучению эффективности АСИТ для снижения вероятности развития новых сенсibilизаций у детей, моносенсibilизированных к аллергенам клещей домашней пыли. В данном обзоре, объединившем результаты лечения 721 ребёнка с БА, из которых 330 получали подкожную АСИТ аллергенами клещей домашней пыли, а 331 — только

фармакотерапию [33]. Авторы работы сделали вывод, что РКИ, посвящённые данному вопросу, имеют недостаточно высокое качество, что стало причиной несогласованных результатов и недостаточной убедительности профилактического эффекта АСИТ в отношении появления новых сенсibilизаций. К аналогичным выводам пришла группа Danilo Di Vona и соавт., которая провела систематический обзор 18 РКИ, объединивших 1049 детей и 10 057 взрослых, получавших подкожную или сублингвальную АСИТ аллергенами клещей домашней пыли и пыльцы деревьев, трав и сорняков [34]. По мнению авторов необходимо дальнейшее проведение высококачественных РКИ, направленных на изучение профилактических эффектов АСИТ.

Таким образом, опираясь на приведённые данные, можно говорить о том, что АСИТ позволяет снизить выраженность симптомов АР и/или БА и уменьшить объём фармакотерапии, получаемой по поводу симптомов респираторной аллергии. Кроме того, АСИТ снижает риск развития БА у пациентов с АР.

#### **Отбор пациентов для проведения аллерген-специфической иммунотерапии**

Согласно современным международным клиническим рекомендациям, АСИТ следует рассматривать как метод лечения детей с аллергическим риноконъюнктивитом с/без БА при наличии доказанной IgE-опосредованной сенсibilизации к одному или нескольким клинически значимым аллергенам [22, 35–38]. При принятии решения о проведении АСИТ необходимо учитывать такие важные моменты, как предпочтения ребёнка и/или его опекуна, способность придерживаться плана терапии, степень тяжести симптомов аллергического заболевания и потребность в фармакотерапии, эффективность элиминационных мероприятий, а также наличие или отсутствие БА.

С точки зрения показаний для проведения АСИТ и целесообразности использования данного метода терапии, степень выраженности симптомов аллергического риноконъюнктивита — решающий момент. В настоящее время АСИТ рекомендуют пациентам с АР средней и тяжёлой степени в соответствии с классификацией ARIA<sup>1</sup> [39, 40]. Однако АСИТ можно рассматривать как вариант терапии и у пациентов с лёгким течением аллергического риноконъюнктивита для профилактики

присоединения БА и/или новых сенсibilизаций [39–41].

Важнейшие параметры для оценки степени тяжести БА — необходимость дополнительных посещений врача и обращений за неотложной медицинской помощью, ответ на фармакотерапию, эффективность мер по предотвращению контактов с причинно-значимыми аллергенами, а также рецидивирование симптомов аллергического заболевания, которые ухудшают повседневную деятельность ребёнка (обучение в школе и занятия спортом) и качество сна [22].

Кроме того, АСИТ следует рассматривать как вариант лечения пациентов, у которых возникают частые и/или тяжёлые побочные эффекты лекарственных средств или которые хотят избежать длительной фармакотерапии.

Перед началом АСИТ необходимо тщательно оценить наличие любых относительных или абсолютных противопоказаний [22, 42]. К абсолютным противопоказаниям для проведения АСИТ относятся неконтролируемая тяжёлая БА, активное тяжёлое системное аутоиммунное заболевание, активное злокачественное заболевание, плохая приверженность терапии. В качестве относительных противопоказаний следует рассматривать частично контролируемую БА, терапию β-адреноблокаторами, системное аутоиммунное заболевание в ремиссии, тяжёлое психическое заболевание, иммунодефицит, серьёзную системную реакцию во время проведения АСИТ. Дополнительными противопоказаниями для проведения сублингвальной АСИТ считают персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости, персистирующие заболевания пародонта, открытую рану в полости рта, недавнюю экстракцию зуба и другие хирургические манипуляции в полости рта, гингивит, сопровождающийся кровоточивостью дёсен, тяжёлые воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта, например красный плоский лишай, микозы и др.

#### **Выбор препарата для проведения аллерген-специфической иммунотерапии**

Обязательное условие правильного выбора препарата для АСИТ — идентификация аллергена(ов), вызывающего симптомы у конкретного пациента. Для этого в рутинной клинической практике обычно используют тесты первой линии, к которым относятся кожные прик-тесты и определение уровня аллерген-специфических IgE. Однако у полисенсibilизированных пациентов для чёткого определения ключевого ал-

<sup>1</sup> ARIA (от англ. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) — Аллергический ринит и его влияние на астму.

лергена диагностических тестов первой линии может быть недостаточно. В этих случаях использование методов молекулярной аллергодиагностики может помочь отличить первичную сенсibilизацию от перекрёстных реакций и правильно выбрать аллерген для АСИТ [43–47].

Согласно современным представлениям, аллергены для АСИТ — лекарственные препараты, способные вызывать специфические приобретённые изменения в иммунологическом ответе на сенсibilизирующий агент, которые производят промышленным способом. На их продажу необходимо разрешение в соответствии с процедурами, установленными для всех лекарств и после проведения РКИ [48, 49].

В препаратах для АСИТ присутствие мажорных аллергенов должно быть документально подтверждено методами количественной оценки, такими как радиоиммунный анализ, иммуноферментный анализ, радиальная иммунодиффузия или иммуноэлектрофорез. Содержание аллергенов в препаратах для подкожной АСИТ составляет 5–20 мкг, а для сублингвальной АСИТ — 15–187 мкг [50]. В детской практике обычно используют водно-солевые экстракты аллергенов, модифицированные аллергены, сублингвальные аллергены, которые выпускают в виде капель, быстрорастворимых подъязычных таблеток и таблеток-лиофилизатов.

Модификация аллергенов для АСИТ может быть химической или физической и имеет своей целью снизить аллергенность препарата для АСИТ при сохранении его иммуногенности. Химическую модификацию осуществляют путём обработки аллергенов связывающими молекулами, такими как формальдегид, глутаральдегид, альгинат, или путём замещения одной функциональной группы аллергена другой, например цианатом калия. Химически модифицированные экстракты аллергенов называют аллергоидами. Физическая модификация заключается в адсорбции аллергенов на тирозине, суспензии фосфата кальция или гидроксиде алюминия, альгинате [48, 51].

### **Способы проведения аллерген-специфической иммунотерапии в детской практике**

Традиционно в детской практике используют два способа проведения АСИТ — подкожный и сублингвальный. Подкожная АСИТ заключается в еженедельных инъекциях аллергена(ов) в нарастающей дозировке с последующими поддерживающими инъекциями в течение не менее 3 лет [22, 38]. При сублингвальной АСИТ пациент ежедневно принимает капли или таблетки, помещая их под язык [37, 38].

Эффективность обоих этих способов проведения АСИТ подтверждена большим количеством клинических исследований. Подкожная АСИТ показала свою эффективность у пациентов с АР, вызванным аллергенами пыльцы трав и клещей домашней пыли, приводя к уменьшению выраженности симптомов заболевания, потребности в противоаллергических препаратах и улучшению качества жизни пациентов [22, 52]. Аналогичные результаты зарегистрированы при использовании подкожной АСИТ в лечении аллергической БА, однако данный метод был более эффективен при сезонной БА, чем при персистирующей [52, 53].

Также проведённые РКИ продемонстрировали долгосрочную клиническую пользу проведения подкожной АСИТ. Так, выраженность клинических симптомов и потребление препаратов для их купирования оставались низкими в течение, как минимум, 3 лет после окончания подкожной АСИТ [54, 55]. Кроме того, проспективное РКИ, проведённое в популяции детей, страдающих АР, показало, что подкожная АСИТ способна предотвратить присоединение БА и новых сенсibilизаций [30]. Однако, несмотря на доказанную эффективность, подкожная АСИТ связана с плохой комплаентностью — только 25% пациентов завершили 3-летний курс, что обусловлено неудобствами, связанными с инъекциями, а также стоимостью лечения [56].

Сублингвальную АСИТ разрабатывали как альтернативу подкожной АСИТ, особенно у пациентов детского возраста. Многочисленные РКИ, посвящённые оценке эффективности сублингвальной АСИТ, показали, что этот метод также приводит к уменьшению выраженности симптомов аллергического заболевания и уменьшению объёма фармакотерапии [57–62].

В детской практике проведено три РКИ, посвящённых прямому сравнению эффективности и безопасности подкожной и сублингвальной АСИТ аллергенами клещей домашней пыли у детей с БА с/без АР [2, 63]. Данные исследования показали, что через 3 года лечения при обоих способах проведения АСИТ произошло сравнимое уменьшение выраженности симптомов респираторной аллергии и потребности в фармакотерапии.

Таким образом, при выборе способа проведения АСИТ (сублингвальная или подкожная) необходимо учитывать такие факторы, как доступность препаратов для АСИТ, стоимость лечения, безопасность различных способов АСИТ для детей, удобство применения, а также личные предпочтения пациента и его родителей.

### **Старт аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов детского возраста**

Согласно данным многочисленных РКИ, АСИТ служит единственным методом лечения аллергических заболеваний, которое приводит к уменьшению степени выраженности их симптомов, уменьшению потребности в фармакотерапии, снижению риска развития БА у пациентов с АР и новых сенсбилизаций у моносенсибилизированных пациентов. Учитывая потенциал АСИТ для изменения естественного течения болезни, важно начинать АСИТ в детстве, когда БА отсутствует или протекает менее серьёзно и есть всего одна или несколько сенсбилизаций [22, 64].

Согласно современным международным регламентирующим документам, АСИТ рекомендуют начинать с 5 лет, прежде всего, из соображений безопасности. Дети раннего возраста не могут точно описать субъективные симптомы, такие как зуд кожи и слизистых оболочек, тошнота, дисфагия, головная боль, головокружение, затруднение дыхания и другие, поэтому есть риск пропустить начало побочных реакций, как местных, так и системных. В связи с этим европейские эксперты считают, что у детей младше 5 лет АСИТ можно рассматривать как метод лечения в ограниченных случаях и только в индивидуальном порядке [22, 35–39].

Действующие федеральные клинические рекомендации по проведению АСИТ, а также Согласительный документ ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей» регламентируют возраст начала АСИТ с 5 лет, что, кроме практических соображений, имеет и юридическое обоснование — в России отсутствуют препараты лечебных аллергенов, разрешённые для использования у детей младше 5 лет [1, 64].

### **Продолжительность аллерген-специфической иммунотерапии**

Согласно современным международным руководствам, рекомендуемая продолжительность АСИТ составляет не менее 3 лет [21, 22, 35–39, 64]. Так, E. Aggarwal и соавт. в своём исследовании продемонстрировали, что эффективность АСИТ аллергенами клещей домашней пыли у пациентов с АР в течение 3 и 5 лет была сравнима [65].

После начала лечения и достижения пациентом поддерживающей дозы необходимо оценить эффективность АСИТ, проверить, нет ли каких-либо побочных эффектов, оценить приверженность лечению, а также оценить воз-

можность модификации текущего режима дозирования. Клинического улучшения в виде уменьшения степени выраженности симптомов аллергического заболевания и уменьшения потребности в лекарственных препаратах можно ожидать уже в течение 1-го года проведения АСИТ.

Можно выделить несколько причин, лежащих в основе плохого или отсутствующего клинического улучшения, — неправильное определение клинически значимых аллергенов, неадекватная доза аллергена, слишком малая продолжительность терапии, плохое соблюдение режима лечения.

Как уже было указано выше, правильная идентификация ключевого аллергена(ов), вызывающего симптомы аллергического заболевания, имеет решающее значение. Вместе с тем, у полисенсибилизированных пациентов определённую трудность может представлять выбор аллергенов для АСИТ. Согласно современным рекомендациям, у пациентов с полисенсибилизацией к таксономически связанным гомологичным аллергенам для АСИТ следует выбирать либо один аллерген, либо смесь гомологичных аллергенов из одного семейства [35].

Пациентам, полисенсибилизированным в отношении негомологичных аллергенов, можно рекомендовать либо начинать АСИТ с аллергена, ответственного за большую часть симптомов их аллергического заболевания, либо проводить АСИТ двумя клинически наиболее важными аллергенами.

Что касается смесей аллергенов, то существующие руководства рекомендуют смешивать только гомологичные аллергены, которые обычно таксономически связаны, и не включать в такие смеси аллергены с ферментативной активностью, например клещи домашней пыли [22, 38, 64].

Ещё одна важная проблема, влияющая на эффективность АСИТ, — приверженность к лечению. Обучение ребёнка-аллергика и его семьи следует рассматривать как основной аспект повышения приверженности АСИТ [66, 67].

К другим факторам, которые могут существенно повлиять на эффективность АСИТ, относится стандартизация аллергенов, используемых как для диагностики, так и для лечения аллергических заболеваний.

После подтверждения клинической пользы АСИТ следует продолжать в течение, как минимум, 3 года. После 3 лет лечения АСИТ можно продолжить ещё в течение 2 лет и более в зависимости от индивидуальных результатов лечения и согласия семьи [22, 51].

По окончании АСИТ у одних пациентов возникает длительная ремиссия в плане симптомов аллергического заболевания, тогда как у других происходит рецидив [2, 58, 65]. К сожалению, на современном этапе не существует лабораторных тестов или биомаркёров, позволяющих отличить пациентов, у которых будет рецидив, от пациентов, у которых будет длительная ремиссия [68].

### **Безопасность аллерген-специфической иммунотерапии**

Профиль безопасности как подкожной, так и сублингвальной АСИТ был оценён в большом количестве клинических исследований [51, 64, 69–71]. Было показано, что оба способа проведения АСИТ — безопасные и хорошо переносимые методы лечения детей с аллергическим риноконъюнктивитом и контролируемой БА. Однако при проведении АСИТ возможно возникновение как местных, так и системных побочных эффектов.

К местным побочным эффектам при проведении подкожной АСИТ относятся зуд, покраснение и отёк в месте инъекции [21, 63]. В детском возрасте местные реакции в области плеча могут доставлять особенно много беспокойства. В случае развития таких реакций можно прибегнуть к охлаждению места инъекции, использованию топических глюкокортикоидов или пероральных антигистаминных препаратов. При выраженной местной реакции, когда диаметр очага покраснения и/или отёка превышает 10 см, следует рассмотреть возможность изменения режима дальнейшего проведения подкожной АСИТ [21, 22].

Местные побочные эффекты при проведении сублингвальной АСИТ встречаются достаточно часто, к ним относятся зуд, отёк и парестезия во рту, а также отёк губ [62, 72].

Проявления системных побочных эффектов АСИТ — генерализованная крапивница, ангиоотёк, острый бронхоспазм, боль в животе, диарея и анафилаксия. P. Rodriguez Del Rio и соавт. провели крупномасштабное клиническое исследование системных побочных реакций при проведении АСИТ у детей и подростков, основываясь на проспективном опросе врачей [73].

Всего было введено 19 699 подкожных доз экстрактов аллергенов и 131 550 сублингвальных доз аллергенов. Данное исследование показало, что частота системных побочных реакций при подкожной АСИТ составила 0,11%, при этом 90% побочных системных реакций возникало в фазу индукции дозы аллергена, более 80% побочных системных реакций развивалось в первые 30 мин после введения аллергена.

Частота системных побочных реакций при сублингвальной АСИТ оказалась значительно меньше и составила 0,004%, при этом 80% побочных реакций зарегистрировано при применении капель [73, 74]. Такое значительное различие в частоте системных побочных реакций при проведении подкожной и сублингвальной АСИТ можно объяснить количеством иммунологически активного аллергена.

Хотя общее количество аллергена в препарате для проведения сублингвальной АСИТ превышает дозы, используемые для подкожной АСИТ, сублингвально вводимые аллергены разбавляются и вымываются слюной, вследствие чего фактическое количество аллергена, которое проникло через слизистую оболочку ротовой полости и было распознано антиген-презентирующими клетками, оказывается намного меньше первоначально введённых количеств [75]. С другой стороны, было показано, что дендритные клетки в слизистой оболочке полости рта более толерогенны, чем в коже [76, 77].

Однако в настоящий момент отсутствует общепринятая классификация нежелательных явлений при проведении АСИТ, а также стандартизированная и однородная система оценки степени их тяжести. Это становится значительным ограничивающим фактором при учёте нежелательных явлений в различных клинических исследованиях и влияет на показатели их распространённости при проведении АСИТ. Тем не менее, G. Passalacqua и соавт. предложили классификацию нежелательных явлений при обоих путях введения аллергена, а также варианты оценки степени их тяжести (табл. 1, 2) [78, 79].

Для минимизации вероятности развития побочных эффектов при проведении АСИТ необходимо соблюдать следующие правила.

1. Не применять АСИТ при обострении БА, крапивницы, атопического дерматита, а также при тяжёлом обострении аллергического риноконъюнктивита.

2. Скорректировать дозу аллергена или временно прекратить проведение АСИТ в случае развития системных реакций, таких как БА, крапивница или ринит.

3. Прекратить проведение АСИТ в случае подтверждённой анафилактической реакции.

4. Избегать старта АСИТ в сезон цветения (когда есть риск обострения симптомов). Однако в литературе есть сообщения о том, что инициация АСИТ в период цветения не увеличивает риск нежелательных явлений [11].

5. Временно скорректировать дозу аллергена во время пика сезона цветения, если симптомы аллергических заболеваний ухудшаются.

**Таблица 1.** Оценка степени выраженности местных побочных эффектов при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии

Характеристика	Лёгкая степень	Среднетяжёлая степень	Тяжёлая степень
Зуд, отёк ротовой полости, языка, губ, раздражение горла, ринорея, боль в животе, изжога, рвота, отёк язычка	Не причиняет беспокойства, не требует лечения и прекращения АСИТ	Причиняет беспокойство, требует симптоматической терапии, нет необходимости в прекращении АСИТ	Причиняет беспокойство, требует симптоматической терапии и прекращения АСИТ

Примечание: АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия.

**Таблица 2.** Оценка степени выраженности системных побочных эффектов при проведении аллерген-специфической иммунотерапии

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
Симптомы и знаки со стороны одного органа или системы. Кожные: генерализованный зуд, крапивница, гиперемия или ангиоотёк (за исключением гортани). Респираторные симптомы: ринит, кашель. Конъюнктивит	Симптомы и знаки со стороны одного органа или системы. Респираторные: приступы бронхиальной астмы, кашель со свистящим дыханием, сдавление в грудной клетке, одышка (диспноэ), падение ОФВ <sub>1</sub> на 40%, положительный ответ на скорпомощные бронходилататоры. Гастроинтестинальные симптомы: спазм в животе, рвота, диарея. Спазм матки	Симптомы бронхиальной астмы (падение ОФВ <sub>1</sub> или РЕФ более чем на 40%), отсутствие ответа на скорпомощные бронходилататоры или отёк гортани, язычка, языка с/без стридора	Дыхательная недостаточность с/без потери сознания или артериальная гипотензия с/без потери сознания	Смерть пациента

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за 1-ю секунду; РЕФ — пиковая скорость выдоха.

6. Подкожную АСИТ всегда должен проводить обученный врач/медсестра, а после инъекции необходимо внимательно наблюдать за пациентом в течение, как минимум, 30 мин.

7. При проведении подкожной АСИТ следует временно скорректировать дозу аллергена в случае развития в месте введения препарата гранулёмы.

8. При проведении сублингвальной АСИТ следует временно прекратить её при наличии любых язв во рту или проведении каких-либо стоматологических процедур и манипуляций.

9. Пациентам и их родителям необходимо предоставлять полную и чёткую информацию о правилах самостоятельного приёма препаратов для сублингвальной АСИТ, однако первое введение препарата следует проводить в лечебном учреждении под наблюдением врача.

### Заключение

АСИТ служит уникальной этиопатогенетической терапевтической стратегией в плане аллергических заболеваний, которая приводит к снижению выраженности симптомов заболевания, а также уменьшению использования необходимой фармакотерапии. Кроме того, АСИТ обладает доказанным болезнью-модифициру-

ющим эффектом и способна предотвратить прогрессирование респираторной аллергии и появление новых видов сенсibilизаций.

В настоящее время АСИТ показана главным образом детям и подросткам, страдающим среднетяжёлым и тяжёлым АР/риноконъюнктивитом с/без БА, при котором симптомы мешают повседневной деятельности или сну, несмотря на регулярную и соответствующую фармакотерапию и/или стратегию избегания контакта с аллергеном. Важный момент — документально доказанный IgE-опосредованный механизм аллергии, лежащей в основе аллергического заболевания.

Для проведения АСИТ следует использовать зарегистрированные лекарственные средства, содержащие достаточные дозы мажорных аллергенов, стандартизированных должным образом. Кроме того, эффективность и безопасность этих лекарственных средств должны быть доказаны в ходе РКИ. Решение о начале АСИТ зависит от многих факторов. АСИТ всегда следует сочетать с фармакотерапией и проводить в течение, как минимум, 3 лет.

Следует отметить, что в настоящий момент в детской практике можно использовать как подкожное, так и сублингвальное введение

аллергена. Причём в настоящее время нет убедительных доказательств предпочтительного использования одного способа введения аллергена перед другим. Вместе с тем, считают, что существенные преимущества сублингвальной АСИТ — более высокий профиль безопасности и более простой способ введения, который не требует присутствия врача или другого квалифицированного медицинского работника, за исключением введения первой дозы препарата. АСИТ служит безопасным методом лечения и в подавляющем большинстве случаев хорошо переносится пациентами детского и подросткового возраста.

В последние десятилетия были проведены обширные клинические и научные исследования, посвящённые изучению различных аспектов АСИТ. Однако, несмотря на существенный прогресс, многие вопросы остаются без ответов, особенно в детской практике. К ним относятся, например, следующие:

- открытие новых биомаркёров аллергического воспаления, которые помогут лучше определить механизмы заболевания и существенно оптимизировать подбор пациентов, у которых АСИТ будет наиболее эффективна;
- разработка новых гипоаллергенных, но иммуногенных пептидов, обладающих высокой эффективностью и при этом ограниченным потенциалом развития побочных эффектов;
- разработка стратегий использования АСИТ для предотвращения развития нового аллергического заболевания в разных группах населения и на разных этапах жизни.

Кроме того, дальнейшей проработки требуют вопросы гармонизации дизайна РКИ, посвящённых АСИТ. В настоящее время крайне затруднительно сравнение результатов отдельных исследований из-за неоднородности изучаемых популяций, используемых для АСИТ препаратов и протоколов их введения, а также методов оценки результатов данного вида лечения. Кроме того, описание и классификация побочных эффектов значительно варьируют в различных работах, а оценка качества жизни пациента в целом отсутствует.

Устранение пробелов в доказательной базе АСИТ — важный этап в разработке персонализированных стратегий терапии пациентов с аллергическими заболеваниями.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Аллергология и клиническая иммунология*. Клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 337 с. [*Allergologia i klinicheskaya immunologiya*. Klinicheskie rekomendatsii. (Allergology and clinical immunology. Clinical guidelines.) Khaitova RM, Ilyina NI, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 337 p. (In Russ.)]
2. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk E, Akkoc T, Bahceciler NN, Barlan IB. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite-allergic children with asthma/rhinitis: A 3-year prospective randomized controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(5):334–342. PMID: 26727762.
3. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, Klink R; GAP investigators. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):529–538.e13. PMID: 28689794. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.014.
4. Shin JU, Kim SH, Noh JY, Kim JH, Kim HR, Jeong KY, Park KH, Lee J, Chu H, Lee JH, Yong TS, Park JW, Lee KH. Allergen-specific immunotherapy induces regulatory T cells in an atopic dermatitis mouse model. *Allergy*. 2018;73(9):1801–1811. DOI: 10.1111/all.13465.
5. Smaldini PL, Trejo F, Cohen JL, Piaggio E, Docena GH. Systemic IL-2/anti-IL-2Ab complex combined with sublingual immunotherapy suppresses experimental food allergy in mice through induction of mucosal regulatory T cells. *Allergy*. 2018;73(4):885–895. DOI: 10.1111/all.13402.
6. Bachmann MF, Kundig TM. Allergen-specific immunotherapy: is it vaccination against toxins after all? *Allergy*. 2017;72(1):13–23. DOI: 10.1111/all.12890.
7. Van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG, Rückert B, Akdis CA, Akdis M. IgG<sub>4</sub> production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1204–1212. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.014.
8. Van de Veen W. The role of regulatory B cells in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(6):447–452. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000400.
9. Mösges R, Koch AF, Raskopf E, Singh J, Shah-Hosseini K, Astvatsatourov A, Hauswald B, Yarin Y, Corazza F, Haazen L, Piroton S, Allekotte S, Zadayan G, Legon T, Durham SR, Shamji MH. Lolium perenne peptide immunotherapy is well tolerated and elicits a protective B-cell response in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2018;73(6):1254–1262. PMID: 29322510. DOI: 10.1111/all.13392.
10. Gordon JR, Ma Y, Churchman L, Gordon SA, Dawicki W. Regulatory dendritic cells for immunotherapy in immunologic diseases. *Front Immunol*. 2014;5:7. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00007.
11. Sun W, Wei JW, Li H, Wei FQ, Li J, Wen WP. Adoptive cell therapy of tolerogenic dendritic cells as inducer of regulatory T cells in allergic rhinitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2018;8(11):1291–1299. DOI: 10.1002/alar.22217.
12. De Aragão-França LS, Aragão-França LS, Rocha VCJ, Rocha VCJ, Cronemberger-Andrade A, da Costa FHB, Costa FHB, Vasconcelos JF, Vasconcelos JF, Athanzio DA, Silva DN, Santos ES, Santos ES, Meira CS, Araujo CF, Araújo CF, Cerqueira JV, Cardillo F, Al-

- cântara-Neves NM, Soares MBP, Pontes de Carvalho LC, Pontes-de-Carvalho LC. Tolerogenic dendritic cells reduce airway inflammation in a model of dust mite triggered allergic inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(4):406–419. DOI: 10.4168/aaair.2018.10.4.406.
13. Morita H, Kubo T, Rückert B, Ravindran A, Soyka MB, Rinaldi AO, Sugita K, Wawrzyniak M, Wawrzyniak P, Motomura K, Tamari M, Orimo K, Okada N, Arae K, Saito K, Altunbulakli C, Castro-Giner F, Tan G, Neumann A, Sudo K, O'Mahony L, Honda K, Nakae S, Saito H, Mjösberg J, Nilsson G, Matsumoto K, Akdis M, Akdis CA. Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 1 innate lymphoid cells by retinoic acid. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2190–2201.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.1018.
14. Wang S, Xia P, Chen Y, Qu Y, Xiong Z, Ye B, Du Y, Tian Y, Yin Z, Xu Z, Fan Z. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation. *Cell.* 2017;171(1):201–216.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.027.
15. Ferstl R, Frei R, Barcik W, Schiavi E, Wanke K, Ziegler M, Rodriguez-Perez N, Groeger D, Konieczna P, Zeiter S, Nehrbass D, Lauener R, Akdis CA, O'Mahony L. Histamine receptor 2 modifies iNKT cell activity within the inflamed lung. *Allergy.* 2017;72(12):1925–1935. DOI: 10.1111/all.13227.
16. Van de Veen W, Stanic B, Wirz OF, Jansen K, Globinska A, Akdis M. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):654–665. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.006.
17. Layhadi JA, Eguiluz-Gracia I, Shamji MH. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019;19(1):12–17. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000499.
18. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Precision/personalized medicine in allergic diseases and asthma. *Arch Immunol Ther Exp.* 2018;66(6):431–442. DOI: 10.1007/s00005-018-0526-6.
19. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of aeroallergen immunotherapy: Subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):71–86. DOI: 10.1016/j.iac.2015.08.003.
20. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune tolerance to allergens in children. *Korean J Pediatr.* 2013;56(12):505–513. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.12.505.
21. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, Agarwal A, Netuveli G, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, Ansotegui IJ, Calderon M, Cingi C, Durham S, van Wijk RG, Halken S, Hamelmann E, Hellings P, Jacobsen L, Knol E, Larenas-Linnemann D, Lin S, Maggina P, Mösges R, Oude Elberink H, Pajno G, Panwankar R, Pastorello E, Penagos M, Pitsios C, Rotiroti G, Timmermans F, Tsilochristou O, Varga EM, Schmidt-Weber C, Wilkinson J, Williams A, Worm M, Zhang L, Sheikh A. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(11):1597–1631. DOI: 10.1111/all.13201.
22. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, Arzt-Gradwohl L, Barber D, Bazire R, Cavkaytar O, Comberiati P, Dramburg S, Durham SR, Eifan AO, Forchert L, Halken S, Kirtland M, Kucuksezer UC, Layhadi JA, Matricardi PM, Muraro A, Ozdemir C, Pajno GB, Pfaar O, Potapova E, Riggioni C, Roberts G, Rodríguez Del Río P, Shamji MH, Sturm GJ, Vazquez-Ortiz M. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 25):1–101. DOI: 10.1111/pai.13189.
23. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, Muraro A, Roberts G, Akdis CA, Bonini M, Cavkaytar O, Flood B, Gajdanowicz P, Izuhera K, Kalayci Ö, Mosges R, Palomares O, Pfaar O, Smolinska S, Sokolowska M, Asaria M, Netuveli G, Zaman H, Akhlaq A, Sheikh A. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(12):1825–1848. DOI: 10.1111/all.13208.
24. Van de Griendt E-J, Tuut MK, de Groot H, Brand PLP. Applicability of evidence from previous systematic reviews on immunotherapy in current practice of childhood asthma treatment: a GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systematic review. *BMJ Open.* 2017;7(12):e016326.
25. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, Erekosima N. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: A systematic review. *Pediatrics.* 2013;131(6):1155–1167. DOI: 10.1542/peds.2013-0343.
26. Normansell R, Kew KM, Bridgman A-L. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(8):CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub2.
27. Papadopoulos NG, Čustović A, Cabana MD, Dell SD, Deschildre A, Hedlin G, Hossny E, Le Souëf P, Matricardi PM, Nieto A, Phipatanakul W, Pitrez PM, Pohunek P, Gavornikova M, Jaumont X, Price DB. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(1):7–16. PMID: 30312503. PMCID: PMC7380053. DOI: 10.1111/pai.12990.
28. Blanco C, Bazire R, Argiz L, Hernández-Peña J. Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: A systematic review. *Drugs Context.* 2018;7:212552. DOI: 10.7573/dic.212552.
29. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, Erekosima N. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics.* 2013;131(6):1155–1167. DOI: 10.1542/peds.2013-0343.
30. Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, Brigham EP, Lin SY, Ramanathan MJr, Robinson KA, Azar A. Allergen-Specific Immunotherapy in the Treatment of Pediatric Asthma: A systematic review. *Pediatrics.* 2018;141(5):e20173833. DOI: 10.1542/peds.2017-3833.
31. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, Ryan D, Agache I, Ansotegui IJ, Arasi S, Du Toit G, Fernandez-Rivas M, Geerth van Wijk R, Jutel M, Kleine-Tebbe J, Lau S, Matricardi PM, Pajno GB, Papadopoulos NG, Penagos M, Santos AF, Sturm GJ, Timmermans F, van Ree R, Varga EM, Wahn U, Kristiansen M, Dhami S, Sheikh A, Muraro A. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):728–745. DOI: 10.1111/pai.12807.
32. *Grazax Asthma Prevention (GAP) Study.* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01061203?term=Grazax+Asthma+Prevention+%28GAP%29+Study&rank=1> (access date: 12.05.2022).
33. Di Lorenzo G, Leto-Barone MS, La Piana S, Plaia A, Di Bona D. The effect of allergen immunotherapy in the onset of new sensitizations: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(7):660–669. DOI: 10.1002/alr.21946.
34. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Macchia L, Di Lorenzo G. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: A systematic review. *Allergy.* 2017;72(5):691–704. DOI: 10.1111/all.13104.

35. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, Halken S, Larenas-Linnemann D, Pawankar R, Pitsios C, Sheikh A, Worm M, Arasi S, Calderon MA, Cingi C, Dhami S, Fauquet JL, Hamelmann E, Hellings P, Jacobsen L, Knol EF, Lin SY, Maggina P, Mösges R, Oude Elberink JNG, Pajno GB, Pastorello EA, Penagos M, Rotiroti G, Schmidt-Weber CB, Timmermans F, Tsilochristou O, Varga EM, Wilkinson JN, Williams A, Zhang L, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, Jutel M, Lau S, van Ree R, Ryan D, Sturm GJ, Muraro A. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765–798. DOI: 10.1111/all.13317.
36. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, Arasi S, Martelli A, Landi M, Passalacqua G, Muraro A, La Grutta S, Focchi A, Indinnimeo L, Caffarelli C, Calamelli E, Comberiat P, Duse M; Allergen-specific Immunotherapy panel of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP). Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: The Italian consensus report. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):13. DOI: 10.1186/s13052-016-0315-y.
37. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J, Calderón M, Compalati E, Durham SR, van Wijk RG, Larenas-Linnemann D, Nelson H, Passalacqua G, Pfaar O, Rosário N, Ryan D, Rosenwasser L, Schmid-Grendelmeier P, Senna G, Valovirta E, Van Bever H, Vichyanond P, Wahn U, Yusuf O. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):6. DOI: 10.1186/1939-4551-7-6.
38. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdis CA. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1288–1296.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.049.
39. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, Klimek L, Pfaar O, Wallace D, Ansotegui I, Agache I, Bedbrook A, Bergmann KC, Bewick M, Bonniaud P, Bosnic-Anticevich S, Bossé I, Bouchard J, Boulet LP, Brożek J, Brusselle G, Calderon MA, Canonica WG, Caraballo L, Cardona V, Casale T, Cecchi L, Chu DK, Costa EM, Cruz AA, Czarlewski W, D'Amato G, Devillier P, Dykewicz M, Ebisawa M, Fauquet JL, Fokkens WJ, Fonseca JA, Fontaine JF, Gemicigiolu B, van Wijk RG, Haahtela T, Halken S, Ierodiakonou D, Iinuma T, Ivancevich JC, Jutel M, Kaidashev I, Khaitov M, Kalayci O, Kleine Tebbe J, Kowalski ML, Kuna P, Kvedariene V, La Grutta S, Larenas-Linnemann D, Lau S, Laune D, Le L, Lieberman P, Lodrup Carlsen KC, Lourenço O, Marien G, Carreiro-Martins P, Melén E, Menditto E, Neffen H, Mercier G, Mosques R, Mullol J, Muraro A, Namazova L, Novellino E, O'Hehir R, Okamoto Y, Ohta K, Park HS, Panzner P, Passalacqua G, Pham-Thi N, Price D, Roberts G, Roche N, Rolland C, Rosario N, Ryan D, Samolinski B, Sanchez-Borges M, Scadding GK, Shamji MH, Sheikh A, Bom AT, Toppila-Salmi S, Tsiligianni I, Valentin-Rostan M, Valiulis A, Valovirta E, Ventura MT, Walker S, Wasserman S, Yorgancioglu A, Zuberbier T; Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.
40. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, Ryan D, Agache I, Ansotegui IJ, Arasi S, Du Toit G, Fernandez-Rivas M, Geerth van Wijk R, Jutel M, Kleine-Tebbe J, Lau S, Matricardi PM, Pajno GB, Papadopoulos NG, Penagos M, Santos AF, Sturm GJ, Timmermans F, van Ree R, Varga EM, Wahn U, Kristiansen M, Dhami S, Sheikh A, Muraro A. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):728–745. DOI: 10.1111/pai.12807.
41. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, Larenas-Linnemann D, Calderón MA, Penagos M, Du Toit G, Ansotegui IJ, Kleine-Tebbe J, Lau S, Matricardi PM, Pajno G, Papadopoulos NG, Pfaar O, Ryan D, Santos AF, Timmermans F, Wahn U, Sheikh A. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):18–29. DOI: 10.1111/pai.12661.
42. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodriguez del Rio P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G, Ruëff F, Valovirta E, Papadopoulos NG, Calderón MA. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(8):897–909. DOI: 10.1111/all.12638.
43. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, Melioli G, Nunes C, Passalacqua G, Rosenwasser L, Sampson H, Sastre J, Bousquet J, Zuberbier T, WAO-ARIA-GA2LEN Task Force: Allen K, Asero R, Bohle B, Cox L, de Blay F, Ebisawa M, Maximiliano-Gomez R, Gonzalez-Diaz S, Haahtela T, Holgate S, Jakob T, Larche M, Maria Matricardi P, Oppenheimer J, Poulsen LK, Renz HE, Rosario N, Rothenberg M, Sanchez-Borges M, Scala E, Valenta R. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6:17. DOI: 10.1186/1939-4551-6-17.
44. Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO — ARIA — GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100091. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100091.
45. Matricardi PM. Molecular profile clustering of IgE responses and potential implications for specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:438–445. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283630ca5.
46. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012;67:709–711. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02808.x.
47. Passalacqua G, Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, Senna G, Triggiani M, Nettis E, Rossi RE, Vacca A, Canonica GW, Italian ISAC Study Group. The additional values of microarray allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy. *Allergy*. 2013;68:1029–1033. DOI: 10.1111/all.12194.
48. Zimmer J, Vieths S, Kaul S. Standardization and regulation of allergen products in the European Union. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(3):21. DOI: 10.1007/11882-016-0599-4.
49. Bonertz A, Mahler V, Vieths S. Manufacturing and quality assessment of allergenic extracts for immunotherapy: State of the art. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(6):640–645. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000579.
50. Pfaar O, van Twuijver E, Boot JD, Opstelten DJ, Klimek L, van Ree R, Diamant Z, Kuna P, Panzner P. A randomized DBPC trial to determine the optimal effective and safe dose of a SLIT-birch pollen extract for the

treatment of allergic rhinitis: results of a phase II study. *Allergy*. 2016;71:99–107. DOI: 10.1111/all.12760.

51. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, Arasi S, Martelli A, Landi M, Passalacqua G, Muraro A, La Grutta S, Fiocchi A, Indinnimeo L, Caffarelli C, Calamelli E, Comberiati P, Duse M; Allergen-specific Immunotherapy panel of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP). Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: The Italian consensus report. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):13. DOI: 10.1186/s13052-016-0315-y.

52. Duman Senol H, Topyildiz E, Ekici B, Gulen F, Demir E. Effectiveness and adverse reactions to subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis/asthma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2022;162:111292. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111292.

53. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A, Cichoń-Jarosz E, Emeryk A, Gawlik R, Gonerko P, Rogala B, Nowak-Węgrzyn A, Samoliński B; IT Section, PTA. Sublingual immunotherapy (SLIT) — indications, mechanism, and efficacy: Position paper prepared by the Section of Immunotherapy, Polish Society of Allergy. *Ann Agric Environ Med*. 2016;23(1):44–53. DOI: 10.5604/12321966.1196851.

54. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, Flood B, Gajdanowicz P, Izuhara K, Kalayci O, Mosges R, Palomares O, Papadopoulos NG, Sokolowska M, Angier E, Fernandez-Rivas M, Pajno G, Pfaar O, Roberts GC, Ryan D, Sturm GJ, van Ree R, Varga EM, van Wijk RG, Yepes-Nuñez JJ, Jutel M. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74(5):855–873. DOI: 10.1111/all.13749.

55. Wahn U, Bachert C, Heinrich J, Richter H, Zielten S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2019;74(3):594–604. DOI: 10.1111/all.13598.

56. Kiel MA, Roder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Molken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):353–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.013.

57. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Wurtzen PA, Andersen JS, Tholstrup B, Riis B, Dahl R. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):717–725.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.973.

58. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:12.

59. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F, Sever ML, Bahnson HT, Lawson K, Harris KM, Plough AG, Panza JL, Qin T, Lim N, Tchao NK, Togias A, Durham SR; Immune Tolerance Network GRASS Study Team. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: The GRASS randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(6):615–625. DOI: 10.1001/jama.2016.21040.

60. Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI, Nguyen H, Montagut A, Zeldin RK. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite

allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1608–14.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.012.

61. Mosbech H, Canonica GW, Backer V, de Blay F, Klimek L, Broge L, Ljørring C. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(2):134–140. DOI: 10.1016/j.anaai.2014.11.015.

62. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):444–451.

63. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):288–298. DOI: 10.1159/000327566.

64. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Чебуркин А.А., Андропова Е.В., Куропатникова Е.А., Ларькова И.А., Лепешкова Т.С., Лян Н.А., Максимова А.В., Мигачева Н.Б., Стежкина Е.В., Трусова О.В., Хакимова Р.Ф., Чурюкина Э.В. *Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей (на правах руководства)*. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. М.: АДАИР; Подольск: ОАО «Подольская фабрика офсетной печати»; 2021. 198 с. [Smolkin YuS, Masalskiy SS, Cheburkin AA, Andronova YeV, Kuropatnikova YeA, Larkova IA, Lepeshkova TS, Lyan NA, Maksimova AV, Migacheva NB, Stezhkina YeV, Trusova OV, Khakimova RF, Churyukina EV. *Allergen-spetsificheskaya immunoterapiya u detey (na pravakh rukovodstva)*. Soglasitelnyy dokument Assotsiatsii detskikh allergologov i immunologov Rossii. (Allergen-specific immunotherapy in children (as a guideline). Conciliation document of the Association of Children's Allergists and Immunologists of Russia.) Moskva: ADAIR; Podolsk: OAO "Podolskaya fabrika ofsetnoy pechati"; 2021. 198 p. (In Russ.)]

65. Arroabarren E, Tabar AI, Echechipia S, Cambra K, Garcia BE, Alvarez-Puebla MJ. Optimal duration of allergen immunotherapy in children with dust mite respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:34–41. DOI: 10.1111/pai.12296.

66. Pajno GB, Caminiti L, Passalacqua G. Changing the route of immunotherapy administration: An 18-year survey in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:523–526. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3696.

67. Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, Barberi S, Landi M, Aversa T. Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:688–689. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01317.x.

68. Riccio AM, De Ferrari L, Chiappori A, Ledda S, Passalacqua G, Melioli G, Canonica GW. Molecular diagnosis and precision medicine in allergy management. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(11):1705–1714. DOI: 10.1515/cclm-2016-0007.

69. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, Eng P, Niggemann B, Nieto A, Valovirta E, Eigenmann PA, Pajno G, Bufe A, Halken S, Beyers K, Wahn U; European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position

statement. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(4):300–306. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01313.x.

70. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, Durham SR, Larenas-Linnemann D, Ledford D, Pawankar R, Potter P, Rosario N, Wallace D, Lockey RF. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):93–98. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.039.

71. Passalacqua G, Nowak-Węgrzyn A, Canonica GW. Local side effects of sublingual and oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(1):13–21. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.06.020.

72. Arasi S, Passalacqua G, Caminiti L, Crisafulli G, Fiamingo C, Pajno GB. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(1):49–56. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1102058.

73. Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, Borja J, Bubel P, Pfaar O, Demoly P, Calderón MA. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):60–70. DOI: 10.1111/pai.12660.

74. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, Sánchez-Machín I, Bubel P, Borja J, Eberle P, Reiber R, Bouvier M, Lepelliez A, Klimek L, Demoly P; EASSI Doctors' Group. European Survey on

Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A real-life clinical assessment. *Allergy.* 2017;72(3):462–472. DOI: 10.1111/all.13066.

75. Moingeon P. Update on immune mechanisms associated with sublingual immunotherapy: Practical implications for the clinician. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(3):228–241. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.03.013.

76. Lawrence MG, Steinke JW, Borish L. Basic science for the clinician: Mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(2):138–142. DOI: 10.1016/j.anai.2016.06.027.

77. Schulten V, Tripple V, Aasbjerg K, Backer V, Lund G, Würtzen PA, Sette A, Peters B. Distinct modulation of allergic T cell responses by subcutaneous vs. sublingual allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(3):439–448. DOI: 10.1111/cea.12653.

78. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, Durham SR, Larenas-Linnemann D, Ledford D, Pawankar R, Potter P, Rosario N, Wallace D, Lockey RF. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):93–98. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.039.

79. Passalacqua G, Nowak-Węgrzyn A, Canonica GW. Local side effects of sublingual and oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(1):13–21. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.06.020.

## Сведения об авторе

Делян Виктория Юрьевна, канд. мед. наук, доц., каф. аллергологии и иммунологии, Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии последипломного образования, г. Казань, Россия; viktoria\_delyan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/s0000-0001-6816-4253>

## Author details

Victoria Y. Delian, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart. of Allergology and Immunology, Kazan State Medical Academy — Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia; viktoria\_delyan@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6816-4253>