

С.В. ЗЫБЛЕВА, Е.Л. ДЕНИСЕНКО

**АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ:
ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ К АЛЛЕРГОВАКЦИНАЦИИ**



практическое пособие для врачей



РНПЦ
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ
И
ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

2020г.

УДК: 615.37-039.71:57.083.3(075.8)

Рекомендовано Ученым советом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в качестве практического пособия для врачей 30.09.2020г., протокол №12

Составители:

С.В. Зыблева, ученый секретарь ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.м.н.

Е.Л. Денисенко, участковый врач-педиатр ГУЗ «ГЦГДКП», клинический ординатор ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»

Рецензенты:

Заведующий аллергологическим отделением Учреждения «Гомельская областная клиническая больница», Потачиц Л.Г.

Доцент кафедры педиатрии УО «ВГМУ», д.м.н., доцент Е.Г. Асирян.

Заведующий отделением иммунопатологии и аллергологии ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», к.б.н., А.П. Саливончик

Зыблева, С.В., Денисенко, Е.Л.

Аллерген-специфическая иммунотерапия: практические аспекты и современные подходы к алерговакцинации/ С. В. Зыблева, Денисенко Е. Л.– Гомель: ГУ РНПЦ РМиЭЧ, 2020. – 35 с.

В практическом пособии для врачей представлены современные данные о механизмах иммунологической толерантности, видах и механизмах специфической иммунотерапии. Описаны основные показания и противопоказания к АСИТ. Приведены примерные схемы АСИТ. Пособие предназначено для врачей-иммунологов, врачей-аллергологов, врачей-интернов, клинических ординаторов, врачей общей практики.

© Составители: Зыблева С.В., Денисенко Е.Л.

© Оформление. ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» 2020

Оглавление	3
1. Перечень сокращений	4
2. Актуальность	5
3. Классификация аллерген-специфической иммунотерапии	6
4. Показания к аллерген-специфической иммунотерапии	11
5. Противопоказания к аллерген-специфической иммунотерапии	13
6. Механизмы аллерген-специфической иммунотерапии	15
7. Практические аспекты аллерген-специфической иммунотерапии	18
7.1 Виды аллергенов	20
7.2 Лекарственные средства для аллерген-специфической иммунотерапии, зарегистрированные в Республике Беларусь	20
7.3 Аллергодиагностика и аллерген-специфическая иммунотерапия	23
8. Подкожная аллерген-специфическая иммунотерапия	29
9. Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия	31
10. Вакцинация и аллерген-специфическая иммунотерапия	33
11. Список литературы	34

1. Перечень сокращений:

АСИТ - аллерген-специфическая иммунотерапия;

СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия;

ПКИТ – подкожная иммунотерапия;

АР – аллергический ринит;

БА – бронхиальная астма;

T-reg – регуляторные Т-лимфоциты;

IL –интерлейкин;

TGF – трансформирующий фактор роста;

Ig – иммуноглобулин;

АГ – антиген;

Th – Т-хелпер;

FcεR1 – высокоаффинный рецептор IgE;

Foxp3 - белок Forkhead box P3(скурфин);

ГКС – глюкокортикостероид;

GINA – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы;

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США);

ЕААСI – Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии;

FEV1 –объём форсированного выдоха (ОФВ1);

PNU – единицы белкового азота;

AU – аллергенные единицы;

BU – биологические единицы;

ИР – индекс реактивности.

2. Актуальность

На сегодняшний день единственным методом лечения аллергических заболеваний, влияющим на все патогенетические звенья аллергического процесса, является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Проведение АСИТ позволяет уменьшить потребность пациента в противоаллергических препаратах; предупредить трансформацию аллергического ринита (АР) в бронхиальную астму (БА); предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента.

История применения АСИТ насчитывает более 100 лет, и за это время накоплена огромная доказательная база по использованию метода в клинической практике. Лечение действует на основные иммунологические механизмы, ответственные за развитие клинической симптоматики. АСИТ – противовоспалительное, патогенетическое и профилактическое лечение аллергических заболеваний дыхательных путей.

Общепризнанным является факт, что наибольший эффект АСИТ достигается при наиболее раннем от дебюта методов безопасной и эффективной специфической иммунотерапии.

3. Классификация

При разных режимах, схемах и способах введения аллергенов удается достигнуть преимущественного воздействия на разные составляющие механизма АСИТ. Выделяют следующие способы введения препарата:

Инъекционные:

- Подкожный (ПКИТ) – один из самых распространенных и эффективных методов АСИТ;
- Интралимфатический и интраэпителиальный (в настоящее время активно изучаются).

Неинъекционные:

- Сублингвальный (СЛИТ);
- Пероральный;
- Интраназальный и эндобронхиальный (в настоящее время не используется, так как ассоциируются с риском развития нежелательных реакций);
- Эпикутаннный (в настоящее время активно изучается, например Виаскин молоко при аллергии к белкам коровьего молока, применяется с 2 лет).

Также в зависимости от длительности протокола АСИТ может быть:

- Предсезонная;
- Предсезонно-сезонная;
- Круглогодичная.

На сегодняшний день наиболее распространенными методами АСИТ являются ПКИТ и СЛИТ. Медицинским аллергологическим сообществом активно изучаются новые методы АСИТ, такие как эпикутаннный и интралимфатический.

Подкожная АСИТ

Традиционным методом АСИТ, широко используемым аллергологами во всем мире, является подкожный метод. При его проведении пациент получает многочисленные инъекции аллергена, что ограничивает возможность его перемещения, а длительный период достижения

поддерживающей дозы аллергена не позволяет быстро сократить объем фармакотерапии. Данное обстоятельство привело к разработке и апробации более коротких и менее трудоемких схем подкожной АСИТ, однако частота и тяжесть побочных реакций при этом возрастают. Другие парентеральные методы АСИТ, такие как, внутрикожный, эпикутанный, метод «кожных квадратов» по Бламуатье применяются реже, хотя имеются сообщения о более высокой их безопасности, что связывают с невозможностью попадания аллергена непосредственно в кровоток, а также с визуализацией местной реакции на введение аллергена, позволяющей при чрезмерной ее выраженности корректировать дозу аллергена.

Проблема назначения подкожной АСИТ заключается в ее дозозависимом балансе между эффективностью и безопасностью. Подкожная АСИТ неэффективна при применении низких доз, использование же высокодозной инъекционной АСИТ часто сопряжено с риском тяжелых системных аллергических реакций. В связи с этим разработаны оптимальные схемы дозирования аллергенов при инъекционной АСИТ (доза аллергена измеряется в биологических единицах или единицах массы). Оптимальной является такая доза аллергена, при применении которой возникает достаточный клинический эффект при отсутствии серьезных побочных эффектов. Оптимальными дозами для большинства алерговакцин являются дозы от 5 до 20 мкг на инъекцию. Трудности при определении оптимальной дозы аллергена для АСИТ состоят в том, что на практике часто клиническая активность экстрактов аллергенов различных производителей может отличаться за счет особенностей сенсibilизации конкретных пациентов даже в том случае, когда активность этих аллергенов выражена в одних и тех же единицах.

Таблица 1. Сравнительная характеристика ПКИТ и СЛИТ:

Характеристики	Виды	
	Подкожная АСИТ	Сублингвальная АСИТ
Эффективность	Считается, что оба метода одинаково эффективны для прохождения полного курса	
	Более эффективна для контроля симптомов бронхиальной астмы, вызванной аллергией	Особенно эффективна при аллергии к пыльце трав
Удобство	В начале лечения препарат вводится 1 раз в неделю, при поддерживающем курсе – интервал между введением не должен превышать 6 недель	Сначала препарат принимается каждый день, во время поддерживающего курса – 3 раз в неделю
	Вводится только врачом в мед. Организации, после введения пациенту тоже требуется наблюдение в течение 30-60 минут	Можно проводить лечение дома, требуется посещение специалиста каждые 3 месяца
Побочные действия	Из-за способа введения побочные эффекты выражены сильнее	Более высокий профиль безопасности
	Местная реакция: покраснение, отек, уплотнение в месте укола	Местная реакция: зуд, жжение, ощущение дискомфорта в полости рта, губ; отек под языком или на губах; боль в животе, тошнота, диарея; усиление слюноотделения или, наоборот, сухость во рту
	Системная реакция: головная боль, боли в суставах, ринит, бронхиальная астма, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок	Системная реакция: риноконъюнктивит, бронхиальная астма, крапивница

Сублингвальная АСИТ

Длительное время эффективность сублингвальной иммунотерапии была спорной. СЛИТ не получила широкого распространения в США. В некоторых исследованиях ее эффективность не была подтверждена или оценивалась как сомнительная, другие исследования продемонстрировали определенный клинический эффект, но при этом на многие поставленные вопросы не было получено однозначного ответа. СЛИТ как метод лечения аллергических заболеваний впервые стала широко обсуждаться с 1993 года, когда вышел согласительный документ по АСИТ ЕААСІ, где было впервые рекомендовано проведение исследований для доказательства эффективности и безопасности СЛИТ. В 1998 г. опубликован согласительный документ ВОЗ по АСИТ, куда вошли данные 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, которые показали эффективность СЛИТ с проглатыванием у взрослых пациентов с аллергическим ринитом; однако не была доказана эффективность и безопасность у детей. В 2001 г. результаты 10 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показали эффективность и безопасность СЛИТ с проглатыванием у взрослых и детей при сезонном и круглогодичном рините. Результаты этих исследований вошли в международный консенсус по лечению аллергического ринита. В 2006 г. опубликованы стандарты проведения АСИТ ЕААСІ, где большое внимание уделено неинъекционным методам АСИТ.

В нескольких крупных исследованиях, в которых использовались таблетированные формы аллергенов, были получены следующие результаты: СЛИТ неэффективна при использовании низких доз аллергенов, а для достижения клинического эффекта необходима суточная доза около 25 мкг, при этом дальнейшее увеличение дозы не приводит к повышению клинической эффективности СЛИТ.

Пероральная АСИТ

Пероральный вариант АСИТ широко применяется в педиатрической практике. Его достоинствами являются хорошая переносимость больными лечебных доз препаратов, возможность достижения очень высоких курсовых доз аллергена, низкая степень риска развития анафилактических реакций, отсутствие риска заражения опасными для жизни инфекциями, существующего при инъекционном введении препаратов. В ряде исследований эффективность этого метода АСИТ оценивается очень высоко.

4. Показания

АСИТ является одинаково эффективной у пациентов с несколькими выявленными причинно-значимыми аллергенами и у моносенсibilизированных пациентов, если аллерген для лечения выбран правильно.

АСИТ при ингаляционной аллергии назначают при выполнении следующих условий:

- а) доказанная IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2 класса реакции и выше);
- б) за развитие клинических проявлений заболевания ответственны именно эти аллергены;
- в) до начала лечения проведены элиминационные мероприятия;
- г) должны быть учтены и, при необходимости, купированы обострения интеркуррентных болезней.

АСИТ назначают:

- пациентам с персистирующим и интермиттирующим аллергическим ринитом (риноконъюнктивитом);
- пациентам с поллинозом (в т. ч. с сочетанием аллергического риноконъюнктивита и бронхиальной астмы);
- пациентам с контролируемой атопической бронхиальной астмой (легкой и среднетяжелой формой, при показателях FEV1 более 70% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии);
- пациентам, имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы;
- АСИТ может быть назначена пациентам, страдающим атопическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения с высокой степенью сенсibilизации.
- пациентам с инсектной аллергией (в т. ч. с анафилактическими реакциями на яд перепончатокрылых насекомых).

Наилучшие результаты АСИТ были показаны у пациентов доказанной сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли. Наличие атопического дерматита не является противопоказанием для проведения АСИТ у пациентов с сопутствующими респираторными аллергическими заболеваниями (аллергический риноконъюнктивит, атопическая бронхиальная астма).

Отдельно следует отметить проведение АСИТ при пищевой аллергии. Из-за риска побочных реакций, в том числе анафилаксии, клинические рекомендации ЕААСI по пищевой аллергии не рекомендуют АСИТ для рутинной практики. Только специализированные центры с опытным персоналом и соответствующим оборудованием могут в исключительных случаях проводить АСИТ при пищевой аллергии, в соответствии с клиническим протоколом утвержденным локальным комитетом по этике. Несмотря на большое количество клинических исследований АСИТ при пищевой аллергии, нет ни одного протокола АСИТ, который продемонстрировал бы эффективность и безопасность при пищевой аллергии в больших мультицентровых рандомизированных исследованиях. В настоящее время принято положение, что хотя АСИТ при пищевой аллергии является важной областью научных исследований, она пока не готова к рекомендации в клиническую практику

5. Противопоказания

Противопоказания для проведения АСИТ могут быть:

Абсолютные:

- детский возраст до 2 лет (в странах СНГ – до 5 лет);
- беременность – противопоказано начинать АСИТ;
- неконтролируемая БА;
- аутоиммунные заболевания в активной форме;
- тяжелые иммунопатологические состояния, СПИД;
- злокачественные новообразования.

Относительные:

- детский возраст 2–5 лет;
- вакцинация (см. главу 7);
- психические расстройства;
- частично-контролируемая БА;
- аутоиммунные заболевания в ремиссии;
- терапия бета-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента;
- прием ингибиторов моноаминоксидазы в комбинации с симпатомиметиками;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- ВИЧ-инфекция.

Однако окончательное решение о проведении АСИТ принимается индивидуально для каждого пациента с учетом всех факторов

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

как правило, проходят самостоятельно в течение 15 мин после приема аллергена, выражаются зудом, жжением в полости рта, отеком слизистой ротовой полости, языка. Системные реакции (заложенность носа, чиханье, зуд в носу, зуд век, покраснение глаз, слезотечение, першение в горле, сухой кашель, реже бывает затрудненное дыхание, появление кожного зуда и высыпаний по всему телу), как правило, возникают при нарушении правил проведения АСИТ при парентеральном введении аллергена. Тяжелые реакции, включая анафилактический шок, возможны при лечении аллергеном из яда пчел и ос (при наличии у пациента аллергии на яд этих насекомых). Для бытовых и пыльцевых аллергенов такие реакции нехарактерны (менее 0,001% случаев).

СЛИТ имеет дополнительные противопоказания:

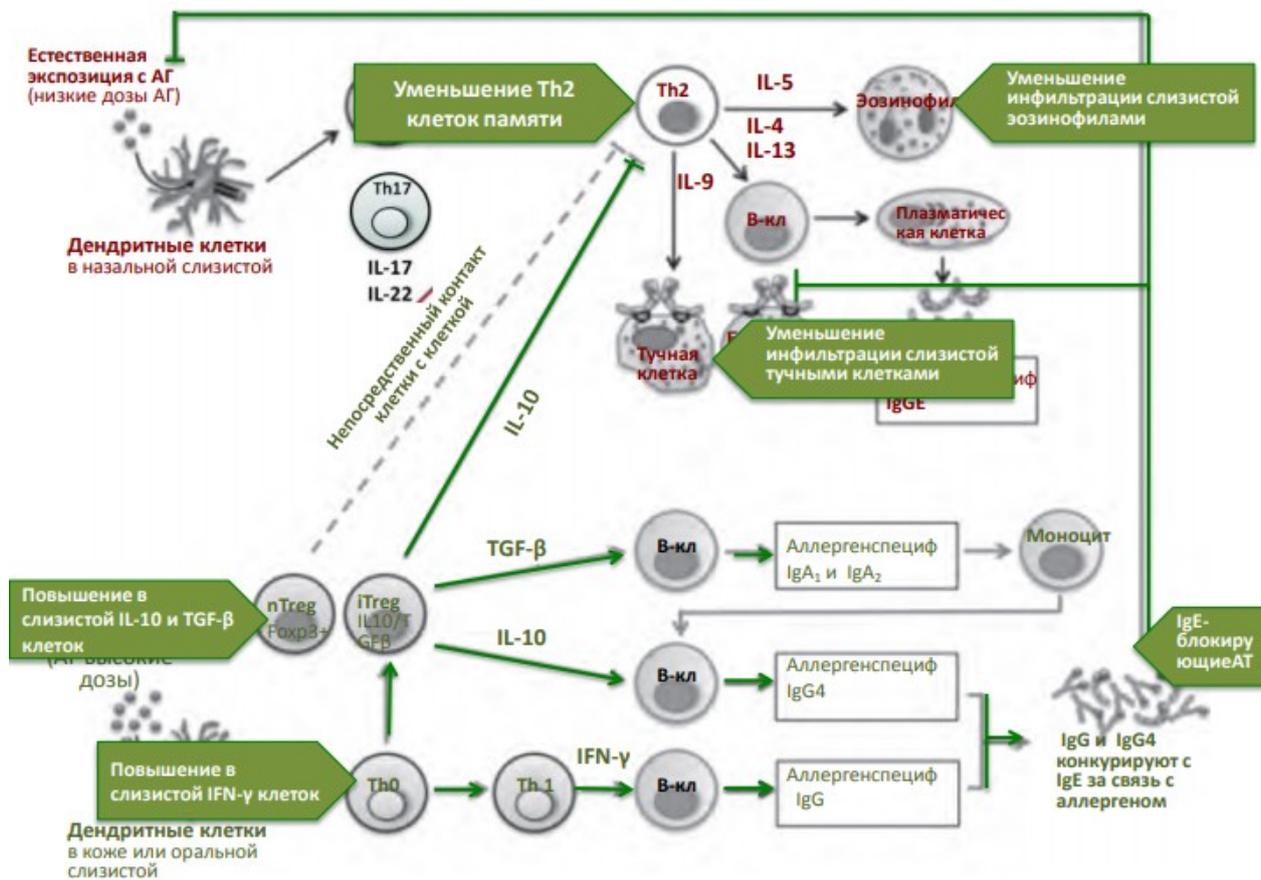
- персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости: язвы, эрозии;
- персистирующие заболевания пародонта;
- открытая рана в полости рта;
- недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта;
- гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен;
- тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости (красный плоский лишай, микозы и др.).

6. Механизмы иммунологической толерантности

В настоящее время развитие иммунной толерантности – основная цель профилактики и лечения аллергических заболеваний. АСИТ влияет на все этапы развития аллергического ответа, в том числе на иммунологическую фазу, что приводит к переключению иммунного ответа с Th₂ на Th₁ и тормозит как раннюю, так и позднюю фазу аллергического ответа. Регуляторные Т-клетки играют ключевую роль в механизме эффекта АСИТ, подавляя Th₂-ответ. Изменение ответа Т-клеток на аллерген наблюдается при достижении клинического положительного эффекта от АСИТ и предполагает уменьшение пролиферативного ответа Т-клеток и образования ИЛ-4 и одновременно увеличение образования ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста (transforming growth factor, TGF) бета. Баланс между аллерген-специфическими эффекторными Т-лимфоцитами и регуляторными Т-лимфоцитами, продуцирующими ИЛ-10, имеет решающее значение в развитии или супрессии аллергического воспаления.

Аллерген-специфический иммунный ответ включает ряд сложных механизмов, к которым относятся структурные особенности и доза аллергена, путь его поступления и сроки экспозиции, наличие стимуляторов врожденного иммунного ответа в аллергене и микросреде, генетическая предрасположенность организма. Таким образом, иммунная толерантность к аллергенам представляет собой развитие долгосрочной клинической толерантности. В ее основе лежат иммунологические изменения в аллерген-специфическом Т- и В-ответе, а также снижение порога активации тучных клеток и базофилов, которые в результате не приводят к высвобождению медиаторов и формированию клинических проявлений аллергии.

Схема 1. Механизм АСИТ (адаптировано из Shamji MH and Durham SR, 2011).



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

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

Ранняя десенсибилизация эффекторных клеток в процессе АСИТ может быть обусловлена ингибирующим влиянием H₂-гистаминовых рецепторов,

которые в большом количестве экспрессируются в первые часы проведения АСИТ. По данным исследования, в течение первых шести часов фазы наращивания доз при АСИТ наблюдается быстрая апрегуляция (повышенная экспрессия) H_2 -гистаминовых рецепторов, что подавляет FcεR1-индуцированную активацию и высвобождение медиаторов базофилами. В отличие от H_1 -рецепторов, наделенных провоспалительными свойствами, H_2 -гистаминовые рецепторы обладают сильной иммунорегуляторной активностью в отношении Т-клеток, дендритных клеток и базофилов.

Ранняя десенсибилизация эффекторных клеток в процессе АСИТ может быть обусловлена ингибирующим влиянием H_2 -гистаминовых рецепторов, которые в большом количестве экспрессируются в первые часы проведения АСИТ. По данным исследования, в течение первых шести часов фазы наращивания доз при АСИТ наблюдается быстрая апрегуляция (повышенная экспрессия) H_2 -гистаминовых рецепторов, что подавляет FcεR1-индуцированную активацию и высвобождение медиаторов базофилами. В отличие от H_1 -рецепторов, наделенных провоспалительными свойствами, H_2 -гистаминовые рецепторы обладают сильной иммунорегуляторной активностью в отношении Т-клеток, дендритных клеток и базофилов.

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

ПКИТ индуцирует Foxp3-экспрессирующие CD4⁻, CD25-клетки в назальной слизистой оболочке. Наличие локальных клеток Foxp3 + CD3 + CD25 в слизистой оболочке носа, увеличение их числа после АСИТ, а также их связь с клинической эффективностью и подавлением сезонного

аллергического воспаления свидетельствуют о ключевой роли регуляторных Т-клеток в индукции аллерген-специфической толерантности.

СЛИТ также снижает Th-ответ в результате генерации регуляторных Т-лимфоцитов. Кроме того, при использовании СЛИТ зафиксировано снижение содержания эозинофилов и молекул адгезии в назальной слизистой оболочке и конъюнктиве. На фоне применения СЛИТ в периферической крови снижается уровень специфических Th₂- и повышается уровень Th₁-клеток, которые синтезируют интерферон гамма. СЛИТ приводит к раннему появлению регуляторных Т-лимфоцитов с 4–6-й недели лечения.

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

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

этом связанные с лечением побочные эффекты носили обычный (локальный) характер и не зависели от дозы СЛИТ.

Таким образом, АСИТ — единственный метод этиопатогенетической терапии аллергических заболеваний, который воздействует непосредственно на причину и механизм болезни, вызывает развитие толерантности к аллергену и снижает выраженность симптомов аллергии.

7. Практические аспекты АСИТ

АСИТ должна выполняться только обученными специалистами (врачами аллергологами), имеющими опыт проведения этого лечения. Инъекционный метод АСИТ проводится в условиях аллергологического кабинета или стационара. Именно в специализированном аллергологическом подразделении предусмотрено наличие необходимых средств не только для проведения АСИТ, но и для купирования побочных реакций, если они возникают. При проведении сублингвальной АСИТ первый прием препарата осуществляется в присутствии лечащего врача, далее пациент по определенной схеме самостоятельно принимает аллерген с контрольными визитами к лечащему врачу.

Обязанностью врача широкого профиля является направление пациента с установленным диагнозом аллергического заболевания или с подозрением на такой диагноз к врачу аллергологу для решения, в частности, вопроса о проведении АСИТ.

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

Любой протокол проведения АСИТ включает два этапа:

- 1 этап – этап достижения максимальной терапевтической дозы;
- 2 этап – этап поддерживающей терапии (фаза основной терапии).

7.1. Виды аллергенов

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

В настоящее время не существует универсальной системы стандартизации. В России органом, осуществляющим стандартизацию, контроль качества и

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

В мире широко распространены 2 системы стандартизации аллергенов: - AU (Allergy Units – аллергенные единицы), разработанная Turkeltaub в лаборатории FDA в США, основанная на кожной реакции пациента *in vivo*, выраженная в суммарном диаметре эритемы в мм на внутрикожное титрование аллергеном; - BU (Biological Units – биологические единицы), разработанная и применяемая в Европе, позволяющая измерять дозу аллергена в биоэквивалентных единицах, которые рассчитываются по кожной реакции при *prick*-тестировании. 1000 BU/мл эквивалентны кожной реакции пациента на раствор гистамина в дозе 10 мг/мл.

Одним из примеров стандартизации аллергенов в биологических единицах является использование ИР (индекс реактивности). Новые технологии клонирования белковых молекул уже сейчас позволили получить многие важные аллергены (аллергены пыльцы растений, клеща домашней пыли, эпидермиса некоторых животных, насекомых, ядов перепончатокрылых и др.) в виде индивидуальных рекомбинантных белков, имеющих сравнимую аллергенную активность с соответствующими природными белковыми аллергенами. Такая новая технология облегчит стандартизацию аллергенных

препаратов, позволив количественно определять главные аллергены в производственных сериях лекарственных форм.

Основные лечебные формы аллергенов:

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

7.2. Лекарственные средства для АСИТ, зарегистрированные в Республике Беларусь

На сентябрь 2020 года в РБ зарегистрированы:

- Поллинекс - инъекции для подкожной АСИТ, производитель Allergy Therapeutics(UK) Limited / Великобритания:
 - Деревья: береза, ольха, орех лесной.
 - Травы +рожь: Рожь посевная, Лисохвост луговой, Гребневик обыкновенный, Ежа сборная, Райграс многолетний английский, Мятлик луговой, Душистый колосок обыкновенный, Овсяница луговая, Полевица тонкая, Тимофеевка луговая, Костер, Французский райграс высокий, Бухарник шерстистый.
- Антиполлин – таблетки для сублингвальной АСИТ, производитель ТОО «Бурли», Республика Казахстан:
 - Микст клещей: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*;
 - Микст деревьев: Береза повислая, Ольха клейкая, Граб обыкновенный, Лещина обыкновенная;
 - Микст полыней: полынь горькая, полынь однолетняя, полынь эстрагон, полынь обыкновенная;
 - Микст луговых трав: Ежа сборная, Овсяница луговая, Пырей ползучий, Тимофеевка луговая, Райграс пастбищный.

7.3. Аллергодиагностика и АСИТ

Адекватная иммунотерапия возможна только тогда, когда известны клинически значимые антигены. АСИТ - дорогостоящий метод лечения, и выявление «виновного» аллергена является парадигмой его специфичности.

Методы аллергодиагностики перед проведением АСИТ:

- *in vivo*:
 - Кожное тестирование: скарификационные тесты, prick-тесты, внутрикожные пробы;
 - Провокационные тесты: назальный, конъюнктивальный, ингаляционный, подъязычный.
- *in vitro*:
 - Определение уровня общего и аллерген-специфического IgE в сыворотке крови;
 - Иммуноферментный анализ;
 - Радиоизотопный анализ;
 - Хемилюминесцентный анализ;
 - Базофильные тесты.

Кожные пробы – информативный метод аллергологического обследования, с помощью которого выявляют сенсibilизацию к различным аллергенам, стандартизированным и разрешенным к применению в лечебно-диагностических целях (пыльцевые, пищевые, бытовые, эпидермальные, инсектные, грибковые аллергены). Кожные тесты имеют более выраженную чувствительность в отличие от других способов определения специфических IgE. Они позволяют немедленно получить результат. На один тест затрачивается меньше реагентов и времени, чем при определении специфических IgE *in vitro*.

Провокационные тесты основаны на оценке реакции шокового органа на аллерген и применяются, если данные анамнеза расходятся с результатами кожного тестирования. Проводят только в условиях стационара. В зависимости от вида аллергена и способа его введения в организм различают назальный,

конъюнктивальный, ингаляционный, сублингвальный, оральный тесты. Назальный тест проводят с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми аллергенами для диагностики аллергического ринита. Результаты этих проб коррелируют с результатами кожных проб и радиоаллергосорбентного теста (РАСТ).

Аллергодиагностика in vitro базируется на использовании методов определения специфических IgE в сыворотке крови. К этим методам исследования относятся радиоаллергосорбентный тест (ELISE), комбинированный аллергосорбентный тест (MAST), immuno CAP, ИФА и другие (таблица 2).

Таблица 2. Методы определения аллерген-специфических IgE в сыворотке крови.

Название метода	Особенности системы	Количественный или полуколичественный анализ
RAST (Radioallergosorbent Test)	Твердофазная радиоаллергосорбентная система	Количественный
Phadiator	Группа аллергенов связана с инкапсулярной целлюлозой. Сочетание ферментной и флюоресцентной метки	Полуколичественный
CAP FEIA (Capsulated Hydrophilic Carrier Polymer – fluorescent Enzyme Immunoassay)	Твердофазовый иммунофлюоресцентный метод	Количественный
Immuno-CAP (Universal Capsulated Hydrophilic Carrier Polymer)	Твердофазовый (аллерген инкапсулирован на целлюлозе) иммунофлюоресцентный метод	Количественный
Allergen	Иммуноферментный метод с жидкими биотинированными аллергенами	Количественный

MAST-CLA	Аллергосорбентный хемилюминесцентный метод	Количественный
FAST (Fluoroallergosorbent Test)	Аллерген связан с полистиролом. Двойная метка – ферментная и флюоресцентная.	Количественный

Результаты указанных методов аллергодиагностики *in vitro* коррелируют с результатами кожных проб, тяжестью аллергического процесса, с уровнем общего IgE в сыворотке крови. В практических целях определение специфических IgE-антител позволяет установить наличие сенсибилизации к аллергенам домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, пищевых продуктов, пыльцы растений, спор плесневых грибов, насекомых, животных, птиц, к латексу, пенициллину, аспирину, некоторым пищевым красителям. Положительные результаты тестов не равнозначны диагнозу аллергия, поскольку они свидетельствуют лишь о наличии в организме молекул с определенной иммунологической функцией.

В практику внедряются новые лабораторные методы выявления медиаторов, секретируемых активированными клетками. CAST (Cellular Antigen Stimulation Test) – тест антигенной стимуляции клеток *in vitro*. В основе метода лежит определение сульфидолейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄), секретируемых примированными ИЛ-3 базофилами под действием аллергенов *in vitro*. С его помощью можно определить наличие IgE-зависимой аллергии и псевдоаллергии, выявить причинно-значимые аллергены и наличие аутоанти-IgE-антител и антител к рецептору IgE.

Около 10 лет за рубежом используется в научных целях молекулярный метод диагностики аллергии. Вместо экстрактов аллергенов используются очищенные рекомбинантные молекулы аллергенов и их компоненты. В настоящее время доступно 130 аллергенных молекул для экстракорпорального тестирования.

Молекулярная диагностика позволяет повысить точность в диагностике аллергии по трем направлениям:

- 1) установление подлинных аллергенов и перекрестно реагирующих аллергенов у пациентов с поливалентной сенсибилизацией;
- 2) определение аллергена в зависимости от наличия в его структуре термостабильных молекул, что очень важно для пациентов с пищевой аллергией,
- 3) идентификация пациентов и подбор аллергенов для специфической иммунотерапии.

Молекулы аллергенов могут быть определены с использованием тест-систем *singleplex* (один анализ на каждый образец) или *multiplex* (несколько анализов на образец). Используя тест-систему *singleplex*, врач выбирает молекулы аллергенов, необходимые для постановки точного диагноза конкретному пациенту. *Multiplex* включает в себя предварительно подобранный на производстве расширенный набор молекул аллергенов. Существует коммерчески доступная система *multiplex* (ISAC), которая содержит более 100 молекул аллергенов из 50 источников аллергенов. Преимуществом данной системы является предоставление обширной и подробной информации о профиле сенсибилизации пациента.

Методы диагностики аллергических заболеваний с применением не экстрактов аллергенов из натурального сырья, а отдельных очищенных или полученных рекомбинантным путем АМ в англоязычной научной литературе принято называть термином, предложенным австрийским исследователем R. Valenta, «*component-resolved diagnostics*», что дословно означает «диагностика к компонентам» или компонентная алергодиагностика.

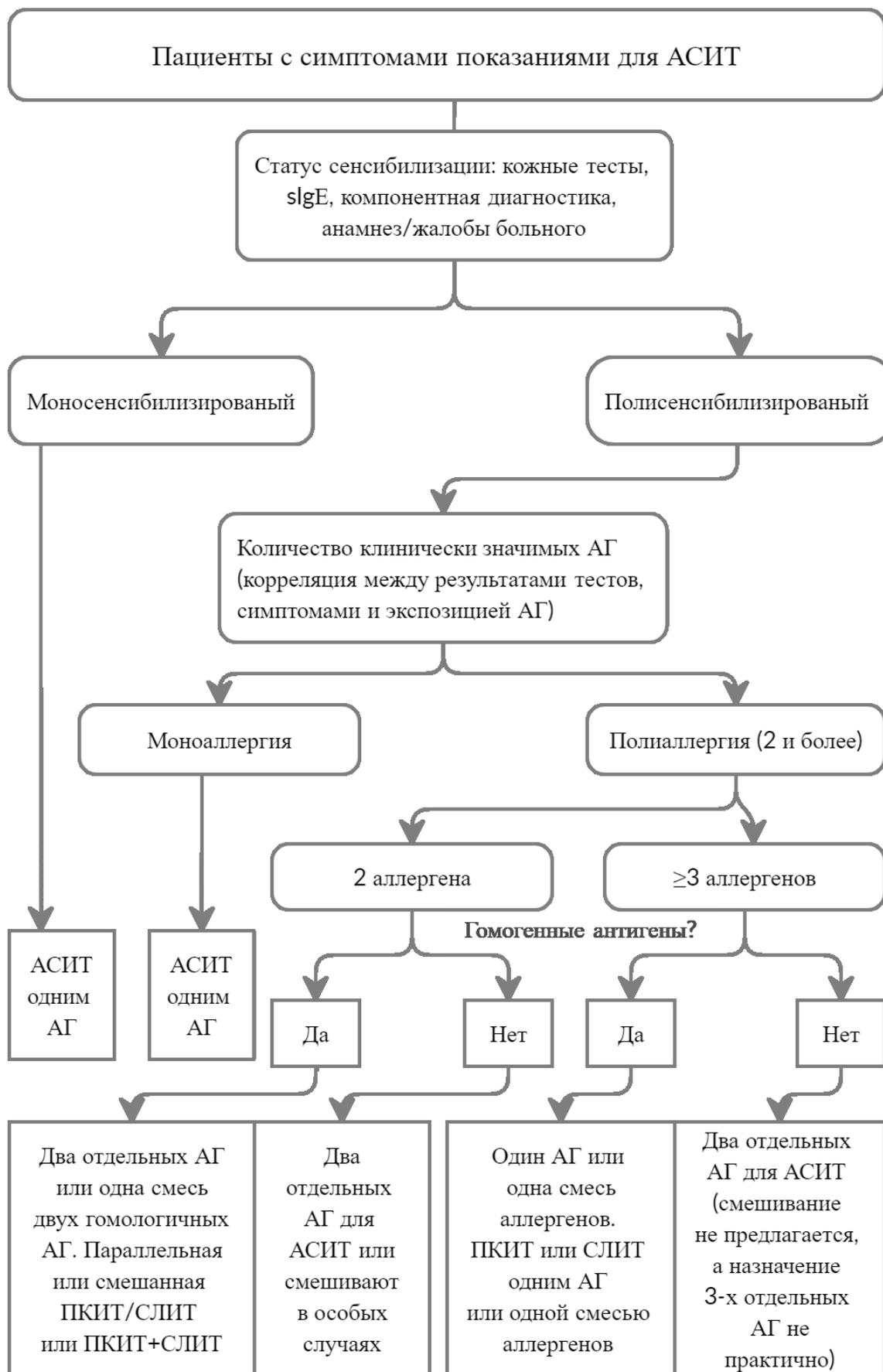
Клиническое применение алергокомпонентной диагностики основывается на ее способности выявлять:

1. Аллергены, к которым организм исследуемого только сенсibilизирован;
2. Видоспецифичные (первичные) аллергены;
3. Паналлергены (маркеры перекрестной активности);

Очень актуальна диагностика для пациентов с поливалентной сенсibilизацией по результатам кожных проб. В таких случаях компонентная молекулярная аллергодиагностика позволяет установить истинную сенсibilизацию, принять верный путь лечения.

Алгоритм назначения АСИТ при сенсibilизации к двум и более группам аллергенов включает прежде всего определение аллергена, вызывающего наиболее интенсивные симптомы. В случае его обнаружения больному проводят АСИТ одним аллергеном или смесью родственных аллергенов. При наличии двух клинически значимых аллергенов необходимо смешать гомологичные аллергены или предусмотреть два курса АСИТ одновременно. СЛИТ можно выполнять как параллельно, так и последовательно. Как правило, лечение одновременно более чем двумя группами аллергенов не проводят. В странах Европы АСИТ более чем двумя аллергенами выполняется крайне редко по сравнению с США и Россией. Множественные спектры сенсibilизации предполагают поиск главного аллергена, вызывающего ее. Для исключения перекрестных реакций вопрос о лечении тремя-четырьмя спектрами аллергенов следует решать на основании точных диагностических данных.

Схема 2. Алгоритм подбора АСИТ с полисенсibilизацией



8. Подкожная АСИТ

Классический парентеральный (подкожный) метод отечественными водно-солевыми экстрактами аллергенов.

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

Ускоренный парентеральный метод отечественными водно-солевыми экстрактами аллергенов.

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

АСИТ аллергоидами, полученными путем полимеризации аллергена формальдегидом. Определение начальной дозы осуществляется методом аллергометрического титрования. Ориентировочной начальной дозой является

0,1 мл в разведении 1:1000. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы первые инъекции делают ежедневно или через день, инъекции в разведении 1:100 и 1:10 – с интервалом в 3 дня. При хорошей переносимости препарата следует продолжить терапию неразведенным (цельным) алергоидом с интервалом между инъекциями в 7 дней до начала сезона цветения растений (этап поддерживающей терапии). Лечение заканчивают за 1-2 недели до начала пыления растений, к пыльце которых имеется повышенная чувствительность.

АСИТ аллергенами, адсорбированными на суспензии фосфата кальция или гидроокиси алюминия

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

Поддерживающая иммунотерапия проводится в течение 3-5 лет. Во время сезона пыления причиннозначимых растений не проводится этап наращивания дозы. Введение поддерживающих доз в сезон пыления причинно-значимых растений возможно, если пациент находится в клинической ремиссии; аллерген не вводится в период максимальных (пиковых) концентраций причинно-значимых аллергенов, поддерживающая доза аллергена уменьшена в два раза.

Наличие латентной сенсibilизации к другим видам аллергенов (пыльце злаковых или сорных трав) не имеет значения при продолжении лечения.

При развитии клинических проявлений ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы, связанных с началом сезона пыления причинно-значимых растений, АСИТ должна быть прекращена. Возобновление АСИТ в этом случае будет зависеть от временного промежутка, потребовавшегося для купирования обострения.

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

9. Сублингвальная АСИТ

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

антигистаминных и/или антилейкотриеновых препаратов достигнута клиническая ремиссия, возможно возобновление АСИТ. Решение вопроса о дозе решается в каждом случае индивидуально.

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

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

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

10. Вакцинация и АСИТ

Вопрос активной иммунизации в условиях длительной терапии АСИТ особенно актуален для пациентов детского возраста. Конечно, желательно провести плановую вакцинацию за 1 месяц до начала АСИТ или, при наличии такой возможности, после окончания терапии. Необходимость проведения вакцинации во время АСИТ определяет лечащий врач. При наличии показаний вакцинацию проводят на этапе поддерживающей (основной) терапии с соблюдением следующих условий:

- Вакцинация не проводится на 1-м этапе (набор дозы);
- На 2-м этапе (поддерживающей терапии) нельзя проводить инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день, вакцинация проводится не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена;
- Очередную инъекцию аллергена осуществляют не ранее чем через 3 недели после вакцинации (при отсутствии побочных реакций на введение вакцины). При неинъекционной (сублингвальной) АСИТ для осуществления активной иммунизации прием аллергенного препарата временно прерывают: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день введения вакцины и в течение 10–14 дней после профилактической прививки.

11. Список литературы

1. Федоров А.С., Литвинова Л.С., Бут-Гусаим В.И., Литвиненко С.Н. Аллерген-специфическая иммунотерапия: терапевтические вакцины для аллергических заболеваний. Медицинская иммунология. 2015;17(5):407-422.
2. Гущин И. С., Курбачева О. М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа. 2010. 228 с.
3. Павлова К.С., Курбачева О.М. Патогенетическая терапия аллергических заболеваний: возможности АСИТ в России. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2012;2. 7.
4. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Томилова А.Ю. и др. Аллерген специфическая иммунотерапия у детей. Стандартизация подходов к оценке эффективности. Педиатрическая фармакология. 2015; 12(2):173–179.
5. Вишнёва Е. А., Намазова-Баранова Л. С. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей: перспективы профилактики и лечения. Педиатрическая фармакология. 2015;
6. Выхристенко Л.Р. Внутрикожная аллерген-специфическая иммунотерапия при атопической бронхиальной астме. Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2014, №3:21-28.
7. Испаева Ж.Б., Зурдунова И.К., Шоканова Э.Т., Абдралиева А.Р. Инновации в аллергологии. Молекулярная аллергология //Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2017. № 2. С. 20-22.
8. Агафонова Е.В., Решетникова И.Д., Фассахов Р.С. Компонентная аллергодиагностика: возможности прогнозирования эффективности аллерген-специфической иммунотерапии // Клиническая медицина, 2016. №3(95) С. 7-12
9. Камзолова С.В. Молекулярная диагностика в аллергологии как предиктор развития аллергии и эффективности аллерген-специфической иммунотерапии // Медицинский оппонент.2018. № 1. С. 12-15.

10. Мокроносова М.А., Коровкина Е.С. Компонентная диагностика — новая эра в клинической аллергологии // Терапевтический архив. 2013. №10. С. 4-8.

**Подписано в печать 30.09.2020г.
Формат 60X84 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Таймс.
Ризография. Усл.-печ. л. 2,03.
Тираж 5 экз. Заказ № 13.**

**Отпечатано в ГУ “Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и экологии человека”
Свидетельство № 1/410 от 14.08.2014г.
246040, Гомель, ул.Ильича, 290.**