

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПОЛИСЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Е.П. Терехова¹, Д.В. Терехов², О.В. Себекина¹, Е.В. Передкова¹
¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
² Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России

Адрес для переписки:

Терехова Екатерина Петровна, e.p_terekhova57@mail.ru

Ключевые слова:

аллерген-специфическая иммунотерапия, полисенсibilизация, сезонная и круглогодичная аллергия, компонентная алергодиагностика

Резюме

В настоящее время аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) признана наиболее эффективным способом лечения аллергических заболеваний. В статье представлен современный взгляд на проблему полисенсibilизации у детей и взрослых, даны рекомендации по обследованию таких пациентов с использованием методов компонентной алергодиагностики. Рассматриваются разные подходы к назначению АСИТ. Представлен клинический случай пациента с сезонными проявлениями бронхиальной астмы, аллергическим риноконъюнктивитом и перекрестной пищевой аллергией с выявленной полисенсibilизацией, получавшего сублингвальную иммунотерапию аллергеном пяти злаковых трав.

Для цитирования:

Терехова Е.П., Терехов Д.В., Себекина О.В., Передкова Е.В. Особенности проведения аллерген-специфической иммунотерапии у полисенсibilизированных пациентов. Практическая алергология. 2023; (1): 16–25. DOI 10.46393/27129667_2023_1_16

FEATURES OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN POLYSENSITIZED PATIENTS

E.P. Terekhova¹, D.V. Terekhov², O.V. Sebekina¹, E.V. Peredkova¹
¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
² Research Institute of Pulmonology, FMBA of Russia

For correspondence:

Ekaterina P. Terekhova, e.p_terekhova57@mail.ru

Key words:

allergen-specific immunotherapy, polysensitization, seasonal and year-round allergies, component allergy diagnostics

Summary

Currently, allergen-specific immunotherapy (ASIT) is recognized as the most effective way to treat allergic diseases. The article presents a modern view on the problem of polysensitization in children and adults, given recommendations for the examination of such patients using the methods of component allergy diagnostics. Various approaches to the appointment of ASIT are considered. A clinical case of a patient with polysensibilization, seasonal manifestations of bronchial asthma, allergic rhinoconjunctivitis and cross-food allergy treated with sublingual immunotherapy with an allergen of five cereal grasses is presented.

For citation:

Terekhova E.P., Terekhov D.V., Sebekina O.V., Peredkova E.V. Features of allergen-specific immunotherapy in polysensitized patients. Practical Allergology. 2023; (1): 16–25. DOI 10.46393/27129667_2023_1_16



Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), аллергические болезни занимают четвертое место в мире среди основных хронических заболеваний [1]. Последнее время заболеваемость респираторной аллергией удваивалась каждые десять лет. Аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) являются одними из самых распространенных аллергических заболеваний. По официальным данным, в мире АР страдают более 500 млн человек. В разных регионах России распространенность АР варьирует от 12,7 до 24% [2]. Диагноз БА имеют 348 млн пациентов в мире. По данным недавно проведенного эпидемиологического исследования, в России распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10% [3].

Аллерген-специфическая иммунотерапия

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – метод лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, к которому у пациента выявлена повышенная чувствительность. Цель лечения – снижение чувствительности к данному аллергену, что проявляется в уменьшении или полном отсутствии клинических симптомов при его естественной экспозиции [4].

АСИТ является единственным болезнью-модифицирующим методом лечения аллергии, поскольку [5]:

- приводит к регрессу клинических проявлений;
- снижает вероятность возникновения и продолжительность обострения аллергических заболеваний;
- уменьшает потребность в лекарственных средствах;
- препятствует переходу аллергических заболеваний из легких в более тяжелые формы;
- снижает риски трансформации АР в БА;
- предупреждает расширение спектра сенсibilизации.

С момента первого использования экстракта пыльцы в терапевтических целях прошло более 100 лет. Сегодня АСИТ – научно обоснованный метод, обладающий доказательной базой в отношении эффективности и безопасности. АСИТ продемонстрировала способность не только уменьшать симптомы, снижать потребность в лекарствах, что связано с развитием иммунологической толерантности, но и в конечном итоге предотвращать прогрессирование болезни.

В настоящее время в клинической практике существуют два наиболее широко используемых способа проведения АСИТ – подкожный (ПКИТ) и сублингвальный (СЛИТ). Подкожный метод АСИТ у пациентов, сенсibilизированных к аэроаллергенам, является классическим. Согласно Кохрейновскому обзору, опубликованному M.J. Abramson и соавт. в 2010 г., ПКИТ при астме

снижает аллерген-специфическую, а также неспецифическую бронхиальную гиперреактивность. У пациентов, получающих АСИТ подкожно, уменьшаются интенсивность симптомов и потребность в симптоматической терапии БА. Сублингвальный метод введения аллергенов также продемонстрировал эффективность и высокую безопасность. При соблюдении протокола СЛИТ практически отсутствует риск системных реакций [6, 7].

Особенности больных с полисенсibilизацией

Проблема полисенсibilизации актуальна как у детей, так и у взрослых. С возрастом происходит расширение спектра сенсibilизации, поэтому для предотвращения прогрессирования атопического заболевания и улучшения качества жизни пациентов с аллергопатологией необходимы ранняя диагностика, проведение комплексного обследования, профилактики и лечения, включая АСИТ.

Согласно определению Всемирной организации по изучению аллергии (World Allergy Organisation (WAO)), полисенсibilизацией принято считать сенсibilизацию к двум и более аллергенам, подтвержденную при определении специфических иммуноглобулинов (sIgE) или положительными кожными пробами [8].

Полисенсibilизированный пациент не обязательно имеет полиаллергию, тогда как пациент с полиаллергией обязательно оказывается полисенсibilизированным. Понятие полисенсibilизации включает в себя перекрестную реактивность, когда один и тот же sIgE связывается с различными аллергенами, имеющими сходную структуру, в то время как ко-сенсibilизация – одновременное присутствие различных sIgE, реагирующих с аллергенами, не имеющими сходной структуры [8].

Большинство пациентов (60–80%) с респираторными аллергическими заболеваниями имеют полисенсibilизацию [9].

В России доля полисенсibilизированных пациентов в разных географических регионах колеблется от 29,6 до 72% [10].

Расширение спектра сенсibilизации прослеживается при анализе пациентов разных возрастных групп: во Франции среди детей младше 11 лет доля полисенсibilизированных составляет 54%, среди подростков – 61,7%, среди взрослых – 64,8% [11].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Швеции, показало, что полисенсibilизация является фактором риска последующего развития аллергических заболеваний в целом и аллергической астмы в частности [12].

Полисенсibilизация также влияет на клиническое проявление болезни. Чем больше число сенсibilизаций, тем, как правило, тяжелее протекает аллергическое заболевание [13, 14]. Однако клиническое значение имеет чувствительность не ко всем аллергенам.



Рекомендации GA2LEN/EAACI указывают, что число аллергенов, к которым сенсibilизирован пациент, менее важно, чем клинические проявления заболевания, вызванные сенсibilизацией к тому или иному аллергену. При расширении спектра сенсibilизации у детей риск развития аллергических заболеваний возрастает и становится максимальным при сенсibilизации к пяти-шести аллергенам в случае АР и к семи аллергенам – в случае БА [15].

В когортном исследовании D. Rosa и соавт. (German Multicenter Allergy Study, n = 722) изучали особенности эволюции IgE-ответа и их клиническую значимость для 12 молекул *Dermatophagoides pteronyssinus* от рождения до 20-летнего возраста. Было отмечено, что наличие отягощенного по атопии наследственного анамнеза и ранняя экспозиция с аллергенами *D. pteronyssinus* способствуют полисенсibilизации к нескольким молекулам *D. pteronyssinus*, что, в свою очередь, предсказывает развитие АР и БА. Эти результаты могут помочь в построении стратегии профилактики прогрессирования респираторных аллергических заболеваний [16].

Аналогичные данные были получены в исследовании A. Custovic и соавт., которые показали, что высокий риск развития сопутствующей БА, ринита и экземы связан с сенсibilизацией к клещу домашней пыли и этот риск выше у тех детей, которые имеют полисенсibilизацию к разным группам аллергенов клеща домашней пыли [17].

Представляет интерес исследование, в котором изучались предполагаемые ассоциации между развитием аллергических заболеваний и воздействием факторов окружающей среды на ферме. Среди последних особенно значим контакт с сельскохозяйственными животными в период внутриутробного развития и в раннем детском возрасте, который положительно влияет на предотвращение развития сенсibilизации или полисенсibilизации в дальнейшем, в детстве и взрослом возрасте [18]. Цель данного исследования заключалась в выяснении, связано ли воздействие фермерской среды в раннем детстве, особенно контакт с животными, с сенсibilизацией к специфическим аллергенам и полисенсibilизацией в возрасте 31 года. В исследовании участвовали 5509 человек, родившихся на севере Финляндии, которым в возрасте 31 года проводились кожные прик-тесты с аллергенами березы, тимофеевки, кошки и клеща домашней пыли. Пренатальное воздействие сельскохозяйственной среды было задокументировано при рождении, тогда как информация о контактах с домашними животными в детстве была собрана только ретроспективно в возрасте 31 года. Оказалось, что жизнь на ферме, где содержатся животные, и потребление сырого коровьего молока в раннем детстве связаны с более низкой распространенностью астмы и других аллергических заболеваний у детей по сравнению с городской средой. Фермерская среда в сравнении с городской обычно характеризуется

более обильной и разнообразной микробной популяцией [19]. Воздействие микробов может стимулировать иммунную систему, снижая риск аллергической сенсibilизации, и предотвращать клинические проявления аллергических заболеваний [19]. Таким образом, исследования показали, что рождение в семье, имеющей сельскохозяйственных животных, было связано с более низким риском развития сенсibilизации к пыльце березы, тимофеевки, аллергену кошки и формирования полисенсibilизации к 31 году. Оказалось, что сенсibilизация к пыльце березы, тимофеевки, аллергену кошки и развитие полисенсibilизации обратно пропорциональны и дозозависимо связаны с количеством видов животных, с которыми человек сталкивался в детстве. Связи с сенсibilизацией к клещам домашней пыли не обнаружено [18, 19].

Обследование полисенсibilизированных пациентов

Задача аллерголога заключается в установлении причинно-значимого аллергена, определяющего клиническую симптоматику у конкретного пациента. Правильно выполненные кожные пробы высокоспецифичны и высокочувствительны при диагностике сенсibilизации к аэроаллергенам. Вместе с тем положительные результаты кожных проб не всегда коррелируют с наличием и выраженностью клинических симптомов заболевания. Не стоит забывать и о том, что к одним аллергенам сенсibilизация выявляется лучше при проведении кожных проб, к другим – при определении sIgE [20].

При полисенсibilизации для выявления причинно-значимого, или истинного, аллергена часто бывает недостаточно традиционных методов обследования. В этом случае врач аллерголог-иммунолог прибегает к компонентной алергодиагностике. Как правило, в большинстве случаев для верификации диагноза и выявления спектра сенсibilизации (кожные пробы и/или определение sIgE) достаточно подробного анамнеза, анализа клинических проявлений, появления клинических симптомов в период палинации растений, к которым сенсibilизирован пациент. Диагностика усложняется, когда пациент демонстрирует полисенсibilизацию в кожных тестах [21].

Знание молекулярных механизмов аллергии позволяет установить последовательность развития клинических симптомов атопических заболеваний. Наличие атопии определяет формирование такого феномена, как аллергический марш. При этом вначале появляются IgE-антитела к одному аллергенному компоненту. Далее может развиваться олигосенсibilизация к двум-трем компонентам. Впоследствии она становится множественной. Чем больше сенсibilизаций, тем к большему числу компонентов аллергена вырабатываются IgE-антитела. Увеличивается риск возникновения клинических проявлений. Полисенсibilизация усугубляет течение



ние заболевания, способствует возникновению тяжелых аллергических симптомов и вовлечению в процесс новых органов-мишеней [22].

В случае выявления полисенсibilизации в кожных тестах полисенсibilизированный пациент может иметь моноаллергию, то есть клинические проявления на один вид аллергена. В этом случае на помощь приходит компонентная алергодиагностика, которая заключается в определении *in vitro* главных (мажорных) и второстепенных (минорных) алергокомпонентов, а также паналлергенов.

Мажорными компонентами считаются алергенные молекулы, которые содержатся в данном алергенном источнике в большом количестве и к которым выявляются специфические IgE-антитела более чем у половины сенсibilизированных пациентов в популяции. Они, как правило, устойчивы к нагреванию, более иммуногенны, крупные по размеру.

Минорными считаются алергенные компоненты с распространенностью менее 10% в составе алергенного источника, более мелкие по размеру, менее иммуногенные, присутствующие во многих алергенах, иногда не близкородственных источников, что обуславливает перекрестную алергию.

При полисенсibilизации, подтвержденной результатами кожных проб и/или определением sIgE, зачастую целесообразно рассмотреть возможность проведения компонентной молекулярной алергодиагностики для выявления истинной сенсibilизации, выделения причинно-значимого алергена с целью решить вопрос о проведении АСИТ. Молекулярная алергодиагностика позволяет врачу определить истинный спектр сенсibilизации перед назначением АСИТ.

Компонентная алергодиагностика проводится [23]:

- 1) в процессе диагностического поиска, особенно при положительных результатах кожных проб с двумя и более алергенами, принадлежащими к одной группе, например к пыльцевым;
- 2) при наличии противоречивых или размытых симптомов и нечеткого анамнеза заболевания;
- 3) для определения причинно-значимого алергена перед АСИТ;
- 4) пациентам с поливалентной сенсibilизацией для определения основной и перекрестной реактивности и решения вопроса о целесообразности назначения АСИТ;
- 5) в случае отсутствия положительного ответа на проводимую АСИТ. Проведение компонентной алергодиагностики поможет выявить истинный алерген и, возможно, внести изменения в проведение АСИТ.

Выбор алергена, метода и протокола для АСИТ

Для получения максимального эффекта АСИТ важно правильно выбрать алерген, метод и протокол лечения.

У полисенсibilизированных пациентов, как правило, выявляются множественные положительные результаты при использовании экстрактов алергенов (кожные тесты и/или *in vitro* специфический IgE), что связано с наличием перекрестно-реактивных алергенов в диагностических экстрактах [24]. Некоторые белки (профилины, полкальцины, неспецифические белки – переносчики липидов (nsLTP), протеины патогенез-ассоциированной группы (PR10), тропомиозины) присутствуют в разных видах растений. Например, при проведении кожных прик-тестов пациенту с первичной сенсibilизацией к травам может быть получен положительный результат в тесте с экстрактом алергена березы. Такая перекрестная реактивность возникает из-за того, что используемый в тесте экстракт березы содержит профилин (например, *Betula verrucosa* (Bet v 2)), который во многом похож на профилины трав (например, *Phleum pratense* (Phl p 12)). Несомненно, использование рекомбинантных или очищенных алергенов у полисенсibilизированных пациентов поможет разграничить первичную сенсibilизацию и перекрестную реактивность. В таких ситуациях точно определить причинно-значимый алерген клиницисту может помочь молекулярная алергодиагностика [24].

Выбор метода АСИТ необходимо обсудить с пациентом, объяснив ему суть лечения и представив доводы за и против (табл. 1).

! Любая АСИТ должна проводиться только специально обученным медицинским персоналом.

Выбирая метод АСИТ, важно учитывать индивидуальную характеристику пациента.

Таблица 1. Основные характеристики сублингвальной и подкожной иммунотерапии

Критерии	СЛИТ	ПКИТ
Эффективность	Одинаково высокая	
Безопасность	Наиболее безопасна	Есть риск развития системной реакции
Набор дозы	Короткий период набора дозы	3–4 месяца (классическая схема, несколько дней ускоренная схема)
Протокол	Предсезонно-сезонный курс для пыльцевых алергенов* Круглогодичный курс для клеща домашней пыли и препарата Гразакс**	Предсезонный курс для пыльцевых алергенов. Круглогодичный курс для бытовых алергенов
Наличие алергологического кабинета	Препарат применяется в домашних условиях	Инъекция проводится только в алергологическом кабинете
Удобство использования	Экономия времени врача и пациента	Значительные временные затраты для врача и пациента

* Для пыльцевых алергенов производства Stallergenes Greer (Франция).

** Препарат АЛК-Абелло (Дания).



- Сублингвальная АСИТ рекомендуется:
- 1) дисциплинированным и самостоятельно выполняющим предписания врача пациентам;
 - 2) пациентам, имевшим ранее выраженные реакции на подкожную АСИТ;
 - 3) детям из-за боязни уколов;
 - 4) пациентам, не имеющим возможности регулярно посещать аллергологический кабинет для инъекций.
- Подкожная АСИТ рекомендуется:
- 1) пациентам, которым необходим регулярный контакт с врачом;
 - 2) пациентам, не желающим ежедневно принимать аллерген;
 - 3) пациентам, имеющим противопоказания для СЛИТ (заболевания и дефекты слизистой оболочки полости рта).

❗ АСИТ не будет эффективна, если для лечения выбран клинически незначимый аллерген.

Наиболее значимый аллерген не должен выбираться по результатам наибольшей реактивности кожных тестов или по самому высокому уровню специфического IgE.

Выбор наиболее значимого аллергена должен основываться на следующих характеристиках:

- наибольшая продолжительность симптомов в году;
- самые тяжелые симптомы;
- основное влияние на качество жизни;
- аллерген труднее всего избежать.

Не следует лечить аллергенами, сенсibilизация к которым является латентной (положительные результаты кожных тестов или выявление специфических IgE-антител в отсутствие клинических проявлений заболевания) [25].

Проведение АСИТ полисенсibilизированным пациентам

На сегодняшний день не существует единого подхода к лечению больных с полисенсibilизацией. Тем не менее во многих руководствах мировых научных сообществ указано, что в случае полисенсibilизации необходимо прежде всего выявить клинически значимый аллерген. Подходы к назначению АСИТ в группе полисенсibilизированных пациентов в разных странах и сообществах различны. В США предпочтение традиционно отдают лечению смесями аллергенов, в Европе – отдельными аллергенами [15, 26].

Успешное применение АСИТ гомологичными аллергенами основано на сопоставимых физико-химических и биологических свойствах исходного материала, перекрестной реактивности и структурной гомологии аллергенов. При проведении АСИТ должны использоваться только стандартизированные аллергены.

Европейское медицинское агентство выделяет несколько гомологичных групп аллергенов: береза, олива, кипарисовые, злаковые и сорные травы. В отдельную группу входят клещи домашней пыли с учетом источника аллергена. При выявлении пыльцевых аллергенов из разных гомологичных групп лечение лучше проводить двумя аллергенами, в некоторых случаях – смесью аллергенов. Если речь идет не о пыльцевых аллергенах, используют два аллергена.

Согласно рекомендациям ЕМА, не следует смешивать неродственные аллергены и однозначно нельзя смешивать друг с другом сезонные и круглогодичные аллергены, а также аллергены, обладающие протеолитической активностью, такие как экстракты клещей домашней пыли, плесеней и насекомых, без достаточных на то оснований [26].

Эксперты рекомендуют начинать АСИТ с аллергена, вызывающего наиболее тяжелые симптомы. В случае, если два аллергена имеют одинаковую клиническую значимость, начинают с одного аллергена и при хорошей переносимости первого аллергена через несколько месяцев проводят параллельно АСИТ вторым клинически значимым аллергеном. Очень важно регулярно оценивать эффективность, переносимость и приверженность пациента к терапии [14].

В настоящее время получены убедительные доказательства того, что АСИТ одинаково эффективна у моносенсibilизированных и полисенсibilизированных пациентов, если выбран соответствующий аллерген [14].

Проведение АСИТ параллельно двумя аллергенами:

- при СЛИТ возможны варианты:
 - прием двух аллергенов в утренние часы с интервалом 30 минут;
 - прием одного аллергена утром, а второго аллергена – днем или вечером;
- при ПКИТ, в соответствии с рекомендациями, введение первого и второго аллергена должно проводиться с интервалом 30 минут. Однако наиболее распространенная практика опытных врачей – одновременные инъекции в разные руки. Обязательным условием является наблюдение за пациентом в течение 40 минут после инъекции.

❗ Для достижения клинического эффекта необходимо соблюдение протокола АСИТ.

Предсезонно-сезонный протокол СЛИТ

- ▶ Длительность лечения примерно шесть месяцев.
- ▶ Начало лечения за четыре месяца до сезона пыления «виновных» аллергенов.
- ▶ Лечение прекращается по окончании сезона цветения.
- ▶ Рекомендуется продолжать лечение не менее трех последовательных сезонов.



Круглогодичный протокол СЛИТ

- ▶ АСИТ продолжается как минимум три последовательных года.
- ▶ При круглогодичном лечении аллергенами клеща домашней пыли и пыльцы тимopheевки луговой (Гразакс) анализируются переносимость, правильность приема препарата, соблюдение схемы лечения, а эффективность оценивается с 6–12 месяцев лечения [27].

Сезонный протокол ПКИТ

- ▶ Начало лечения за четыре месяца до сезона пыления «виновных» аллергенов.
- ▶ Лечение завершают не позднее чем за одну-две недели до начала цветения причинно-значимых аллергенов.
- ▶ Оценка эффективности терапии в случае пыльцевой аллергии проводится в сезон палинации.
- ▶ Рекомендуется продолжать лечение не менее трех последовательных сезонов.

Круглогодичный протокол ПКИТ

- ▶ АСИТ продолжается как минимум три последовательных года.
- ▶ При круглогодичном лечении аллергенами домашней пыли, клеща домашней пыли анализируются переносимость, правильность приема препарата, соблюдение схемы лечения, а эффективность оценивается с 6–12 месяцев лечения [27].

Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют, что АСИТ смесями аллергенов у полисенсibilизированных больных так же эффективна, как и АСИТ моноаллергенами. Кроме того, ПКИТ в сочетании со СЛИТ у больных аллергическими заболеваниями демонстрирует высокий клинический эффект.

Побочные реакции во время проведения АСИТ

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

Местные реакции, возникающие в месте введения аллергена при ПКИТ, могут проявляться гиперемией, зудом, отеком тканей. Как правило, они проходят самостоятельно в течение суток, однако в некоторых случаях могут сохраняться до трех суток.

При выраженных, длительно сохраняющихся местных реакциях лечащий врач должен изменить схему введения аллергена, увеличив интервалы между инъекциями [5]. Иногда требуется временное снижение разовой дозы вводимого аллергена.

Местные реакции при сублингвальном методе АСИТ часто развиваются в начале лечения, как правило, проходят самостоятельно в течение 15 минут после приема аллергена и выражаются в появлении



Рис. 1. Местные реакции при проведении СЛИТ

зуда, жжения в полости рта, отеке слизистой ротовой полости, языка. В течение нескольких дней при продолжающемся приеме аллергенов интенсивность местных реакций уменьшается, а часто реакции исчезают полностью (рис. 1).

С целью уменьшения выраженности местных реакций как при ПКИТ, так и при СЛИТ назначают антигистаминные препараты, применение которых не влияет на эффективность АСИТ. Системные реакции, возникающие вне области введения аллергена, как правило, развиваются в течение нескольких минут, в редких случаях – спустя 30 минут после инъекции или приема аллергена. По степени тяжести системные реакции разделяют на те, которые не угрожают жизни пациента (легкие и средней тяжести), и угрожающие жизни (тяжелые).

Легкие системные реакции могут выражаться в заложенности носа, чихании, зуде в носу, зуде век, покраснении глаз, слезотечении, першении в горле, сухом кашле.

Реакции средней тяжести могут проявляться затруднением дыхания, появлением кожного зуда и высыпаний по всему телу. К системным реакциям могут быть отнесены головная боль, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боли в суставах, ощущение дискомфорта, появление которых связано с инъекциями аллергенов.

Частота развития легких и средней тяжести реакций – не более 10% при проведении АСИТ ускоренным методом и существенно ниже при проведении АСИТ классическим методом [5].

К тяжелым реакциям относят выраженный бронхоспазм, генерализованную крапивницу, отек гортани, анафилактический шок. Такие реакции чаще возникают при лечении больных аллергеном из яда пчел и ос. При лечении бытовыми или пыльцевыми аллергенами частота развития таких реакций крайне низка (менее 0,001%).

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

Угрожающие жизни реакции требуют проведения интенсивной терапии и стационарного наблюдения не менее суток.



❗ При возникновении системных реакций следует обязательно пересмотреть программу АСИТ для конкретного пациента.

Частота развития системных побочных реакций может зависеть от степени сенсибилизации пациента, тяжести аллергического заболевания, потери контроля над ним. Вероятность развития системных побочных реакций при приеме начальных доз аллергена крайне низка и повышается с увеличением дозы вводимого аллергена.

Важно знать, что наличие и выраженность местных реакций не служат предвестником развития системных реакций. Известно, что некоторые пациенты, у которых возникли системные реакции во время проведения АСИТ, вообще не отмечали местных реакций.

Появление выраженных и длительно сохраняющихся местных реакций также служит поводом для пересмотра индивидуального графика проведения АСИТ.

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

Как известно, на интенсивность клинических проявлений влияет концентрация экзоаллергенов в воздухе. Это касается и бытовых, и пыльцевых, и эпидермальных аллергенов. Существует понятие «пыльцевой шторм», описывающее ситуацию, когда концентрация пыльцы в воздухе превышает среднее значение в несколько раз. Такая высокая концентрация аллергена может быть разной по продолжительности (от одного до нескольких дней). Именно в эти периоды у пациентов с латентной сенсибилизацией может манифестировать клиническая симптоматика. У части больных АР течение болезни становится более тяжелым и для достижения контроля требуется больший объем фармакотерапии, а у некоторых к симптомам АР присоединяются признаки бронхиальной обструкции, что, безусловно, осложняет течение болезни.

Даже пациенты, получающие второй и третий курс АСИТ, могут почувствовать появление незначительных симптомов респираторной аллергии в периоды очень высоких концентраций респираторных аллергенов и при так называемом пыльцевом шторме. Это, безусловно, не говорит о неэффективности проводимой терапии. Скорее иммунотерапия обуславливает более мягкое течение аллергического заболевания во время подобного пика пыления в сравнении с пациентами, не получающими АСИТ, и может служить показанием для продления курса АСИТ или повышения поддерживающей дозы аллергена (в случае использования низких поддерживающих доз).

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что АСИТ у полисенсибилизированных больных так же безопасна, как и при моносенсибилизации [28].

Клинический случай

Пациент М., 44 года, обратился к аллергологу-иммунологу в ноябре 2018 г. с жалобами на сезонные (апрель – август) приступы затрудненного дыхания, сухой кашель, заложенность носа, ринорею, зуд в носу, чихание, зуд век, слезотечение, зудящие высыпания и отеки в области лица, шеи при употреблении в пищу черешни, вишни, кукурузы.

Со слов пациента, июнь – июль являются наиболее неблагоприятным периодом выраженности симптомов с максимальным ухудшением качества жизни.

Из анамнеза: с 22 лет страдает сезонным (июнь – июль) АР, конъюнктивитом. Позже стал отмечать появление крапивницы при приеме в пищу черешни. С 2010 г. – усугубление симптомов: помимо риноконъюнктивита, который беспокоит с апреля до конца августа, появились приступы затрудненного дыхания, приступообразный кашель, которые купировались ингаляциями сальбутамола. Кроме того, расширился спектр перекрестной пищевой аллергии к косточковым (вишня, яблоки) и наряду с крапивницей стали появляться ангиоотеки в области лица и шеи.

При обследовании (кожное тестирование) в 2012 г. была выявлена сенсибилизация к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав. От рекомендованной врачом АСИТ пациент отказался. В период выраженных симптомов проводилась базисная терапия топическими назальными стероидами (мометазона фуроат) 200 мкг/сут и антигистаминными препаратами (фармакотерапия в соответствии с действующими рекомендациями) [29], при приступах удушья использовал сальбутамол. Терапия была эффективной.

На протяжении последних (перед началом лечения) шести лет состояние пациента ухудшилось, что проявилось в нарастании симптомов аллергического риноконъюнктивита, БА, перекрестной пищевой аллергии к косточковым (черешне, вишне, яблокам), кукурузе с клиническими проявлениями крапивницы, бронхоспазма, ангиоотека в области лица и шеи, которые требовали стационарного лечения в отделении неотложной терапии.

Наличие данных симптомов было расценено как результат сенсибилизации к нескольким аллергенным компонентам пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав.

Аллергологический анамнез. Наследственность отягощена. Дед по отцовской линии страдал БА. Перекрестная пищевая аллергия: при приеме в пищу черешни, вишни, яблок, кукурузы возникали крапивница, ангиоотек в области лица и шеи, бронхоспазм. Лекарственную, инсектную, бытовую, эпидермальную аллергию отрицает.

Пациент не курит. Сопутствующие заболевания отсутствуют.

При осмотре: кожа и видимые слизистые оболочки чистые, бледно-розовые. Отеков нет. Носовое



дыхание свободное с обеих сторон. Над легкими перкуторно-легочный звук, дыхание везикулярное. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны ясные. Пульс – 76 в минуту. Тоны ясные, ритмичные, артериальное давление – 125/84 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный.

Лабораторная и инструментальная диагностика. В клиническом анализе крови – эозинофилия 7%, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки – без патологических изменений. Электрокардиограмма в норме. Спирометрия: нарушений бронхиальной проходимости не выявлено, объем форсированного выдоха за первую секунду – 97%. Сатурация кислорода – 99%.

Проведено кожное тестирование с аллергенами. Скарификационные кожные пробы выполнены с использованием аллергенов (производитель АО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия). Тестирование и учет реакции проведены согласно инструкции к аллергенам. Результаты скарификационных кожных тестов показали сенсибилизацию к смеси пыльцы деревьев 6 × 7 мм (++), пыльцы злаковых трав 5 × 7 мм (++), пыльцы сорных трав 5 × 7 мм (++) (рис. 2).

В качестве дополнительного метода проведено исследование сыворотки крови на наличие аsIgE-антител методом ImmunoCAP (Phadia AB). Результаты подтвердили сенсибилизацию к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав (табл. 2, 3).

Диагноз: «Бронхиальная астма, аллергическая форма, ремиссия. Аллергический ринит, персистирующее течение, ремиссия; аллергический конъюнктивит, ремиссия. Аллергия к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав. Перекрестная пищевая аллергия к косточковым, кукурузе с клиническими проявлениями крапивницы, бронхоспазма, ангиоотека в области лица и шеи».



Рис. 2. Результаты скарификационных кожных тестов пациента М.

Таблица 2. Результаты дополнительного обследования с определением специфических IgE к аллергенам пыльцы злаковых трав

Параметр	Результат, кЕА/л	Референсные значения, кЕА/л
gх1, пыльца злаковых трав: ежа сборная (g3, <i>Dactylic glomerata</i>), овсяница луговая (g4, <i>Festuca elatior</i>), плевел многолетний (g5, <i>Lolium perenne</i>), тимофеевка луговая (g6, <i>Phleum pratense</i>), мятлик луговой (g8, <i>Poa pratensis</i>)	19,30 Δ	< 0,35
gх3, пыльца злаковых трав: колосок душистый (g1, <i>Anthoxanthum odoratum</i>), плевел (g5, <i>Lolium perenne</i>), тимофеевка луговая (g6, <i>Phleum pratense</i>), рожь посевная (g12, <i>Secale cereale</i>), бухарник шерстистый (g13, <i>Holcus lanatus</i>)	20,30 Δ	< 0,35
gх4, пыльца злаковых трав: колосок душистый (g1, <i>Anthoxanthum odoratum</i>), плевел (g5, <i>Lolium perenne</i>), тростник (g7, <i>Phragmites communis</i>), рожь посевная (g12, <i>Secale cereale</i>), бухарник шерстистый (g13, <i>Holcus lanatus</i>)	16,60 Δ	< 0,35
gх6, пыльца злаковых трав: свинойрой (g2, <i>Cynodon dactylon</i>), плевел (g5, <i>Lolium perenne</i>), копро (g10, <i>Sorghum halepense</i>), костер (g11, <i>Bromopsis inermis</i>), бухарник (g13, <i>Holcus lanatus</i>), гречка заметная (g17, <i>Paspalum notatum</i>)	14,90 Δ	< 0,35

Примечание. Интерпретация результата специфического IgE: < 0,10 – отрицательный результат; 0,10–0,34 – класс 0, очень низкая концентрация антител, не исключено формирование субклинической сенсибилизации к аллергену; 0,35–0,63 – класс 1, низкая концентрация антител; 0,70–3,49 – класс 2, средняя концентрация антител.

Таблица 3. Результаты дополнительного обследования с определением специфических IgE к аллергенам пыльцы деревьев и сорных трав

Параметр	Результат, кЕА/л	Референсные значения, кЕА/л
wх5, пыльца сорных трав: амброзия (w1, <i>Ambrosia elatior</i>), полынь обыкновенная (w6, <i>Artemisia vulgaris</i>), нивяник (w7, <i>Chrysanthemum leucanthemum</i>), одуванчик (w8, <i>Taraxacum vulgare</i>), золотарник (w12, <i>Solidago virgaurea</i>)	11,60 Δ	< 0,35
tx5, пыльца деревьев: ольха серая (t2, <i>Alnus incana</i>), лещина обыкновенная (t4, <i>Corylus avellana</i>), вяз американский (t8, <i>Ulmus americana</i>), ива козья (t12, <i>Salix caprea</i>), тополь дельтовидный (t14, <i>Populus deltoides</i>)	23,20 Δ	< 0,35
tx6, пыльца деревьев: клен ясенелистный (t1, <i>Acer negundo</i>), береза бородавчатая (t3, <i>Betula verrucosa</i>), бук крупнолистный (t5, <i>Fagus grandifolia</i>), дуб белый (t7, <i>Quercus alba</i>), орех грецкий (t10, <i>Juglans californica</i>)	16,30 Δ	< 0,35

Пациент полисенсибилизирован. Согласен проводить АСИТ. Для выбора аллергена для АСИТ показана дифференциация истинной сенсибилизации и перекрестной реактивности. С этой целью рекомендовано проведение молекулярной алергодиагностики *in vitro* с целью выявления главных (мажорных) алергокомпонентов.

Методом ImmunoCap (Phadia AB) была проведена оценка мажорных алергокомпонентов березы, тимофеевки, полыни (табл. 4).

В результате алергокомпонентной диагностики выявлены главные белки тимофеевки Phl p1, Phl p5 (9,68 кЕА/л), что свидетельствует об истинной сенсибилизации пациента к пыльце тимофеевки. Результаты мажорных алергокомпонентов березы и полыни были отрицательными. Таким образом, у пациента отсутствует сенсибилизация к главным мажорным алергокомпо-



Таблица 4. Результаты оценки мажорных аллергокомпонентов березы, тимopheевки, полыни

Параметр	Результат, кЕА/л	Референсные значения, кЕА/л
t215, береза бородавчатая (<i>Betula verrucosa</i>), rBet v 1 (рекомбинантный, мажорный)	0,29	< 0,35
w231, полынь обыкновенная (<i>Artemisia vulgaris</i>), nArt v 1 (нативный, мажорный)	0,29	< 0,35
g213, тимopheевка луговая (<i>Phleum pratense</i>), rPhl p1, rPhl p5b (рекомбинантные, мажорные)	9,68 Δ	< 0,35

Примечание. Интерпретация результата специфического IgE: < 0,10 – отрицательный результат; 0,10–0,34 – класс 0, очень низкая концентрация антител, не исключено формирование субклинической сенсибилизации к аллергену; 0,35–0,69 – класс 1, низкая концентрация антител; 0,70–3,49 – класс 2, средняя концентрация антител; 3,50–17,49 – класс 3, высокая концентрация антител; 17,50–49,99 – класс 4, очень высокая концентрация антител; 50,00–100,00 – класс 5, очень высокая концентрация антител; > 100,00 – класс 6, очень высокая концентрация антител.

нентам березы и полыни, что делает нецелесообразным проведение АСИТ этими аллергенами. Значимым был признан аллерген пыльцы тимopheевки.

Согласно концепции персонализированного подхода, план проведения АСИТ обсуждался с пациентом. Назначена предсезонно-сезонная СЛИТ аллергенами пыльцы злаковых трав (Оралейр таблетки для рассасывания, смесь пяти злаковых трав: тимopheевка луговая, ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой) в равных пропорциях 100 и 300 ИР.

Начат курс СЛИТ препаратом Оралейр аллергенами пыльцы злаковых трав (производитель Stallergens, Франция). Данный выбор был основан на значимости и выраженности клинических симптомов в июне – июле, наибольшем снижении качества жизни в период палинации пыльцы злаковых трав, наличии орального аллергического синдрома при употреблении кукурузы, обладающего перекрестными свойствами с главными мажорными аллергенами тимopheевки (Phl p1, Phl p5), подтверждении значимости этиотропного аллергена результатами кожных проб, asIgE-антител и компонентной аллергодиагностики (выявлены sIgE к главным аллергенным белкам тимopheевки Phl p1, Phl p5).

Сублингвальная иммунотерапия проводилась согласно инструкции по применению лечебного препарата. Аллерген применялся сублингвально утром натощак. Начальный курс набора дозы проводился в течение трех дней: первый день – 100 ИР, второй день – 200 ИР (две таблетки по 100 ИР), третий день – одна таблетка, содержащая 300 ИР, далее по одной таблетке 300 ИР в день. Поддерживающий курс проводили в дозе 300 ИР ежедневно с января по июль, ежегодно, всего четыре курса. Таблетки помещались под язык до полного растворения.

Второй предсезонно-сезонный курс СЛИТ с аллергенами пыльцы злаковых трав (Оралейр) в 2020 г. был прерван в связи с коронавирусной инфекцией среднетяжелого течения и двусторонней полисегментарной пневмонией. Пациент лечился в стационаре. СЛИТ была отменена с первого дня появления симптомов COVID-19, и в том году курс не возобновлялся.

Осмотр пациента проводился один раз в месяц для оценки переносимости СЛИТ и эффективности лечения, пересмотра базисной терапии. При проведении СЛИТ побочных реакций на применение препарата Оралейр не отмечалось.

В период палинации доза аллергена не снижалась. Клинические проявления АР, конъюнктивита контролировались интраназальными глюкокортикостероидами в дозе 100 мкг/сут и антигистаминными препаратами по требованию в течение первого и второго курсов. Приступов затрудненного дыхания не отмечал после первого курса СЛИТ, сальбутамол не использовал.

Эффективность лечения по истечении четырех курсов СЛИТ выражалась в купировании симптомов аллергического риноконъюнктивита, БА и перекрестного орального аллергического синдрома, отмене топических назальных стероидов, антигистаминных препаратов в период палинации пыльцы злаковых трав уже в период четвертого предсезонно-сезонного курса СЛИТ. Сократилась выраженность кожных проб как к аллергенам пыльцы злаковых трав, так и к другим аллергенам (пыльце деревьев и сорных трав).

Закключение

Проблема полисенсибилизации является актуальной как у детей, так и у взрослых. С возрастом возможно расширение спектра сенсибилизации, поэтому очень важны ранняя диагностика с выявлением «виновных» аллергенов и возможных сопутствующих заболеваний, назначение адекватной фармакотерапии.

Особая роль отводится АСИТ – единственному варианту лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, способному изменять течение болезни. Только АСИТ может приводить к индукции длительной иммунологической толерантности, выражающейся в стойкой клинической эффективности и формировании ремиссии заболевания. Для этого необходимы:

- правильная и своевременная диагностика аллергических заболеваний;
- выявление полного спектра клинически значимых аллергенов;
- соблюдение показаний, протокола лечения и учет противопоказаний для АСИТ;
- этапная оценка эффективности и переносимости АСИТ.

АСИТ способна предотвращать прогрессирование аллергического заболевания и улучшать качество жизни пациентов.

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

Поливалентная сенсибилизация у пациента затрудняет выбор аллергенов для АСИТ. Аллерген должен быть клинически значимым. В выборе аллергенов для АСИТ важную роль может играть компонентная аллергодиагностика. В случае полисенсибилизации с помощью этого ме-



тогда можно выбрать истинный аллерген. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют, что АСИТ у полисенситизированных больных столь же эффективна, как и при моносенсибилизации.

Для повышения приверженности лечению важен выбор метода АСИТ (подкожный или сублингвальный) у конкретного пациента.

СЛИТ препаратом Оралейт способствует снижению симптомов аллергических заболеваний, потребности в лекарственных противоаллергических препаратах, повышению качества жизни больных.

Литература

1. Akdis C., Agache I. Global atlas of allergy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388 p.
2. Аллергический ринит. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов и Союза педиатров России. 2020. 84 с.
3. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Союза педиатров России. 2019. 98 с.
4. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020; 31 (Suppl. 25): 1–101.
5. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Федеральные клинические рекомендации. 2019: 106–121.
6. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.N. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 8: CD001186.
7. Global Initiative for Asthma (GINA). Full Report 2021. Front Cover ONLY. [Электронный ресурс]. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/04/GINA-2021-Main_Report_FINAL_V2_tracked-WMSA.pdf (дата обращения 12.08.2021).
8. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ. J.* 2014; 7 (1): 6.
9. Worm M., Lee H.H., Kostev K. Prevalence and treatment profile of patients with grass pollen and house dust mite allergy. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2013; 11 (7): 653–661.
10. Сновская М.А., Ананьина А.А., Кожевникова О.В. и др. Профили сенсibilизации к аллергенам пыльцы березы у детей с поллинозом, проживающих в средней полосе России. *Педиатрическая фармакология.* 2015; 12 (2): 219.
11. Miguères M., Fontaine J.F., Haddad T. et al. Characteristics of patients with respiratory allergy in France and factors influencing immunotherapy prescription: a prospective observational study. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011; 24 (2): 387–400.
12. Westman M., Lupinek C., Bousquet J. et al. Mechanisms for the development of allergies consortium. Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (5): 1199–1206.e1–11.
13. Ciprandi G., Alesina R., Ariano R. et al. Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 40 (3): 77–83.
14. Calderon M.A., Cox L., Casale T.B. et al. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (4): 929–934.
15. Zuberbier T., Bachert C., Bousquet P.J. et al. GA2LEN/EAA-CI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2010; 65 (12): 1525–1530.
16. Rosa D., Perna S., Rech Y. et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (2): 541–549.
17. Custovic A., Sonntang H.J., Buchan I.E. et al. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (6): 1645–1652.
18. Von Mutius E., Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (12): 861–868.
19. Ege M.J., Mayer M., Normand A.C. et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (8): 701–709.
20. Коровкина Е.С., Воронцова И.М. Возможности оценки аллерген-специфической иммунотерапии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2015; 4: 10–15.
21. Себекина О.В., Ненашева Н.М. Современные методы диагностики и лечения в аллергологии. Эффективная фармакотерапия. *Аллергология и иммунология.* 2018; 1 (6): 50–56.
22. Rochat M.K., Illi S., Ege M.J., Lau S. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (6): 1170–1175.
23. Bousquet J., Pfaar O., Togias A. et al. 2019 ARIA care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy.* 2019; 74 (11): 2087–2102.
24. Pitsios C., Demoly P., Bilò M.B. et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015; 70 (8): 897–909.
25. Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (Suppl. 1): S1–S55.
26. European Medicines Agency. Guideline on allergen products: production and quality issues. London? 2008. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. [Электронный ресурс] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003333.pdf.
27. Передкова Е.В., Себекина О.В., Ненашева Н.М. Причины неэффективности аллерген-специфической иммунотерапии. *Практическая аллергология.* 2021; 2: 20–30.
28. Shah-Hosseini K., Mioc K., Hadler M. et al. Optimum treatment strategies of polyallergic patients – analysis of a large observational trial. *Cur. Med. Res. Opin.* 2015; 31 (12): 2249–2259.
29. Ненашева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. Эффективная фармакотерапия. 2015; 29: 14–22.

