

ПРИЧИНЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Е.В. Передкова, О.В. Себекина, Н.М. Ненашева
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

Адрес для переписки:

Себекина Оксана Владимировна, sebekin1@mail.ru

Ключевые слова:

аллерген, аллергическое заболевание, аллергенспецифическая иммунотерапия

Для цитирования:

Передкова Е.В., Себекина О.В., Ненашева Н.М. Причины неэффективности аллергенспецифической иммунотерапии // Практическая аллергология. 2021. № 2. С. 30–38. 10.46393/2712-9667_2021_2_30_38

Аннотация

Неуклонный рост IgE-зависимых заболеваний наблюдается во всем мире. Высокоэффективные фармакологические средства позволяют контролировать течение аллергического заболевания, успешно достигать ремиссии, предупреждать обострение, но не могут влиять на течение самого аллергического процесса, лежащего в основе патогенеза этих заболеваний. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – единственный метод лечения, способный коренным образом менять ответ иммунной системы на аллерген, а следовательно, на естественное течение болезни. АСИТ, действуя практически на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса, тормозит раннюю и позднюю фазы IgE-опосредованной аллергической реакции, что является неоспоримым преимуществом этого метода терапии. Сегодня клиническая ценность АСИТ общепризнана. Развитие иммунологической толерантности – первостепенная цель терапии и профилактики аллергических заболеваний. До сих пор активно изучаются не только эффективность и безопасность, но и прогностические возможности каждого метода АСИТ. Появляются новые лечебные формы аллергенов, разные протоколы лечения и режимы дозирования. Несмотря на высокую эффективность как подкожного, так и на сублингвального методов АСИТ, случаются неудачи, когда клинический эффект не достигнут или же минимален. В статье проанализированы причины неэффективности терапии, которые могут быть связаны с особенностями течения болезни у конкретного пациента, ошибками в диагнозе, выборе аллергена для лечения, поздней диагностикой аллергического заболевания и несвоевременным назначением АСИТ, когда уже возникают осложнения или присоединяются сопутствующие заболевания. Взаимодействие врача и пациента – важный аспект достижения успеха лечения. Безусловно, врач, проводящий АСИТ, должен хорошо владеть этим уникальным методом лечения аллергических заболеваний, знать протокол лечения, уметь вносить изменения в схему лечения при появлении нежелательных побочных реакций и контролировать правильность приема аллергена, особенно это касается сублингвального метода АСИТ. Высокие поддерживающая и кумулятивные дозы аллергена, достаточное количество курсов иммунотерапии, продолжительность лечения – несомненные составляющие успеха. Начиная АСИТ, клиницист обязан учитывать все эти аспекты. АСИТ сегодня основное направление терапии аллергических заболеваний. Именно этот метод позволяет осуществлять персонализированный подход к лечению конкретного пациента, имеющего свои клинические проявления болезни, спектр сенсибилизации, коморбидные заболевания и состояния, психологические особенности.

REASONS FOR THE INEFFECTIVENESS OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

E.V. Peredkova, O.V. Sebekina, N.M. Nenashева
Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education

For correspondence:

Oksana V. Sebekina, sebekin1@mail.ru

Key words:

allergen, allergic disease, allergen-specific immunotherapy

For citation:

Peredkova E.V., Sebekina O.V., Nenashева N.M. Reasons for the ineffectiveness of allergen-specific immunotherapy // Practical Allergology. 2021. № 2. P. 30–38. 10.46393/2712-9667_2021_2_30_38

Annotation

A steady rise in IgE-dependent diseases has been observed worldwide. Highly effective drugs allow you to control the course of an allergic disease, successfully achieve remission, prevent exacerbation, but cannot influence the course of the allergic process itself, which is the basis of the pathogenesis of these diseases. Allergen-specific therapy is the only method capable of radically changing the response of the immune system to the allergen, and therefore to the natural course of the disease. AIT acts on almost all pathogenetically significant links of the allergic process, inhibits the early and late phases of IgE-mediated allergic reactions, which is an indisputable advantage of this method of therapy. None of the modern pharmacological preparations possesses such properties. Today, the clinical value of AIT is generally recognized. The development of immunological tolerance is the primary goal of the prevention of allergic diseases. Until now, the prognostic capabilities of each AIT method are being actively studied, new therapeutic forms of allergens, different treatment protocols, and dosage regimens are emerging. Despite the high efficiency of both subcutaneous and sublingual AIT methods, failures occur when the clinical effect is not achieved or it is minimal. The article analyzes the reasons for the failure of therapy, which may be associated with the peculiarities of the course of the disease in a particular patient, errors in diagnosis, in the choice of an allergen for treatment. Late diagnosis of an allergic disease and untimely prescription of AIT, when complications of an allergic disease already arise or concomitant ones join. The interaction between the doctor and the patient is an important aspect of the success of the treatment. Of course, the doctor conducting AIT should be proficient in this unique method of treating allergic diseases, know the treatment protocol, be able to make changes to the treatment regimen when unwanted side reactions appear, understand the significance and control the correct intake of the allergen, especially the sublingual AIT method. A high maintenance dose of an allergen, a sufficient number of courses or duration of treatment are the undoubted components of success. When starting AIT, the clinician must consider all these aspects. AIT today is the main direction of therapy for an allergic disease, it is this method that allows a personalized approach to the treatment of a specific patient who has his own clinical manifestations of the disease, his own spectrum of sensitization, comorbid diseases and conditions, his own psychological characteristics.

Введение

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – метод лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний (АЗ), состоящий во введении в организм пациента возрастающих доз того 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 [1].

АСИТ является болезнь-модифицирующим методом, поскольку [2]:

- приводит к регрессу клинических проявлений;
- уменьшает вероятность возникновения и продолжительность обострения АЗ;
- уменьшает потребность в лекарственных средствах;
- препятствует переходу АЗ из легких форм в более тяжелые;
- уменьшает риски трансформации аллергического ринита (АР) в бронхиальную астму (БА);
- предупреждает расширение спектра сенсибилизации.

С момента первого использования экстракта пыльцы в терапевтических целях прошло более 100 лет. В настоящее время АСИТ – научно обоснованный метод, обладающий доказательной базой по вопросам эффективности и безопасности. Долгие годы доминирующим методом АСИТ было подкожное введение аллергена (ПКИТ), разработаны и с успехом применяются по сей день классическая и ускоренная схемы терапии. За последние два десятилетия сублингвальный метод аллергенспецифической иммунотерапии (СЛИТ) доказал свою эффективность и высокий уровень безопасности, а в последнее время стал преобладающим методом терапии аллергенами.

! Стратегия лечения больных аллергическими заболеваниями – это достижение контроля симптомов.

- 1) проведение специфической диагностики АЗ;
- 2) максимальная элиминация выявленного «виновного» аллергена;
- 3) проведение адекватной фармакотерапии. При достижении контроля симптомов возможно ее сокращение «ступень вниз» до минимально необходимой дозы;
- 4) проведение АСИТ;
- 5) использование биологических препаратов. В настоящее время в арсенале врача-клинициста есть достаточное количество биологических препаратов, которые уже с успехом используются в терапии АЗ (БА, аллергический ринит, хроническая крапивница, атопический дерматит);
- 6) постоянное образование пациентов, цель которого – достижение приверженности к терапии.

Механизмы действия АСИТ

Механизм действия АСИТ до сих пор не до конца изучен. АСИТ направлена на подавление Th2-опосредованного воспаления, индукцию регуляторных Т-клеток (Treg), которые вырабатывают интерлейкин 10, ростовой фактор (TGF-β), и регуляторных В-клеток (Breg), которые продуцируют IgA, IgG и IgG4. В процессе лечения уменьшается выработка специфических IgE. АСИТ снижает количество и реактивность тучных клеток и эозинофилов, тормозит высвобождение медиаторов из клеток-мишеней (гистамина, хемокина, цитокинов). В процессе лечения



Таблица 1. Факторы, обуславливающие неэффективность АСИТ

Факторы, связанные с болезнью	Факторы, связанные с пациентом	Диагностические факторы	Факторы, связанные с лечением
Ошибки в верификации диагноза, выявлении полного спектра сенсibilизации; определении показаний и противопоказаний к лечению; выборе аллергена для АСИТ, метода и протокола	Непонимание пациентом целей и задач лечения Отсутствие активного участия пациента в лечении и сотрудничества с врачом Несоблюдение протокола АСИТ	Поздняя диагностика Несвоевременное назначение АСИТ Невыявленные коморбидные состояния	Отказ от АСИТ при появлении незначительных нежелательных эффектов Низкая поддерживающая доза Недостаточное количество курсов АСИТ Высокая экспозиция аллергена

аллергенами происходит перестановка представительства Th2 на Th1. Это приводит к достижению иммунной толерантности к аллергенам, клинически выражающейся в отсутствии симптоматики при контакте с ними [3].

Эффективность как ПКИТ, так и СЛИТ подтверждена не только большим количеством клинических исследований, но и многолетней врачебной практикой, что позволило АСИТ занять достойное место в терапии АЗ.

Причины неэффективности АСИТ

К сожалению, ожидания врача и пациента оправданы не всегда. В ряде случаев ожидаемого эффекта от АСИТ получить не удастся.

Отсутствие эффекта от лечения аллергенами может быть обусловлено рядом факторов, связанных как непосредственно с заболеванием, ошибками в диагностике, так и с проведением самой АСИТ. Кроме того, важная роль принадлежит пациенту, его отношению к АСИТ, активности и участию в лечении и сотрудничеству с врачом (табл. 1).

Факторы, связанные с болезнью

Верификация диагноза, учет показаний и противопоказаний

Верификация диагноза – первый и важный шаг для определения стратегии и выбора тактики ведения конкретного пациента. На рисунке 1 представлен алгоритм постановки диагноза и принятия решения о возможности назначения АСИТ.

Принимая решение о назначении АСИТ, врач должен руководствоваться федеральными клиническими рекомендациями [2].



Рис. 1. Алгоритм принятия решения о назначении АСИТ

Показания для назначения АСИТ:

- пациентам с аллергическим ринитом (риноконъюнктивитом);
- пациентам с контролируемой атопической БА (легкой и среднетяжелой формой, при показателях FEV1 более 70% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии);
- пациентам, имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы;
- пациентам, страдающим атопическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения, с доказанной сенсibilизацией к бытовым аллергенам;
- пациентам с анафилактическими реакциями на яд перепончатокрылых насекомых [2].

При назначении АСИТ необходим учет противопоказаний к этому лечению. Клиническое противопоказание АСИТ – это ситуация, при которой аллерген не должен быть назначен, так как он может нарушить состояние здоровья данного пациента в связи с наличием сопутствующих заболеваний и/или их медикаментозной терапией, а также в силу возрастных ограничений [4].

Абсолютные противопоказания для назначения АСИТ:

- детский возраст до двух лет;
- беременность (противопоказано начинать АСИТ);
- плохо контролируемая/неконтролируемая БА;
- аутоиммунные заболевания в активной форме;
- СПИД;
- активные злокачественные новообразования (кроме АСИТ ядом).

Относительные противопоказания:

- детский возраст 2–5 лет;
- частично контролируемая БА;
- аутоиммунные заболевания в ремиссии;
- терапия бета-блокаторами;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- ВИЧ-инфекция (стадии А, Б);
- некоторые хронические заболевания (хронические инфекции, врожденные иммунодефициты, психические заболевания, хронические воспалительные расстройства);
- заболевания, требующие иммуносупрессии.

Таким образом, решение о назначении АСИТ основывается на оценке состояния конкретного пациента, анализе показаний, учете противопоказаний к АСИТ, оценке сопутствующих заболеваний, их фармакотерапии. Врач должен принимать окончательное решение

при назначении лечения аллергенами, взвешивая соотношение «риск – польза».

Выбор аллергена, метода и протокола для АСИТ

Для получения максимальной эффективности АСИТ важно правильно выбрать аллерген, метод и протокол лечения.

У полисенситивизированных пациентов, как правило, выявляются множественные положительные результаты при использовании экстрактов аллергенов (кожные тесты и/или *in vitro* специфический IgE), что связано с наличием перекрестно реактивных аллергенов в диагностических экстрактах [5]. Некоторые белки (профилины, полкальцины, LTP, PR10, тропомиозины) присутствуют в разных видах растений. Например, при проведении кожных прик-тестов пациенту с первичной сенситивизацией к травам может быть получен положительный результат в тесте с экстрактом аллергена березы. Такая перекрестная реактивность возникает из-за того, что используемый в тесте экстракт березы содержит профилин (например, Bet v 2), который во многом похож на профилины трав (например, Phl p 12). Несомненно, использование рекомбинантных или очищенных аллергенов у полисенситивизированных пациентов поможет разграничить первичную сенситивизацию и перекрестную реактивность. В таких ситуациях для точного выбора причинно-значимого аллергена клиницисту может помочь молекулярная аллергодиагностика [5].

Выбор метода АСИТ необходимо обсудить с пациентом, объяснив ему суть лечения и приводя доводы за и против (табл. 2).

Инъекционная АСИТ должна проводиться только специально обученным медицинским персоналом.

Кроме того, выбирая метод АСИТ, важно учитывать индивидуальную характеристику пациента.

Сублингвальная АСИТ рекомендуется:

- дисциплинированным и самостоятельно выполняющим предписания врача пациентам;
- пациентам, имевшим ранее выраженные реакции на подкожную АСИТ;
- детям из-за боязни уколов;
- пациентам, не имеющим возможности регулярно посещать аллергологический кабинет для инъекций.

Подкожная АСИТ рекомендуется:

- пациентам, которым необходим регулярный контакт с врачом;
- пациентам, не желающим ежедневно принимать аллерген;
- пациентам, имеющим противопоказания для СЛИТ (заболевания и дефекты слизистой оболочки полости рта).

Таблица 2. Основные характеристики СЛИТ и ПКИТ

Критерии	Сублингвальная	Подкожная
Эффективность	Одинаково высокая эффективность	
Безопасность	Наиболее безопасен	Есть риск развития анафилактического шока
Набор дозы	От 0 до 3 дней для таблетированных форм, до 9–11 дней для сублингвальных капель	3–4 месяца (классическая схема, несколько дней ускоренная схема)
Протокол	Предсезонно-сезонный курс для пыльцевых аллергенов* Круглогодичный курс для клеща домашней пыли	Предсезонный курс для пыльцевых аллергенов. Круглогодичный курс для бытовых аллергенов
Наличие аллергологического кабинета	Препарат применяется в домашних условиях	Инъекция проводится только в аллергологическом кабинете
Удобство использования	Экономия время врача и пациента	Значительные временные затраты для врача и пациента

* Для пыльцевых аллергенов производства Stallergenes Greer, Франция.

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, сенситивизация к которым является латентной (положительные результаты кожных тестов или выявлены специфические IgE-антитела при отсутствии клинических проявлений заболевания) [4].

Большинство пациентов с АР и/или БА полисенситивизированы, т.е. клиническое значение имеют несколько аллергенов.

В клинических исследованиях убедительно доказано, что АСИТ одинаково эффективна у моносенситивизированных и полисенситивизированных пациентов при условии, что для лечения выбран правильный аллерген [6].

Есть ли особенности назначения АСИТ полисенситивизированному пациенту?

Эксперты рекомендуют начать АСИТ с того аллергена, который вызывает наиболее тяжелые симптомы. В случае если два аллергена имеют одинаковую клиническую значимость, начинают с одного аллергена, через год – старт лечения вторым клинически значимым аллергеном. Очень важно регулярно оценивать эффективность, переносимость и приверженность пациента к терапии [7].



Проведение АСИТ параллельно двумя аллергенами: при СЛИТ возможны варианты (рис. 2):

- прием двух аллергенов в утренние часы с интервалом от 30 минут;
- прием одного аллергена утром, а второго аллергена – днем или вечером;
- при ПКИТ (рис. 3), 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

- ▶ Длительность лечения примерно 6 месяцев.
- ▶ Начало лечения за 4 месяца до сезона пыления «виновных» аллергенов.
- ▶ Лечение прекращается по окончании сезона цветения.
- ▶ Рекомендуется продолжать лечение не менее трех последовательных сезонов.



Рис. 2. Применение препарата сублингвальной иммунотерапии



Рис. 3. Введение препарата подкожной иммунотерапии

Круглогодичный протокол

- ▶ АСИТ продолжается как минимум три последовательных года.
- ▶ Оценка эффективности терапии в случае пыльцевой аллергии проводится в сезон палинации и через 3–4 месяца после окончания сезона.
- ▶ При круглогодичном лечении аллергенами из клеща домашней пыли анализируются переносимость, правильность приема препарата, соблюдение схемы лечения, а эффективность оценивается с 6–12 месяцев лечения.

Диагностические факторы

Поздняя диагностика аллергического заболевания часто приводит к присоединению более тяжелых проявлений аллергии, таких как БА, которая может иметь неконтролируемое течение. Сопутствующий атопический дерматит часто принимает рецидивирующее течение. Нередко присоединяются хроническая обструктивная болезнь легких и заболевания ЛОР-органов.

Позднее назначение АСИТ часто связано с тем, что к ней прибегают в последнюю очередь, как к средству последней надежды, когда эффекта фармакотерапии и в ряде случаев нетрадиционных методов лечения не получено. Часто пациент лечится самостоятельно, бесконтрольно применяя деконгестанты, меняя антигистаминные препараты, различные глазные капли, что не только не приводит к регрессу симптоматики, но и ведет к возникновению серьезных осложнений, одним из которых может быть медикаментозный ринит. Нередко от начала заболевания до консультации аллерголога-иммунолога проходит от 8 до 10 лет [8].

Сопутствующие заболевания ЛОР-органов – одна из причин неэффективности АСИТ. При полипозном риносинусите множественные полипозные образования приводят к постоянной назальной обструкции, а в тяжелых случаях даже к ремоделированию костных стенок носовых пазух (рис. 4, 5).

Выраженное искривление носовой перегородки также проявляется затруднением или отсутствием носового дыхания (с одной или обеих сторон). Возникает выраженное затруднение оттока секрета из придаточных пазух, что нередко приводит к присоединению вторичной инфекции (рис. 5).

Такие анатомические изменения не дают проявиться эффекту АСИТ в полной мере и приводят к дискредитации метода в глазах пациента.

Факторы, связанные с пациентом

Непонимание пациентом целей АСИТ может быть одной из причин отказа от лечения [9].

Перед назначением АСИТ для улучшения приверженности к лечению с пациентом необходимо обсудить следующее:

- что такое IgE-опосредованное АЗ, возможные варианты его течения, какую цель мы преследуем, называя АСИТ, как может АСИТ изменить развитие

болезни, когда пациент почувствует эффект АСИТ, какие необходимы ограничения на фоне лечения аллергенами (максимальное избегание контакта с «виновным» аллергеном, при необходимости соблюдение элиминационной диеты);

- возможные нежелательные явления в процессе АСИТ, какие из них возникают часто (действие пациента при их возникновении), а какие могут быть опасны (алгоритм действия при их возникновении);
- почему АСИТ следует проводить не менее 3–5 лет.

У пациента должны быть **памятки** (отрывные чек-листы, где есть информация о схеме приема аллергена, возможных нежелательных реакциях, алгоритм действия при их возникновении). Целесообразно **ведение дневника** АСИТ, куда пациент вносит сведения о приеме определенной дозы аллергена, появлении нежелательных реакций, приеме лекарственных препаратов (если возникает такая необходимость). Это, во-первых, дисциплинирует пациента, во-вторых, может помочь врачу внести корректировку в протокол АСИТ, а при необходимости назначить базисную фармакотерапию.

При отсутствии такой полной информации у пациента невозможно достичь эффективного взаимодействия с врачом, что может привести к плохой приверженности терапии, отсутствию контроля АЗ и в итоге неудовлетворенности результатами лечения как пациента, так и врача.

При низкой комплаентности, согласно исследованию, 50% больных получающих СЛИТ, прекращают лечение аллергенами уже в первый год, и лишь 10% заканчивают полный трехлетний курс АСИТ [10].

При проведении АСИТ инъекционным методом пациент контактирует с медицинским персоналом регулярно, может задать вопрос при появлении нежелательных побочных реакций. Врач имеет возможность вносить изменения в протокол АСИТ (снижение дозы вводимого аллергена, увеличение интервала между инъекциями, при необходимости назначение фармакотерапии, коррекция терапии сопутствующих заболеваний).

При проведении сублингвальной АСИТ также необходим контакт с врачом (личный или дистанционный). Врачу важно оценить переносимость лечения, правильность приема препарата, соблюдение схемы лечения, а пациенту – иметь возможность задать вопросы при возникновении нежелательных реакций, присоединении сопутствующей патологии, в случае назначения новой фармакотерапии.

Таким образом, контакт с врачом в процессе АСИТ любым методом в значительной степени повышает мотивацию приверженности к терапии.

Факторы, связанные с лечением

- ! Важно избегать ошибок в выборе максимальной, но оптимально переносимой дозы.

Для достижения оптимального клинического эффекта необходимы высокие дозы лечебного аллергена.

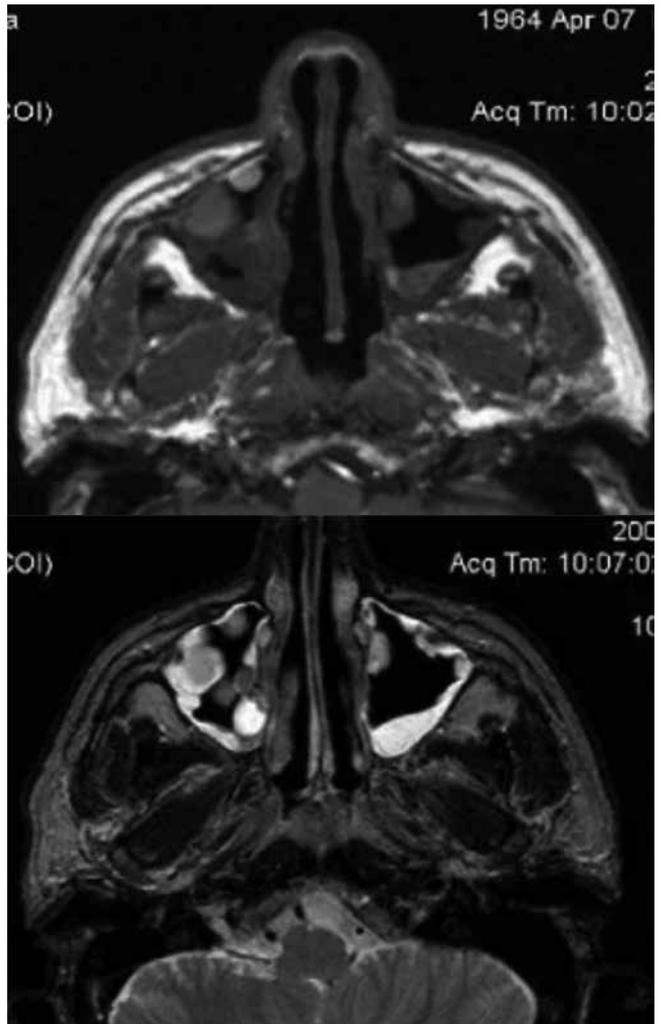


Рис. 4. Компьютерные томограммы. Множественные полипозные образования носовых пазух



Рис. 5. Компьютерная томограмма. Искривление носовой перегородки



Концепция дозозависимой эффективности справедлива и для сублингвального, и для подкожного пути введения аллергена, что необходимо для индукции иммунологической и клинической толерантности [11].

Ряд исследований СЛИТ и ПКИТ продемонстрировали дозозависимые эффекты в отношении клинической эффективности [12].

Почему не всегда достигается дозозависимая эффективность?

Одна из причин – низкая доза вводимого аллергена. В ряде случаев низкая доза аллергена остается в качестве поддерживающей дозы и, таким образом, кумулятивная доза оказывается недостаточной для достижения клинического эффекта.

Рассмотрим наиболее частые ошибки при каждом методе.

Ошибки при проведении ПКИТ:

- 1) после набора дозы для поддерживающей терапии применяется низкая доза аллергена или выбраны большие временные интервалы между инъекциями;
- 2) низкая доза аллергена назначена из-за нежелательных побочных реакций;
- 3) АСИТ начата в стационаре ускоренным методом (инъекции два-три раза в день), а на амбулаторном этапе не предпринимаются попытки дальнейшего наращивания дозы и поэтому поддерживающая доза аллергена остается низкой;
- 4) при начале АСИТ в стационаре ускоренным методом после выписки пациент прекратил лечение (не понял объяснений врача; решил, что большое количество полученных инъекций обеспечит ему клинический эффект) или лечение прервано из-за нехватки времени у пациента.

Лечение *сублингвальным методом* имеет свои особенности.

Если при ПКИТ введенная доза четко определена и вся доза «сразу начинает работать», то при СЛИТ необходимо тщательное соблюдение методики приема аллергена (время удержания аллергена в подъязычной области, соблюдение четких интервалов между приемами аллергена, своевременное увеличение дозы аллергена на этапе ее наращивания). Почему это так важно?

Захват аллергена дендритными клетками в верхних слоях слизистой оболочки полости рта – процесс, зависящий от времени и дозы аллергена. Аллерген должен прикрепиться, а затем поглотиться дендритными клетками, которые после этого мигрируют в лимфатические узлы [13].

Максимальная интенсивность поглощения аллергена наблюдается в течение первых двух-трех минут, в первую минуту поглощение аллергена незначительное, поэтому этого времени недостаточно для клеточного захвата аллергена дендритными клетками. То есть для

оптимизации процесса удержание аллергена в течение двух-трех минут в полости рта – **необходимое условие** [14]. Это обусловлено физиологией орального иммунного ответа и актуально как для аллергенов в форме капель, так и для таблетированных аллергенов любых производителей.

Формирование иммунной толерантности в процессе АСИТ

Индукция иммунной толерантности – процесс многокомпонентный и протяженный по времени. В течение первых часов после приема аллергена начинается период ранней десенсибилизации – подавление дегрануляции тучных клеток и базофилов. В течение нескольких дней, недель происходят индукция специфических Т- и В-регуляторных клеток и постепенная супрессия эффекторных клеток. За несколько месяцев меняется уровень специфических IgE-антител (некоторое их повышение в начале лечения затем сменяется стойким снижением их уровня), это происходит через нескольких месяцев от начала АСИТ. Синтез специфических IgG4-антител начинается через несколько недель после старта терапии аллергенами, а в дальнейшем имеет тенденцию к стойкому их повышению и достигает оптимальных значений в течение 1–3 лет. Через несколько месяцев после инициации АСИТ уменьшается число тканевых тучных клеток, эозинофилов и их медиаторов. Постепенно происходит снижение кожной реактивности, что можно выявить постановкой кожных тестов со специфическим аллергеном [3].

Как долго необходимо проводить АСИТ, чтобы эффект был не только оптимальным, но и длительным?

Оценена длительность эффекта СЛИТ аллергеном из клеща домашней пыли в группе пациентов с респираторной аллергией (АР с/без БА) на протяжении 3, 4 и 5 лет по сравнению с контролем (пациенты, получающие фармакотерапию). Наблюдение продолжалось в течение 15 лет. Продемонстрирована клиническая ремиссия от 7 до 8 лет после трех- и четырехлетних курсов лечения соответственно. Таким образом, чтобы получить длительный эффект АСИТ, необходимо проводить лечение не менее трех лет [15].

Одна из причин неэффективности АСИТ – отказ от лечения аллергенами при появлении даже незначительных нежелательных побочных явлений.

Побочные эффекты АСИТ

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

Местные реакции, которые могут возникать при ПКИТ (реакции, возникающие в месте введения аллергена), проявляются гиперемией, зудом, отеком тканей. Как правило, они проходят самостоятельно в течение суток,



однако в некоторых случаях могут сохраняться до трех суток (рис. 6).

При выраженных, длительно сохраняющихся местных реакциях лечащий врач должен изменить схему введения аллергена, увеличив интервалы между инъекциями [2]. 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 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. 7).

С целью уменьшения выраженности местных реакций как при ПКИТ, так и при СЛИТ назначают антигистаминные препараты, применение которых на эффективность АСИТ не влияет.

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 не угрожающие 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 такие, как головная боль, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боли в суставах, ощущение дискомфорта, появление которых связано с инъекциями аллергенов.

Частота развития легких и средней тяжести реакций – не более 10% при проведении АСИТ ускоренным методом и существенно ниже при проведении АСИТ классическим методом [2].

К *тяжелым реакциям* относят выраженный бронхоспазм, генерализованную крапивницу, отек гортани, анафилактический шок. Такие реакции чаще возникают при лечении больных аллергией 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 анафилактического шока не зарегистрировано).

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

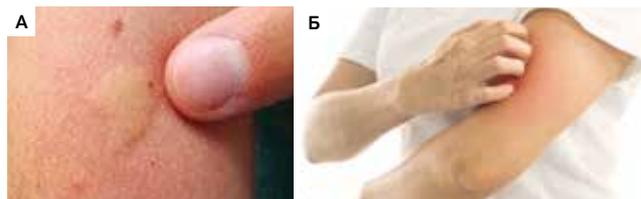


Рис. 6. Реакции, возникающие при проведении ПКИТ: отек (А) и зуд (Б) в месте введения аллергена



Рис. 7. Местные реакции при проведении СЛИТ: отек языка (А) и его исчезновение при продолжающемся приеме аллергенов (Б)

! При возникновении системных реакций обязательным является пересмотр программы 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 на начальных дозах 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 является поводом для пересмотра индивидуального графика проведения АСИТ.

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

Как известно, на интенсивность клинических проявлений влияет концентрация экзоаллергенов в воздухе, это может касаться и бытовых, и пыльцевых, и эпидермальных аллергенов. Существует такое понятие, как «пыльцевой шторм», когда концентрация пыльцы в воздухе превышает среднее значение в несколько раз. Такая вы-



сокая концентрация аллергена может быть разной по продолжительности (от одного до нескольких дней). Именно в такие периоды у пациентов с латентной сенсибилизацией может манифестировать клиническая симптоматика. У части больных с 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. У сложной когорты пациентов, страдающих и респираторными проявлениями аллергии, и атопическим дерматитом, ожидаемо нарастают респираторные и кожные проявления аллергии.

Даже пациенты, находящиеся на втором и третьем курсах АСИТ, могут почувствовать появление незначительных симптомов респираторной аллергии в периоды очень высоких концентраций респираторных аллергенов и при так называемом пылевом шторме. Это, безусловно, не говорит о неэффективности проводимой терапии. Скорее иммунотерапия обуславливает более мягкое течение подобного пика пыления в сравнении с пациентами, не получавшими АСИТ, и может служить показанием для продления курса АСИТ или повышения поддерживающей дозы (в случае использования низких поддерживающих доз аллергена).

Отсутствие эффекта от проводимой АСИТ не должно быть абсолютным поводом для отказа от лечения аллергенами.

В случае отсутствия эффекта требуется тщательный анализ всех вышеперечисленных факторов. Отмена АСИТ должна быть четко аргументирована и понятна как врачу, так и пациенту.

Заключение

АСИТ – единственный вариант лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, способный изменять течение болезни.

АСИТ назначается только при наличии четких доказательств связи между экспозицией аллергена и симптомами IgE-зависимого заболевания.

Только АСИТ может приводить к индукции длительной иммунологической толерантности, выражающейся в стойкой клинической эффективности. Для этого необходимы:

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

Именно в этом заключается грамотное ведение пациента, что позволяет рассчитывать на клиническую эффективность АСИТ.

Персонализированный подход к проведению АСИТ у каждого пациента может способствовать успеху лечения.

Литература

1. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI allergen immunotherapy users guide // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 31. Suppl. 25. P. 1–101.
2. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Аллергенспецифическая иммунотерапия. 2019. С. 106–121.
3. Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International consensus on allergen immunotherapy. Part II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137. № 2. P. 358–368.
4. Pitsios C., Demoly P., Bilò M.B. et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper // *Allergy.* 2015. Vol. 70. № 8. P. 897–909.
5. Bousquet J., Pfaar O., Togias A. et al. 2019 ARIA care pathways for allergen immunotherapy // *Allergy.* 2019. Vol. 74. № 11. P. 2087–2102.
6. Calderón 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. Vol. 129. № 4. P. 929–934.
7. Demoly P., Makatsori M., Casale T.B., Calderón M.A. The potential role of allergen immunotherapy in stepping down asthma treatment // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Vol. 5. № 3. P. 640–648.
8. Valero A., Justicia J.L., Antón E. et al. Epidemiology of allergic rhinitis caused by grass pollen or house-dust mites in Spain // *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2011. Vol. 25. № 4. P. 123–138.
9. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis // *Allergy.* 2018. Vol. 73. № 4. P. 765–798.
10. Malet A., Azpeitia A., Gutierrez D. et al. Comprehensive study of patients' compliance with sublingual immunotherapy in house dust mite perennial allergic rhinitis // *Adv. Ther.* 2016. Vol. 33. P. 1199–1214.
11. Calderón M.A., Larenas D., Kleine-Tebbe J. et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy' // *Allergy.* 2011. Vol. 66. № 10. P. 1345–1359.
12. Passalacqua G., Sastre J., Pfaar O. et al. Comparison of allergenic extracts from different origins: the value of the FDA's bioequivalent allergy unit (BAU) // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016. Vol. 12. № 7. P. 733–739.
13. Allam J.P., Würtzen P.A., Reinartz M. et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF- β 1 and IL-10-producing properties // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 3. P. 638–645.
14. Mascarell L., Batard T., Cuiné J.F., Nony E. The bioavailability of allergens in allergy tablets depends on several factors // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018. Vol. 175. № 4. P. 252–253.
15. Marogna M., Spadolini I., Massolo A. et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. № 5. P. 969–975.



IV ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ «РОССИЯ – ТЕРРИТОРИЯ ЗАБОТЫ»

11–12 ноября 2021 года

г. Москва, ул. Русаковская, 24 (Холидей Инн Москва Сокольники)

Регистрация на сайте ru-care.ru

