



Аллерген-специфическая иммуноterapia: поиск эффективных решений

Н.С. Татаурщикова, д.м.н., А.В. Максимова, к.м.н.

Адрес для переписки: Анна Владимировна Максимова, minaeva.a.v@mail.ru

Для цитирования: Татаурщикова Н.С., Максимова А.В. Аллерген-специфическая иммуноterapia: поиск эффективных решений. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (26): 34–42.
DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-26-34-42

В обзоре дана практико-ориентированная информация о единственном патогенетическом методе лечения атопии – аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Обсуждаются обоснования и подходы к его применению. Анализируются данные использования в клинической практике лечебных аллергенов – от водно-солевых форм до биологически активных добавок.

Ключевые слова: *аллерген-специфическая иммуноterapia, подкожная иммуноterapia, сублингвальная иммуноterapia, лечебные аллергены*

Введение

Аллергия затрагивает значительную часть населения и может оказывать глубокое влияние на здоровье и качество жизни.

Аллергическими заболеваниями страдают до 30% взрослого и до 50% детского населения, что указывает на необходимость ранней диагностики, адекватной патогенетической терапии и полноценной профилактики, в том числе для предотвращения развития более тяжелых форм аллергических заболеваний и расширения спектра сенсибилизации [1]. Аллергия – патологическая реакция организма на различные вещества-аллергены, которые у здоровых людей не вызывают необычных реакций. Аллергия представляет собой антиген-/аллерген-специфическую повышенную чувствительность (гиперчувствительность) организма, в основе которой лежит иммунологически опосредуемая реакция воспаления. Для лечения и профилактики аллергических заболеваний используют мероприятия, направленные на элиминацию причинно-значимого аллергена, и фармакологические методы воздействия, включая антигистаминные препараты, деконгестанты, глюкокортикостероиды и иммуномодуляторы. Однако эти методы лечения

в основном направлены на устранение симптомов и не затрагивают основную причину аллергии, которая заключается в чрезмерной реакции иммунной системы на аллергены. В связи с этим особо актуален третий подход, а именно аллерген-специфическая иммуноterapia (АСИТ).

АСИТ – терапия, направленная на изменение реакции иммунной системы на аллергены и формирование долгосрочной толерантности к ним. Она предполагает воздействие на пациента постепенно увеличивающимися количествами аллергена, вводимого подкожно, сублингвально или эпикутанно. Это вызывает изменение иммунного ответа с «вредного», с преобладанием роли Т-хелперов 2 (Th2), на «полезный» ответ регуляторных Т-клеток, что приводит к подавлению аллергического воспаления. АСИТ отличается от других методов лечения аллергии тем, что оказывает эффект, модифицирующий заболевание (disease-modifying therapy), то есть потенциально может привести к устойчивой ремиссии симптомов даже после прекращения лечения. Это делает АСИТ перспективным вариантом для пациентов с умеренной и тяжелой аллергией, которые плохо отвечают на традиционные методы или испытывают значительные побочные эффекты [2, 3].



АСИТ уже более ста лет используется при аллергических заболеваниях. Первые свидетельства успешного применения АСИТ были получены в 1911 г. Л. Нуном, который лечил пациентов с сенной лихорадкой с помощью подкожных инъекций экстракта пыльцы трав. С тех пор были разработаны различные вариации подобной иммунотерапии. В зависимости от способа введения аллергена в организм различают подкожную (ПКИТ) и сублингвальную (СЛИТ), которые наиболее распространены в практической аллергологии, а также эпикутанную (ЭПИТ) (преимущественно исследуется в лечении пищевой аллергии) и интранодулярную (введение аллергена непосредственно в лимфатические узлы) иммунотерапию [4].

Сублингвальная иммунотерапия существует уже несколько десятилетий. Согласно международным регуляторным документам, СЛИТ имеет высокий профиль безопасности, является неинвазивным методом, несет низкий риск развития системных реакций и максимально удобна для пациентов, так как не нарушает привычный образ жизни и режим работы [5]. Однако пациент все равно должен сохранять обратную связь с лечащим врачом.

Более 50% пациентов Центральной Европы, получающих АСИТ в настоящее время, находятся на СЛИТ.

Проведенные проспективные исследования применения СЛИТ аллергенами пыльцы трав у больных аллергическим ринитом (АР) и аллергенами клещей домашней пыли у больных бронхиальной астмой (БА) свидетельствуют о том, что в течение трех лет она приводит к стойкой ремиссии симптомов после прекращения лечения [6–8].

Ниже будут представлены обзор клинических данных эффективности и безопасности СЛИТ, сравнение СЛИТ с другими видами АСИТ. Рассмотрено использование для СЛИТ препарата Антиполлин (ТОО «Бурли», Казахстан), который представлен более чем 20 видами лечебных аллергенов. Этот препарат производится с соблюдением международных стандартов GCP, имеет регистрацию в качестве лекарственного средства в Республике Казахстан. В России на данный момент времени зарегистрирован в качестве биологически активной добавки (БАД). Однако начат процесс регистрации данной лекарственной формы. Не стоит забывать и о высоких требованиях по сертификации БАДов в Российской Федерации, которые определены отечественными стандартами и способны защитить здоровье потребителя, обеспечив достойное качество продукции.

Варианты АСИТ

АСИТ может проводиться разными способами, включая подкожные инъекции (ПКИТ), эпикутанный пластырь (ЭПИТ) и сублингвальную иммунотерапию (СЛИТ). Каждый из них имеет свои преимущества и ограничения с точки зрения эффективности, безопасности и удобства [4].

Подкожная иммунотерапия предполагает введение экстрактов аллергенов в подкожную клетчатку, обычно в верхнюю наружную часть плеча. ПКИТ является наиболее изученной формой АСИТ и доказала свою эффективность в снижении аллергических симптомов и уменьшении потребления лекарственных препаратов, а также в улучшении качества жизни. Однако ПКИТ требует регулярного посещения медицинского учреждения для введения препарата и несет риск системных реакций, включая анафилаксию.

Эпикутанная иммунотерапия заключается в наложении на кожу пластыря, содержащего экстракты аллергенов. ЭПИТ – новая форма АСИТ, которая продемонстрировала многообещающие результаты в клинических испытаниях. Преимуществами ЭПИТ являются неинвазивность и удобство. Однако она требует более длительного лечения и может вызывать местные кожные реакции, такие как зуд, эритема и отек. Долгосрочная эффективность и безопасность ЭПИТ требуют дальнейшей оценки. ЭПИТ является еще экспериментальной, поэтому пока не получила широкого распространения.

Сублингвальная иммунотерапия предполагает помещение экстрактов аллергенов под язык на несколько минут, а затем их проглатывание или выплевывание. Было доказано, что СЛИТ эффективна в снижении аллергических симптомов и потребления лекарств, а также в улучшении качества жизни. В настоящее время она широко используется в Европе и других частях мира. СЛИТ имеет благоприятный профиль безопасности с низким риском системных реакций и может применяться в домашних условиях, что делает ее удобным вариантом лечения для пациентов.

На сегодняшний день в Российской Федерации для СЛИТ используются аллергены клещей домашней пыли и пыльцевые аллергены. СЛИТ может быть круглогодичной, предсезонной или предсезонно-сезонной. Первый прием аллергена при СЛИТ осуществляется в лечебном учреждении под наблюдением аллерголога. В дальнейшем аллерген принимается пациентом самостоятельно в домашних условиях при строгом соблюдении инструкции и врачебных рекомендаций. В течение курса лечения показана консультация аллерголога раз в месяц [2].

Эффективность АСИТ

Аллерген-специфическая иммунотерапия продемонстрировала себя как эффективный метод лечения БА, АР и аллергического риноконъюнктивита (АРК). Клинические испытания и метаанализы показали, что АСИТ может уменьшать симптомы аллергии, улучшать качество жизни и предотвращать прогрессирование заболевания. Эффективность АСИТ доказана не только при АР, АРК и БА, но и при атопическом дерматите. СЛИТ и ПКИТ дают обнадеживающие результаты по уменьше-



нию использования топических глюкокортикостероидов и снижению индекса SCORAD у пациентов с атопическим дерматитом. Есть данные о проведении АСИТ при пищевой аллергии [9].

Существуют многочисленные клинические данные, подтверждающие, в частности, эффективность ПКИТ и СЛИТ с применением различных аллергенных источников для лечения АР/АРК и БА, таких как смеси и монопрепараты аллергенов пыльцы раннецветущих деревьев (березы, ольхи, орешника), а также аллергенов пыльцы злаковых трав и белков клещей домашней пыли [2, 10, 11].

В исследовании Е.А. Орловой, оценивавшей эффективность препаратов аллергенов компании «Сталораль» (Оралейр, Аллерген клещей и Аллерген пыльцы березы) и проведенном в период пандемии COVID-19, была показана высокая клиническая эффективность СЛИТ – 95,5–100% в зависимости от препарата [12]. Частота обострений у пациентов с ринитом снизилась в шесть-семь раз, контроль течения АР повысился, уровень общего иммуноглобулина Е (Ig) снизился в два раза. В 39,6% случаев наблюдались легкие нежелательные явления в виде местных реакций. Лишь у одного пациента СЛИТ была временно приостановлена в связи с заболеванием COVID-19 в легкой форме.

Недавно было проведено сравнение предсезонной ПКИТ и СЛИТ по показателям эффективности. В исследование включены 60 пациентов с АР (с/без астмы) в возрасте от 18 до 50 лет. Все пациенты случайным способом были распределены на три группы в зависимости от метода проведения АСИТ. Первая группа получала сублингвальную АСИТ экстрактами аллергенов, вторая группа – подкожную АСИТ экстрактами аллергенов, третья группа – подкожную АСИТ модифицированными аллергенами (аллергоидами). Анализ данных шкал TSS и MS после окончания первого курса предсезонной АСИТ выявил статистически значимые различия между группами ПКИТ аллергоидами и СЛИТ аллергенами ($p = 0,023$, $p = 0,002$). Кроме того, у пациентов, получавших ПКИТ аллергоидами, к концу поддерживающей фазы иммунотерапии уровень эозинофильного катионного протеина (ЕСР) в назальном лаваже снизился на 22% ($p = 0,012$), секреторного IgA (sIgA) в назальном лаваже увеличился на 70% ($p = 0,001$), интерлейкина 10 (ИЛ-10) в сыворотке крови увеличился на 126% ($p = 0,006$), аллерген-специфического IgG4 увеличился на 42% ($p = 0,01$), что коррелирует с уменьшением выраженности клинических проявлений. В сезон естественной экспозиции аллергенов уровень ЕСР в назальном лаваже был статистически значимо ($p = 0,007$) ниже в группе ПКИТ аллергоидами по сравнению с группой СЛИТ аллергенами. Статистически значимо более высокие показатели сывороточного уровня ИЛ-10 в сезон цветения также отмечены в группе ПКИТ аллергоида-

ми по сравнению с группами СЛИТ ($p = 0,013$) и ПКИТ ($p = 0,001$) экстрактами аллергенов. Результаты исследования продемонстрировали не только эффективность всех подходов АСИТ, но и различия, а также большой потенциал ПКИТ по сравнению с СЛИТ. Полученные результаты также позволили разработать схему комплексной оценки эффективности данной терапии, базирующейся на мониторинге клинических параметров, а также локальных (ЕСР, sIgA) и системных биомаркеров (ИЛ-10, аллерген-специфический IgG4) [13].

Преимущества АСИТ включают способность вызывать длительную иммунную толерантность к аллергенам, что приводит к стойкому облегчению симптомов даже после прекращения лечения. АСИТ также может уменьшить потребность в лекарствах и снизить риск обострений астмы и госпитализаций. Кроме того, доказано, что в долгосрочной перспективе АСИТ экономически более выгодно по сравнению с обычной фармакотерапией.

В целом эффективность, безопасность и удобство применения препаратов АСИТ зависят от способа введения и типа используемых экстрактов аллергенов. СЛИТ стала перспективным вариантом для пациентов с аллергией, особенно для тех, кто предпочитает неинвазивный, удобный и безопасный способ лечения. В связи с особой актуальностью метода продолжают поиск новых стратегий АСИТ, разработка и стандартизация новых форм и лекарственных препаратов, расширение показаний для уже существующих.

Выбор способа и продукта АСИТ зависит от различных факторов, таких как предпочтения пациента, возраст, тяжесть, продолжительность аллергии и сопутствующие заболевания, а также от комплаентности пациента, режима дозирования и способа введения. Обучение и консультирование пациентов имеют решающее значение для обеспечения оптимальных результатов и минимизации побочных явлений.

Механизмы АСИТ

Аллерген-специфическая иммунотерапия направлена на все звенья аллергического процесса в отличие от фармакологических противоаллергических препаратов, которые купируют только симптомы аллергии. После завершения курсов АСИТ эффект сохраняется в течение длительного периода времени.

Иммунологические изменения, происходящие при проведении АСИТ, сложны и требуют дальнейшего изучения. Эффективная иммунотерапия сопровождается переклещением Т2-ответа на иммунный ответ Т1. Она также приводит к росту числа Т-регуляторных клеток, которые вырабатывают противовоспалительные цитокины, включая ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β [14].



Было показано, что ИЛ-10 снижает уровень аллерген-специфических IgE, повышает уровень IgG4, которые участвуют во вторичных иммунных реакциях, и снижает высвобождение провоспалительных цитокинов из тучных клеток, эозинофилов и Т-клеток. Установлено также, что АСИТ уменьшает миграцию тучных клеток, базофилов и эозинофилов после воздействия аллергенов, а также высвобождение медиаторов, в частности гистамина, из базофилов и тучных клеток [15].

Эффективность АСИТ достигает 80–90%, выражается в торможении клинических проявлений аллергических заболеваний, уменьшении потребности в лекарственных препаратах, улучшении качества жизни больных. Основными результатами успешной АСИТ считаются:

- 1) снижение чувствительности к воздействию аллергена;
- 2) снижение неспецифической гиперреактивности;
- 3) уменьшение выраженности клинических проявлений аллергического воспаления;
- 4) предотвращение перехода от моносенсibilизации к полисенсibilизации;
- 5) предотвращение развития БА у пациентов с изолированным АР.

Клеточные и молекулярные механизмы СЛИТ

Аллерген в виде подъязычных капель или таблеток в течение двух минут находится в сублингвальной области. В это время происходит его всасывание, проникновение в подслизистое пространство, где он захватывается дендритными клетками (в течение 15–30 минут), которые в дальнейшем мигрируют в регионарные лимфатические узлы (до 24 часов). Данный факт является главным отличием СЛИТ от ПКИТ: значительные количества аллергена не попадают в системный кровоток, следовательно, риск развития анафилактических реакций значительно снижается [4]. В дальнейшем происходит индукция иммунорегуляторных механизмов (в течение нескольких дней), которые способствуют формированию толерантности к последующему введению аллергена даже во время лечения – клинически степень выраженности симптомов IgE-опосредованных аллергических реакций уменьшается (рисунок) [4].

Показано, что АСИТ с помощью сублингвальных таблеток на основе экстрактов аллергенных растений вызывает иммунную толерантность и уменьшает аллергическое воспаление посредством различных иммунологических механизмов. Эти механизмы включают индукцию аллерген-специфических Т-регуляторных клеток, подавление аллерген-специфических IgE-антител, переход от Th2 к Th1 иммунным ответам и модуляцию функций дендритных клеток [16].

Ответ на СЛИТ может зависеть от влияния различных факторов, включая дозу и продолжительность лечения. Установлено, что более высокие

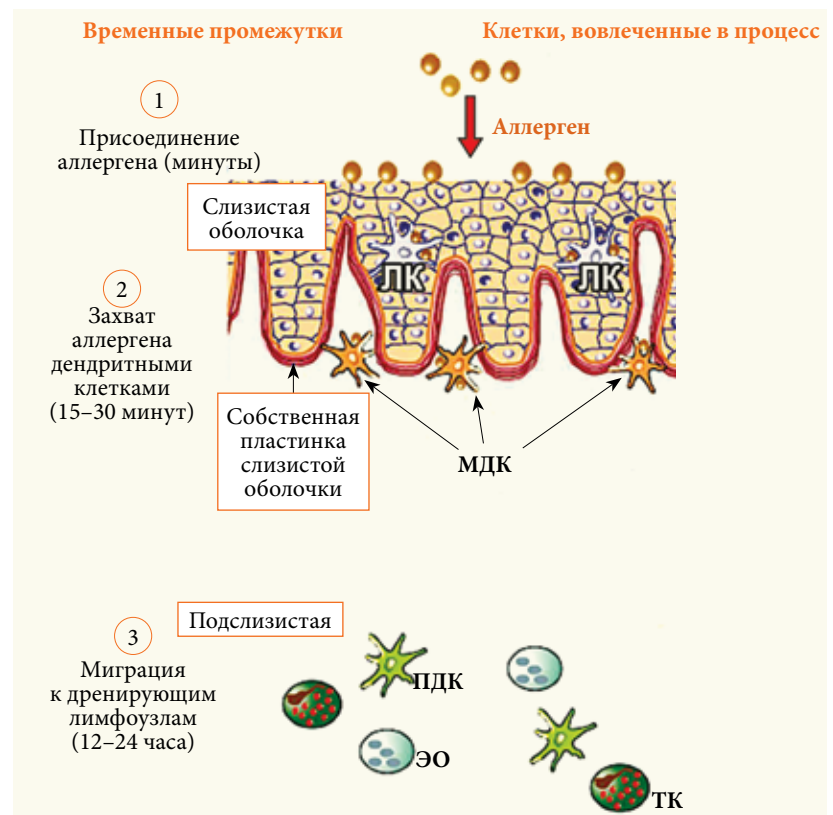
дозы и более длительная терапия ассоциированы с лучшими клиническими результатами, однако оптимальная доза и продолжительность могут варьироваться в зависимости от аллергена и индивидуальных особенностей пациента. Время начала лечения также может играть роль. На более ранних стадиях аллергии оно может привести к лучшим результатам.

Кроме того, ответ на СЛИТ может зависеть от использования сопутствующих лекарств и контроля окружающей среды. Для купирования симптомов также может потребоваться продолжение приема симптоматических препаратов, таких как антигистаминные средства или глюкокортикостероиды. Контроль окружающей среды, например снижение воздействия аллергенов или загрязняющих веществ, также способен улучшить ответ на АСИТ.

Особенности проведения ПКИТ и СЛИТ

Любая схема проведения АСИТ состоит из двух этапов – начального и поддерживающего.

В зависимости от длительности протокола выделяют предсезонную, предсезонно-сезонную и круглогодичную АСИТ. В настоящее время существуют инъекционные и неинъекционные (главным образом, подъязычные) методы АСИТ.



Примечание: ЛК – клетки, подобные клеткам Лангерганса; МДК – миелиодные дендритные клетки; ПДК – плазмцитотидные дендритные клетки; ТК – тучные клетки; ЭО – эозинофилы.

Механизмы сублингвальной иммунотерапии



Протоколы ПКИТ разнообразны, включают классическую схему введения аллергенов один раз в неделю или ускоренную схему введения до трех раз в день при использовании водно-солевых аллергенов. Имеются rush-схемы (ускоренные), предполагающие десенсибилизацию путем подкожного введения аллергена вместе с адреналином в течение трех дней равными дозами с трехчасовыми промежутками. Существует и шок-схема (ультра-ускоренная), когда курсовая доза аллергена равными дозами каждые два часа в течение суток вводится подкожно вместе с адреналином. Rush- и шок-схемы используются у взрослых, спектр показаний к их назначению ограничен [2].

Современные методы АСИТ с применением депонированных аллергенов позволяют проводить подкожное введение готовых стандартизированных разведений аллергенов один раз в неделю на начальном этапе и с интервалом четыре – шесть недель на этапе поддержки. При этом в период между введениями аллерген постепенно высвобождается из депо и поддерживает активацию иммунного ответа. Этот метод широко применяется в лечении взрослых и детей. ПКИТ обязательно проводится в медицинском учреждении под наблюдением аллерголога.

Применение любой формы АСИТ конечной целью имеет уменьшение или отмену глюкокортикостероидов как системного, так и топического действия, что является принципиальным вопросом в педиатрии. Данные систематических обзоров указывают на уменьшение использования медикаментозных средств у пациентов с респираторной патологией при ПКИТ и СЛИТ более чем на 40% [7, 11]. Изучение экономической эффективности при сравнении группы пациентов, прошедших трехлетний курс АСИТ, с группой пациентов, находившихся только на фармакотерапии, позволило сделать вывод о сокращении расходов на лечение на 80% в первой группе. Выявленная экономия средств рассчитывалась по стоимости потребленных лекарственных препаратов и медицинского обслуживания пациентов в течение трех лет после завершения курса АСИТ.

Побочные явления и лекарственные взаимодействия при АСИТ

Противопоказания для назначения ПКИТ и СЛИТ сходны, к их числу, в частности, относится тяжелая или плохо контролируемая астма. Среди распространенных побочных эффектов указывают местные реакции в области введения инъекции, системные аллергические реакции и анафилаксию [17]. Пациенты с тяжелой или неконтролируемой астмой, сердечно-сосудистыми заболеваниями или иммунодефицитом могут быть неподходящими кандидатами для АСИТ.

Следует отметить, что АСИТ является перспективным методом при БА и АР с доказанной эффектив-

ностью и долгосрочными преимуществами. Однако для обеспечения безопасности и эффективности решающее значение имеют тщательный отбор пациентов и мониторинг.

В среднем при ПКИТ в одном случае из 16 следует ожидать выраженной местной реакции и в одном из девяти случаев – системной реакции любой степени выраженности, то есть частота нежелательных реакций достаточно высока. СЛИТ в этом отношении считается менее опасной. Возможны местные реакции на введение препарата (зуд в ротовой полости и раздражение слизистой оболочки глотки). Редко отмечаются общие реакции. Смертельных исходов от анафилактических реакций в литературе не зафиксировано.

В Российской Федерации применение СЛИТ и ПКИТ допускается с пяти лет. В других странах имеется опыт применения СЛИТ и в более раннем возрасте [18]. Существуют исследования, в которых СЛИТ проводилась детям трех лет.

Важным для педиатров является вопрос о проведении вакцинации в период длительных схем АСИТ или СЛИТ. Считается, что плановую вакцинацию лучше провести за один месяц до начала курса лечения аллергенами или после его окончания. Вакцинацию не следует проводить на этапе наращивания дозы. На этапе поддерживающего лечения аллергенами вакцинация возможна, если не совмещать введение аллергена и вакцины в один день. При ПКИТ с учетом времени между поддерживающими инъекциями около одного месяца вакцинация проводится через неделю после инъекции аллергена, чтобы до следующей инъекции аллергена оставалось три недели. При СЛИТ интервал между вакцинацией и последним введением аллергена должен составлять минимум три дня, алергоида – одну неделю. После вакцинации возобновление приема аллергенов разрешается через 10–14 дней [18].

Виды лечебных аллергенов для СЛИТ

Аллергены – разновидность антигенов. Это вещества, которые при первом проникновении в организм вызывают образование специфических антител класса IgE, а при последующем введении – дегрануляцию сенсibilизированных эффекторных клеток. Аллергенами являются полипептиды или белки с молекулярной массой 5–15 кДа, а также низкомолекулярные вещества (например, лекарства), которые образуют комплексы с белками организма.

По происхождению различают аллергены животного, растительного, микробного и синтетического происхождения. В зависимости от пути проникновения в организм бывают ингаляционные (аэро-аллергены), пищевые и инъекционные аллергены. Ингаляционные аллергены – это бытовые (домашняя пыль, клещи домашней пыли, эпидермальные и грибковые аллергены), пыльцевые (пыльца деревьев, злаковых и сложноцветных трав) и ин-



сектные (частицы насекомых, обитающих в жилище человека, в частности тараканов, или в природе, например комаров, москитов, гнуса) аллергены. Инъекционные аллергены попадают непосредственно в кровь. Это яд жалящих насекомых (перепончатокрылых) и лекарственные препараты, которые по происхождению бывают природными (антибиотики) и синтетическими.

У пациентов с пищевой аллергией в качестве лечебных аллергенов при пероральной иммунотерапии используют сырые или термически обработанные пищевые продукты, а при СЛИТ – специально созданные лечебные аллергены из продуктов питания [19]. За весь период изучения проблемы пищевой аллергии и разработки эффективных способов ее лечения в качестве лечебных аллергенов рассматривались белки следующих продуктов питания: куриное яйцо, коровье молоко, арахис, рыба. На данные продукты питания чаще всего развиваются IgE-опосредованные аллергические реакции, которые могут оказаться жизнеугрожающими (отек гортани, отек Квинке, приступ удушья, анафилактический шок). При СЛИТ дозы лечебных аллергенов из продуктов питания ниже, чем при пероральной или подкожной иммунотерапии, профиль безопасности выше, однако порог реактивности, достигнутый в конце лечения, обычно ниже, что влияет на клинический результат. После проведенной АСИТ аллергенами из продуктов питания ее эффективность можно подтвердить только с помощью последовательных пищевых провокационных проб. На сегодняшний момент времени достоверной информации о длительности эффекта от проведенной пищевой иммунотерапии не существует. Таким образом, с учетом высокого риска развития нежелательных реакций, включая анафилаксию, эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии не рекомендуют АСИТ пищевыми продуктами/аллергенами для обычного клинического использования. Данный вид АСИТ должен проводиться в высокоспециализированных центрах с компетентным персоналом и достаточными ресурсами и в соответствии с клиническими протоколами, одобренными местными этическими комитетами [5].

Как известно, среди всех видов аллергенов именно аэроаллергены (бытовые и пыльцевые) максимально распространены. Каждый человек контактирует с бытовыми аллергенами повсеместно и круглогодично. Значит, соблюдение элиминационных мероприятий для пациента с бытовой сенсибилизацией затруднительно. Воздействие пыльцевых аллергенов носит сезонный характер. Для прогнозирования начала проявлений поллиноза (сезонный АР, АРК), обострения атопической БА существует календарь цветения растений для всех регионов России (приложения 1 и 2). Следует отметить, что календарь цветения растений является относительным, а сроки палинации зависят от по-

годных условий и в разные годы могут отклоняться на 7–14 дней.

Существуют определенные критерии пыльцы как главного объекта в развитии сезонных IgE-опосредованных аллергических реакций. Именно пыльца ветроопыляемых растений, имея небольшой размер пыльцевых зерен (от 20 до 50 мкм), способна проникать через слизистые оболочки верхних и нижних дыхательных путей, запуская процесс специфического аллергического воспаления, что в свою очередь приводит к формированию клинической картины АР, АРК, БА.

К пыльцевым аллергенам относятся пыльца деревьев, злаковых и сложноцветных трав, для которых характерны мажорные и минорные аллергены. Доминирующие (мажорные) аллергены даже при небольшой концентрации в воздухе вызывают сезонные IgE-опосредованные симптомы аллергии. Впервые в жизни проявления сезонной аллергии, как правило, стартуют именно с выраженной сенсибилизации к главным представителям семейств ветроопыляемых растений, через некоторый промежуток времени происходит расширение спектра гиперчувствительности.

Для проведения АСИТ необходимы препараты лечебных (причинно-значимых) аллергенов. Согласно международным позиционным документам, для диагностики и лечения необходимо использовать только стандартизованные экстракты аллергенов.

Препараты аллергенов для АСИТ

На данный период времени на территории России используют следующие лекарственные формы лечебных аллергенов: водно-солевые экстракты (стандартизованные в единицах белкового азота (protein nitrogen unit – PNU)), пролонгированные формы экстрактов аллергена с использованием различных адъювантов (гидрооксид алюминия, фосфат кальция), стандартизованные в биологических единицах, в виде подъязычных капель и таблеток (стандартизованные в биологических единицах или PNU), алергоиды (модифицированные молекулы, обладающие низкой способностью связываться с IgE, что уменьшает вероятность развития побочных реакций). Алергоиды в основном являются полимерами, однако существуют и мономеры. Их получают при воздействии цианата калия на аллерген и применяют сублингвально.

В России для проведения СЛИТ используют зарегистрированные препараты лечебных аллергенов, стандартизованные и безопасные для применения. Для СЛИТ применяют бытовые, пыльцевые и грибковые аллергены.

Лечебные аллергены для СЛИТ производят в разных лекарственных формах: раствор (капли подъязычные – экстракт аллергена из клещей домашней пыли, экстракт аллергена из пыльцы березы, смесь плесени домашних и наружных) и растворимые таблетки (экстракт аллергена из пыльцы деревьев,



луговых трав, пыльцы полыни, сорных трав и других аллергенных субстанций) для подъязычного применения.

На сегодняшний день перспективной формой лечебных аллергенов является Антиполлин – таблетированный препарат, предназначенный для сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы, атипического дерматита, вызванных гиперчувствительностью к аллергенам. Производится более 20 разновидностей препарата Антиполлин на основе разнообразных аллергенов сорных и луговых трав, деревьев, а также пылевых клещей.

Следует отметить, что у препарата Антиполлин есть ряд противопоказаний, а именно: возраст до пяти лет и старше 66 лет, обострение поллиноза, беременность и период лактации, тяжелые органические поражения органов, тяжелые хронические инфекционные заболевания (туберкулез, бруцеллез), заболевания эндокринных органов (зоб, сахарный диабет), хронические заболевания соединительной ткани (ревматизм, коллагенозы), онкологические заболевания, СПИД, психические заболевания [20, 21].

Клиническая эффективность Антиполлина

В настоящее время накоплен значительный объем клинических данных, свидетельствующих о высоком профиле эффективности и безопасности Антиполлина для проведения СЛИТ [22].

В исследовании, проведенном Е.Ф. Глушковой и О.И. Сидорович, приняли участие 27 взрослых в возрасте от 20 до 53 лет с различными формами респираторной аллергии, которые получали АСИТ препаратом Антиполлин микст полыней. Эффективность терапии оценивалась по динамике симптомов аллергического риноконъюнктивита при помощи визуальной аналоговой шкалы, RTSS и уровня контроля над симптомами БА. Проведение одного курса АСИТ снижало выраженность ринореи и заложенности носа на 61,60%, зуда глаз – на 71,43%, зуда носоглотки – на 82,00% и увеличивало контроль над симптомами БА на 83,30% [23].

В другой работе у 22 взрослых пациентов с диагнозом АР было показано наличие мягких побочных реакций в начале курса лечения препаратом Антиполлин микст клещей. При этом системных реакций выявлено не было. У 21 (95,5%) пациента из 22 наблюдалось полное исчезновение или значительное уменьшение симптомов АР, включая зуд в носу, ринорею, заложенность носа. Больные смогли прекратить прием антигистаминных и гормональных препаратов [24].

В исследовании Н.С. Татауршиковой и Б. Сангидж сравнивалась эффективность сочетания СЛИТ с препаратом Антиполлина и иммуностимулятора циклоферона и СЛИТ с Антиполлином в качестве контроля. Результаты исследования продемонстрировали значительное улучшение состоя-

ния пациентов с вирус-ассоциированным аллергическим ринитом в обеих группах. В двух группах наблюдалось уменьшение потребления антиаллергических препаратов, а также частоты и выраженности проявлений заболевания [25]. Обзорная публикация 2014 г. того же авторства предоставила дополнительные данные об эффективности СЛИТ и целесообразности применения Антиполлина с точки зрения рациональности терапии. Антиполлин продемонстрировал преимущества в отношении стандартизации, цены и градиента дозирования антигена (от 0,0001 PNU в начале курса до 1000 PNU по завершении) [26].

Для оценки эффективности Антиполлина при сезонном поллинозе у 50 пациентов были изучены показатели иммунного статуса (общего IgE, ИЛ-4, ИЛ-5, sIgA1 и sIgA в ротоглоточном секрете), а также динамика клинической картины, поскольку угнетение образования ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 аллерген-специфическими Т-клетками вследствие индукции периферической Т-клеточной толерантности является одним из механизмов АСИТ. Клинический эффект был достигнут после проведения СЛИТ с аллергенами полыни. У 81% больных отмечено благоприятное влияние на течение сезонного аллергического ринита, что сопровождалось повышением содержания секреторного IgA на 10–16%, понижением уровня ИЛ-4 на 5–7%, ИЛ-5 – на 7,5%. При проведении СЛИТ системных аллергических реакций не наблюдалось. Через шесть месяцев значения общего IgE снизились на 17,0–18,5% [19].

В ходе проведенных исследований оценивалась клиническая картина исследуемых заболеваний (АР, БА, атопический дерматит и др.) в соответствии с общепринятыми шкалами и тестами, объективные параметры, такие как уровни IgE и ИЛ в носоглоточном секрете, а также уменьшение частоты применения противоаллергических препаратов. Несмотря на данные ограничения, все исследования последовательно демонстрировали статистически достоверные результаты и высокую эффективность, а также надежный профиль безопасности для разных вариантов препарата Антиполлин. Все исследуемые параметры продемонстрировали согласованную и непротиворечивую положительную динамику, включая уменьшение или полное исчезновение симптоматики, снижение уровней IgE и ИЛ, а также приема других противоаллергических препаратов. Данные отечественных исследований согласуются с данными зарубежных исследований, демонстрирующими эффективность разных вариантов АСИТ, в частности СЛИТ с применением препаратов аллергенов.

Таким образом, применение Антиполлина для проведения СЛИТ квалифицированными специалистами-аллергологами является оптимальным решением, способным улучшить качество жизни тысяч пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями. 🌿



ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Календарь цветения для основных регионов России

1. Юг России: март – верба, апрель – верба, дуб, клен, ясень, персик, платан, рис, май – платан, рис, одуванчик, орех, свекла, каштан, липа, лисохвост, шелковица, табак, июнь – одуванчик, орех, свекла, каштан, липа, лисохвост, шелковица, табак, дурнишник, клещевина, рожь, лещина, подсолнечник, июль – табак, лещина, подсолнечник, лебеда, полынь, амброзия, август – лещина, подсолнечник, амброзия, сентябрь – амброзия, пырей.
2. Поволжье: апрель – вяз, ива, май – береза, дуб, клен, ольха, осина, тополь, июнь – осина, тополь, одуванчик, костер, лисохвост, овсяница, тимopheевка, ежа, липа, крапива, полынь, июль – липа, ежа, овсяница, пырей, мятлик, тимopheевка, крапива, полынь, лебеда, амброзия, август – крапива, полынь, лебеда, амброзия, сентябрь – лебеда, амброзия.
3. Средняя полоса России: апрель – ольха, ива, орешник, осина, тополь, май – береза, клен, дуб, июнь – одуванчик, костер, лисохвост, липа, июль – липа, овсяница, ежа, пырей, тимopheевка, мятлик, август – полынь, амброзия, сентябрь – полынь, амброзия.
4. Урал: апрель – ива, ольха, осина, береза, лещина, вяз, клен, май – ива, ольха, осина, береза, лещина, вяз, клен, дуб, ясень, лисохвост, сосна, ежа, липа, мятлик, овсяница, тимopheевка, июнь – вяз, клен, лисохвост, сосна, ежа, липа, мятлик, овсяница, тимopheевка, рожь, райграсс, костер, июль – ежа, липа, мятлик, овсяница, тимopheевка, райграсс, костер, лебеда, август – овсяница, тимopheевка, костер, лебеда.
5. Сибирь: май – береза, одуванчик, июнь – одуванчик, ежа, мятлик, июль – одуванчик, ежа, мятлик, тимopheевка, полевица белая, овсяница, пырей, лебеда, подсолнечник, полынь, август – одуванчик, лебеда, подсолнечник, кукуруза, полынь, сентябрь – полынь.
6. Приморский край: апрель – береза, клен, дуб, май – береза, клен, дуб, багульник, одуванчик, июнь – одуванчик, июль – одуванчик, август – липа, полынь.
7. Камчатка: май-июнь – береза, ольха, тополь, ива, овсяница, одуванчик, полынь.
8. Сахалин: май-июнь – береза, ежа, овсяница, тимopheевка, полынь, лебеда, одуванчик.
9. Северо-Запад России: апрель – лещина, ольха, ива, май – ольха, ива, береза, ясень, лисохвост, тополь, вяз, клен, июнь – ива, береза, ясень, лисохвост, дуб, мятлик, овсяница, тимopheевка, щавель, июль – тимopheевка, липа, август – лебеда, полынь, сентябрь – лебеда, полынь.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Семейства ветроопыляемых растений

1. Березовые: береза, граб, ольха, лещина.
2. Платановые: платан.
3. Буковые: бук, каштан, дуб.
4. Злаки: мятлик, тимopheевка, овсяница, пырей, лисохвост, костер, ковыль, пшеница мягкая, рис посевной, рожь посевная, кукуруза, просо посевное, сорго, ячмень, овес посевной, бамбук, тростник.
5. Маревые: марь, лебеда, солянка, свекла, шпинат.
6. Сложноцветные: подсолнечник, амброзия, латук, полынь горькая, василек, чертополох, календула, астровые, топинамбур, череда, георгины, цинния, рудбекия, тысячелистник, ромашка, пижма, эстрагон, хризантемы, девясил, арника, мать-и-мачеха, артишок, лопух, цикорий, одуванчик, белокопытник, расторопша пятнистая, левзея.

Литература

1. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 102 (4 Pt. 1): 558–562.
2. Воронцова И.М., Коровкина Е.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: сравнительный анализ подкожного и сублингвального методов введения аллергенов (обзор зарубежной литературы). Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94 (4): 158–163.
3. Cox L.S., Linnemann D.L., Nolte H., et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 117 (5): 1021–1035.
4. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Галицкая, М.А. Сублингвальная иммунотерапия. Пособие для врачей. М., 2017.
5. Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Аналитический обзор современных международных и отечественных позиционных документов. Российский аллергологический журнал. 2017; 14 (1): 24–32.



6. Татаурщикова Н.С. Антиполлин в рациональной терапии аллергических заболеваний. Медицинский алфавит. 2014; 1 (21): 37–39.
7. Di Bona D., Plaia A., Leto-Barone M.S., et al. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern. Med. 2015; 175 (8): 1301–1309.
8. Moote W., Kim H., Ellis A.K. Allergen-specific immunotherapy. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2018; 14 (Suppl. 2): 53.
9. Compalati E., Rogkakou A., Passalacqua G., Canonica G.W. Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis: an updated review. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2012; 12 (4): 427–433.
10. Dhami S., Kakourou A., Asamoah F., et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017; 72 (12): 1825–1848.
11. Dretzke J., Meadow A., Novielli N., et al. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 131 (5): 1361–1366.
12. Орлова Е.А., Костина Е.М., Куликова О.А. Клинический опыт сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии аллергического ринита в условиях пандемии коронавирусной инфекции. Фарматека. 2020; 27 (10): 72–79.
13. Насунова А.Ю., Ненашева Н.М. Сравнительная эффективность разных методов аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с поллинозом: открытое рандомизированное испытание. Российский аллергологический журнал. 2019; 16 (3): 35–45.
14. Yacoub M.R., Caminati M., Colombo G., et al. Effects of sublingual immunotherapy on allergic inflammation: an update. Inflamm. Allergy Drug Targets. 2012; 11 (4): 285–291.
15. Drazdauskaitė G., Layhadi J.A., Shamji M.H. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis. Curr. Allergy Asthma Rep. 2020; 21 (1): 2.
16. Нурпеисов Т.Т., Есимова Б.Е., Куанышкалиева С.Н. Аллерген-специфическая иммунотерапия: современное представление. Обзор литературы. Наука и здравоохранение. 2022; 24 (2): 132–139.
17. Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е. и др. Иммунологические аспекты эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Обзор литературы. Наука и здравоохранение. 2020; 22 (2): 38–48.
18. 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.
19. Митковская О.А. Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия в методике лечения аллергозов. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2018; 3: 481–485.
20. Инструкция к препарату Антиполлин микст полыней. Регистрационный номер KZ 16.01.97.003.E.004684.07.15 от 30.07.2015.
21. Препарат аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) Антиполлин // <https://antipollin.ru>.
22. Жукова Н.В., Килесса В.В., Костюкова Е.А., Шкадова М.Г. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Крымский терапевтический журнал. 2021; 3: 11–16.
23. Глушкова Е.Ф., Сидорович О.И. Клиническая эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии препаратом Антиполлин микст полыней у взрослых. Российский аллергологический журнал. 2016; 4–5: 68–71.
24. Фирсова Ю.В. Клиническая эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии препаратом «Антиполлин микст клещей» у взрослых с аллергическим ринитом. Материалы Всероссийской конференции «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению». М., 2018.
25. Татаурщикова Н.С., Сангидорж Б. Локальная иммунотерапия в лечении пациентов с вирус-ассоциированным аллергическим ринитом. Вестник оториноларингологии. 2017; 82 (6): 60–62.
26. Татаурщикова Н.С. Особенности применения таблетированной СЛИТ препаратом Антиполлин у лиц с респираторной аллергией. Аллергология и иммунология. 2014; 15 (3): 177–180.

Allergen-Specific Immunotherapy: Search for Effective Solutions

N.S. Tataurshchikova, MD, PhD, A.V. Maksimova, PhD

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Anna V. Maksimova, minaeva.a.v@mail.ru

This review offers up-to-date practical information considering the only pathogenetic atopy treatment method – allergen-specific immunotherapy (ASIT). Current ASIT application methods are discussed, including justification issues. This review includes literature analysis on medicinal allergens application from water-salt forms to dietary supplements.

Key words: *allergen-specific immunotherapy, subcutaneous immunotherapy, sublingual immunotherapy, medicinal allergens*