

АСИТ – РЕШЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИИ

В статье рассмотрено место и роль аллерген-специфической иммунотерапии в лечении аллергических заболеваний. Представлены механизм действия, показания, противопоказания, побочные эффекты аллерген-специфической иммунотерапии. Проведено сравнение различных методик проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Показаны преимущества сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии в педиатрической практике. Представлены данные об эффективности и безопасности сублингвальной иммунотерапии поллиноза с сенсibilизацией к злаковым травам.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, сублингвальная иммунотерапия, поллиноз, аллергический ринит.

S.V. TSAREV, MD, Institute of Immunology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow
ASIT – A SOLUTION IN ALLERGY TREATMENT

This article discusses the place and role of an allergen-specific immunotherapy in the treatment of allergic diseases. It provides an action mechanism, indications for use, contraindications, and side effects of an allergen-specific immunotherapy. A comparison of different methodologies for an allergen-specific immunotherapy was made. The advantages of sublingual allergen-specific immunotherapy in paediatric practice were demonstrated. Provides data on the efficiency and safety of pollinosis sublingual immunotherapy with sensitization to grass.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, pollinosis, allergic rhinitis.

Аллергические заболевания, в зависимости от каждого конкретного пациента, могут значительно отличаться условиями возникновения, клиническими проявлениями, влиянием различных внешних факторов (особенно триггерных), наличием сопутствующих заболеваний и психосоматических реакций. Поэтому в лечении аллергии особенно актуален принцип «лечим не болезнь, а больного».

В то же время основные принципы и методы лечения одинаковы для всех больных аллергическими заболеваниями. Фундаментальная основа лечения аллергии – это элиминационные мероприятия, т. е. устранение или минимизация контакта с причинно-значимым аллергеном. Иногда этого бывает достаточно. Например, в случае эпидермальной моносенсibilизации достаточно убрать животное из дома, и через некоторое время все симптомы болезни исчезнут. Однако гораздо чаще встречается ситуация, когда контакт с аллергеном неизбежен. Это может быть при бытовой сенсibilизации (аллергия к клещам и другим компонентам бытовой пыли), аллергии к пыльце растений, микогенной сенсibilизации (аллергии к микромицетам – плесневым и дрожжевым грибам). В таких случаях в стандартной терапевтической или педиатрической практике используются различные противоаллергические средства с симптоматическим или патогенетическим эффектом. Но единственным стратегическим (т. е. способным изменять течение и развитие болезни) этиопатогенетическим методом лечения аллергических заболеваний является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Метод АСИТ заключается в введении пациенту лечебных аллергенов в возрастающей дозировке до достижения того уровня, при котором отмечается отсутствие или уменьшение выраженности проявлений болезни при последующем контакте с причинно-значимым аллергеном. Только АСИТ оказывает влияние на естественное течение респираторных аллергических заболеваний, формируя

аллерген-специфическую толерантность, что приводит к достижению стойкой ремиссии либо как минимум останавливает прогрессирование болезни. Ремиссия в случае полноценно проведенной АСИТ достигает в среднем 7–8 лет [1]. Эффективность АСИТ у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой сегодня подтверждена множеством контролируемых исследований и составляет в среднем 80% [2]. В результате проведения АСИТ уменьшается или полностью ликвидируется потребность в использовании фармакологических препаратов. АСИТ предотвращает расширение спектра причинно-значимых аллергенов, а также является единственным методом, уменьшающим вероятность формирования бронхиальной астмы у больных аллергическим ринитом [3].

АСИТ действует на обе фазы (раннюю и позднюю) аллергического ответа. В результате лечения происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, образование регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности – подавлению иммунного ответа в отношении виновных аллергенов. Происходит также снижение продукции специфических IgE при увеличении синтеза «блокирующих» IgG₄ антител. Проведение АСИТ приводит не только к торможению аллерген-специфической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности к медиатору аллергии гистамину.

Для проведения специфической иммунотерапии в России используются водно-солевые экстракты аллергенов, аллергоиды, депонированные лечебные аллергены, аллергены для сублингвального применения. Введение аллергена может осуществляться разными методами. Многие годы основной и хорошо зарекомендовавшей себя методикой АСИТ было парентеральное введение аллергена. В «Федеральных клинических рекомендациях по проведению аллерген-специфической иммунотерапии» [4] указано, что «АСИТ должна выполняться только

обученными специалистами (врачами аллергологами), имеющими опыт проведения этого лечения. Инъекционный метод АСИТ проводится в условиях аллергологического кабинета или стационара. Именно в специализированном аллергологическом подразделении предусмотрено наличие необходимых средств не только для проведения АСИТ, но и для купирования побочных реакций, если они возникают. Обязанностью врача широкого профиля является направление пациента с установленным диагнозом аллергического заболевания или с подозрением на такой диагноз к врачу-аллергологу для решения, в частности, вопроса о проведении АСИТ». Парентеральная методика лечения требует обязательного тщательного осмотра пациента перед каждой инъекцией, наблюдения за пациентом в течение определенного времени после инъекции, с последующим контрольным осмотром. Все это связано с тем, что пациенту парентерально вводится его источник болезни. Поэтому при правильном проведении парентеральной иммунотерапии – это эффективный и безопасный метод, и результат мы получим без значимых реакций и каких-либо осложнений. Но при неграмотном ведении больного или при нарушении методики мы можем получить серьезные осложнения.

Возможно также и неинъекционное введение лечебных аллергенов:

- пероральное (проглатывание специально приготовленного аллергена в форме таблеток, капсул или капель),

- интраназальное (аллерген в виде порошка или жидкости с помощью специального устройства или пипетки вводится в полость носа),

- эндобронхиальное (жидкость или порошок вводятся в бронхи с помощью специального ингалятора),

- сублингвальное (аллерген в виде раствора или таблетки несколько минут удерживается под языком, а затем выплевывается или проглатывается).

С появлением лечебных аллергенов для сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) эта методика стала использоваться наиболее часто, особенно в педиатрической практике.

АСИТ используется для лечения IgE-опосредованных (обусловленных продукцией аллергических антител класса E) заболеваний. Основные показания:

- персистирующий и интермиттирующий аллергический ринит (риноконъюнктивит),

- контролируемая атопическая бронхиальная астма,

- поллиноз (в т. ч. с сочетанием аллергического риноконъюнктивита и бронхиальной астмы),

- инсектная аллергия (в т. ч. с анафилактическими реакциями на яд перепончатокрылых насекомых).

АСИТ является одинаково эффективной у пациентов с несколькими выявленными причинно-значимыми аллергенами и у моноенсибилизированных пациентов, если аллерген для лечения выбран правильно [5].

Противопоказания для проведения АСИТ могут быть абсолютные (детский возраст до 2 лет, беременность –

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ НЕ СВЯЗАНА С РИСКОМ ИНФИЦИРОВАНИЯ

Проверка на стерильность препаратов для проведения алерго-вакцинации подтвердила их качество и безопасность.

Сотрудники Массачусетской больницы общего профиля (Massachusetts General Hospital, MGH) не нашли доказательств того, что аллерген-специфическая терапия (АСИТ) связана с риском инфекционного заражения.

В последнее время фармакологическое производство стало предметом пристального внимания из-за вспышки менингита, связанной с инфицированными растворами для спинального введения, которые готовил некий аптечный центр. Этот и другие случаи послужили причиной изменений, предложенных Фармакопеей США: несмотря на то что стерильность препаратов, применяемых для алерговакцинации, никогда не вызвала опасений, было решено отнести их к той же категории средств, в которую входят препараты для внутривенного и спинального введения.

Чтобы подтвердить соответствие препаратов для проведения СИТ указанной категории, сотрудники MGH проанализировали электронные медицинские документы с записями более 6 тыс. врачей о проведении АСИТ в период с 2005 по 2015 г. При этом была возможность отследить, какие пациенты получали лечение по поводу инфекционного заболевания в течение недели после проведения СИТ. Всего в этот период было выявлено 86 случаев инфекции, при этом среди них не наблюдалось инфекций мягких тканей в месте введения или системных инфекций, связанных с проведением АСИТ.

«Наш анализ, основанный на записях о проведении аллерген-специфической терапии в течение 10 лет в трех крупнейших клиниках и нескольких других больницах, включал около 135 тыс. инъекций, – говорит главный автор доклада доктор Эйдан Лонг (Aidan Long), заместитель по лечебной работе подразделения аллергии и клинической иммунологии в отделении ревматологии, аллергии и иммунологии MGH. – Каждый препарат индивидуально готовился для каждого из 3 250 пациентов. При этом мы не выявили ни одного случая инфекционного заражения, связанного с алерговакцинацией».

«Аллерген-специфическая иммунотерапия весьма эффективна при поллинозе и астме, уменьшая интенсивность, частоту и тяжесть симптомов, а также снижая потребность в лекарственных средствах, – добавляет доктор Лонг. – Результаты нашего исследования подтверждают надежность методов, обеспечивающих стерильность препаратов для АСИТ при их индивидуальном приготовлении для каждого пациента. В свою очередь, это означает отсутствие риска инфекционного заражения».

АСИТ повсеместно используется для снижения чувствительности пациента к определенному аллергену, который вызывает клинические проявления заболевания. При этом в организм подкожно вводятся небольшие дозы этого аллергена. Авторы доклада отметили, что разработка принципов безопасности АСИТ началась более ста лет назад с первых попыток провести специфическую гипосенсибилизацию пациента. Тем не менее современные методы приготовления таких препаратов совершенно иные и отвечают всем требованиям безопасности.

противопоказано начинать АСИТ, неконтролируемая БА, аутоиммунные заболевания в активной форме, СПИД, злокачественные новообразования) и относительные (детский возраст 2–5 лет, частично-контролируемая БА, аутоиммунные заболевания в ремиссии, терапия бета-блокаторами, сердечно-сосудистые заболевания, ВИЧ-инфекция). Однако окончательное решение о проведении АСИТ принимается индивидуально для каждого пациента с учетом всех факторов [6].

Метод АСИТ заключается в введении пациенту лечебных аллергенов в возрастающей дозировке до достижения того уровня, при котором отмечается отсутствие или уменьшение выраженности проявлений болезни при последующем контакте с причинно-значимым аллергеном

Вакцинация является временным противопоказанием для проведения АСИТ. Плановая вакцинация проводится за 1 месяц до начала АСИТ или переносится на период после окончания. Необходимость проведения вакцинации во время АСИТ определяет лечащий врач при соблюдении следующих условий. Вакцинация не проводится на 1-м этапе (набор дозы). На 2-м этапе (поддерживающей терапии) нельзя проводить инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день, вакцинация проводится не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена, а следующая инъекция аллергена вводится не ранее чем через 3 недели после вакцинации (при отсутствии побочных реакций на введение вакцины). При СЛИТ на этапе поддерживающей терапии для проведения вакцинации требуется временное прерывание в приеме аллергенного препарата: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день вакцинации и в течение 10–14 дней после вакцинации.

В ходе проведения АСИТ в ответ на введение аллергена могут возникнуть побочные эффекты в виде местных или системных реакций. В случае проведения инъекционных методов АСИТ местные реакции отмечаются у большинства больных и выражаются в виде покраснения, зуда, отека в месте инъекции аллергена. Как правило, местные реакции проходят самостоятельно в течение суток, однако в некоторых случаях могут сохраняться до трех суток. При СЛИТ местные реакции развиваются реже, как правило, проходят самостоятельно в течение 15 мин после приема аллергена, выражаются зудом, жжением в полости рта, отеком слизистой ротовой полости, языка.

Системные реакции – это реакции, возникающие вне области введения аллергена: заложенность носа, чиханье, зуд в носу, зуд век, покраснение глаз, слезотечение, першение в горле, сухой кашель. Реже бывает затрудненное дыхание, появление кожного зуда и высыпаний по всему телу. Системные реакции, как правило, возникают при нарушении правил проведения АСИТ [7] при парентеральном введении аллергена. Тяжелые реакции, включая анафилактический шок, возможны при лечении аллерги-

ном из яда пчел и ос (при наличии у пациента аллергии на яд этих насекомых). Для бытовых и пыльцевых аллергенов такие реакции нехарактерны (менее 0,001% случаев). При проведении СЛИТ системные реакции очень редкие, а угрожающие жизни состояния отсутствуют [8].

В России при сублингвальной АСИТ случаев анафилактического шока не зарегистрировано.

Общепризнанным является факт, что наибольший эффект АСИТ достигается при наиболее раннем от дебюта болезни начале лечения. И целесообразность АСИТ у детей отлично доказана в педиатрической практике. Правильно проведенная АСИТ изменяет естественное течение аллергического заболевания и предотвращает формирование бронхиальной астмы. Как уже было сказано выше, СЛИТ при лечении детей в последние годы становится наиболее часто используемой методикой. Прежде всего, это связано с высоким профилем безопасности такого лечения – низкой реактогенностью СЛИТ, малой вероятностью системных реакций. Важным фактором является и большая комплаентность пациентов: нет необходимости частых визитов к врачу, нет сопротивления лечению (дети младшего возраста неспособны осознавать необходимость инъекций, для них это стресс, сопровождающийся плачем и активным противодействием). И все эти преимущества СЛИТ наблюдаются при сопоставлении с подкожной АСИТ уровне эффективности.

В то же время СЛИТ имеет дополнительные противопоказания:

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

Общепризнанным является факт, что наибольший эффект АСИТ достигается при наиболее раннем от дебюта болезни начале лечения. И целесообразность АСИТ у детей отлично доказана в педиатрической практике

Наибольшая эффективность СЛИТ достигается при лечении респираторной аллергии. Поллиноз (аллергия на пыльцу растений) – одно из самых частых аллергических заболеваний. Наиболее частые проявления поллиноза – это аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма. Возможны и другие проявления сенсibilизации к пыльце растений: гастроэнтерологические (пищевая аллергия), кожные, пыльцевая интоксикация и др. Различные группы растений пылят в разные периоды. Дикорастущие злаковые травы составляют основу обыкновенного газона (т. е. растут как в городских условиях, так и за городом), а время их пыления в сред-

ней полосе России – это июнь-июль (возможно с конца мая). При аллергии на пыльцу злаковых трав симптомы болезни появятся с наступлением лета. Это время наступления школьных каникул, а для взрослых – еще и дачного сезона. Соответственно, для пациента, а для ребенка особенно, лето вместо радости приносит прямо противоположные эмоции. На практике, уехать на весь период пыления злаков в другую климатическую зону (на север, на побережье моря, в горы) невозможно. И обычно используется фармакотерапия противоаллергическими средствами, чаще всего антигистаминными препаратами, а в тяжелых случаях применяют самые мощные лекарства – топические кортикостероиды. Метаанализ СЛИТ и фармакотерапии при лечении злакового поллиноза показал преимущество иммунотерапии. Показана эффективность комбинированной СЛИТ при поллинозе с сенсibilизацией к пыльце злаков, в состав которой входит экстракт аллергенов из смеси пыльцы злаковых трав – ежи сборной, колоска душистого обыкновенного, плевела многолетнего (райграсса), мятлика лугового, тимофеевки луговой в равных пропорциях. Широкий спектр представленных эпитопов позволяет максимально смоделировать природную экспозицию луговых трав. Выяснилось, что использование комбинированной СЛИТ более эффективно влияет на проявления болезни, чем применение препаратов с доказанной эффективностью при данном заболевании – антигистаминных препаратов 2-го поколения и монтелукаста. Эффективность СЛИТ была на уровне или превосходила действие интраназальных глюкокортикостероидов. Кроме того, СЛИТ как комбинация различных аллергенных эпитопов также более эффективна, чем сублингвальная иммунотерапия моноаллергеном (препаратом из пыльцы тимофеевки) [9].

СЛИТ целесообразно начинать за 3–4 месяца до начала пыления злаков, т. е. с середины февраля или начала марта до окончания сезона их пыления. При планировании сроков проведения иммунотерапии необхо-

димо учитывать вероятность перерыва в лечении из-за привходящих обстоятельств (например, возникшей необходимости лечения зубов, ОРВИ, пищевой токсикоинфекции, поездки в другую климатическую зону и др.). Лечение включает в себя 2 этапа: короткую фазу «набора дозы» (таблетки для подъязычного применения с индексом реактивности 100) и длительную «поддерживающую» терапию (таблетки с индексом реактивности 300). Такая предсезонно-сезонная терапия проводится в течение 3–5 лет.

Для детей эффективность и безопасность комбинированной СЛИТ была продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании детей 5–17 лет, страдающих сезонным аллергическим ринитом, а также с бронхиальной астмой, неконтролируемой β_2 -агонистами [10]. В другом исследовании получены достоверные данные о долгосрочном эффекте СЛИТ: в течение 2-летнего срока наблюдения после проведения СЛИТ отмечено уменьшение выраженности симптомов и потребности в лекарственных препаратах [11]. Аналогичные результаты получены у взрослых [12].

Таким образом, потребность в АСИТ значительная. Наиболее адекватной тактикой лечения аллергических заболеваний должно быть сочетание элиминационных мероприятий, АСИТ и при необходимости фармакотерапии. АСИТ должна быть не только основным методом лечения аллергического ринита, риноконъюнктивита, поллиноза, но и способом вторичной профилактики респираторных аллергических заболеваний. Но, несмотря на многочисленные клинические испытания и метаанализы, подтверждающие эффективность АСИТ, она остается недооцененной и, по оценкам, используется менее чем у 10% пациентов с аллергическим ринитом или астмой во всем мире [13]. В то же время в последние годы во многом за счет прогресса СЛИТ отмечается положительная динамика в использовании данного метода лечения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: a long-term (13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 142: 70-78.
2. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия атопических заболеваний. Пособие для врачей. М., 2002, 32 с.
3. Jacobsen L, Wahn U, Bilo M. B. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit – the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy*, 2012, 2: 8-10.
4. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. М.: РААКИ, 2013, 13 с.
5. Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129: 929-34.
6. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*, 2015, 70(8): 897-909.
7. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*, 1998, 53(44): 1-42.
8. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling H-J, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2006, 61(82): 1-20.
9. Devillier Ph, Dreyfus J-F, Demoly P, Calderón MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Medicine*, 2014, 1, 12: 71-74.
10. Wahn V, Tabar A, Kuna P. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123: 160-166.
11. Didier A, Worm M, Horak F. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunology*, 2011, 128: 559-566.
12. Didier A, Malling H-J, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clinical and Translational Allergy*, 2015, 5: 12.
13. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3): 556-68.