

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: проф, д.м.н., Таранушенко Т.Е.

Проверил: доц, к.м.н., Бычковская С.В.

Реферат

На тему: «Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей»

Выполнил: врач-ординатор Попова Д.В.


2009
09.06.18.
С.В. Бычковская
Д.В. Попова

г. Красноярск, 2018 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Определение	5
Механизм действия АСИТ	5
Преимущества АСИТ	7
Принципы отбора пациентов	8
Противопоказания АСИТ	10
Протоколы АСИТ	13
Когда начинать лечение	16
Методы проведения АСИТ	18
Ожидаемые результаты	23
Тактика при нежелательных реакциях	24
Заключение	26
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	28

ВВЕДЕНИЕ

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время аллергия занимает 4-е место в мире среди основных хронических заболеваний. За последний период времени заболеваемость респираторной аллергией удваивалась каждые 10 лет, и на сегодняшний день более 300 млн человек в мире страдают астмой, свыше 500 млн — аллергическим ринитом, при этом у 15–20% заболевание протекает в тяжелой форме.

Аллергические болезни, распространенность которых продолжает увеличиваться, представляют собой глобальную проблему для здравоохранения во всем мире. Причины увеличения заболеваемости респираторной аллергией различны и обусловлены как ухудшением экологии и бесконтрольным применением лекарственных препаратов, так и изменением характера питания и появлением все новых аллергенов. Аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и бронхиальная астма широко распространены среди детей и подростков, обуславливают значительное социально-экономическое бремя и отрицательно влияют на качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей. Вопросы лечения аллергии много лет остаются актуальными и привлекают внимание как ученых, так и практикующих специалистов.

В настоящее время комплексный подход к терапии любого аллергического заболевания включает:

- ограничение контакта с патогенетически значимыми аллергенами;
- лекарственную терапию;
- специфическую иммунотерапию;
- обучение.

Основная цель лечения — достижение контроля над болезнью, но это невозможно без соблюдения следующих принципов:

- регулярной диагностики состояния пациента и приверженности лечению;
- своевременной коррекции терапии и модификации факторов риска обострения;
- регулярного контроля ответа на назначенное лечение (включающего как фиксацию всех нежелательных побочных явлений, так и обострений болезни).

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Однако, весь арсенал лекарственных препаратов, широко используемый сегодня для достижения контроля над аллергией, не может повлиять на течение болезни. Исключительное преимущество отличает такой метод терапевтического воздействия, как *аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)*.

Это патогенетическое лечение IgE-опосредованного аллергического заболевания, при котором аллерген (аллергенный препарат), к которому выявлена повышенная чувствительность и который ответственен за клинические проявления заболевания, вводится в организм пациента по схеме постепенного увеличения дозы. **Основная цель АСИТ** — снижение чувствительности к данному аллергену и, как следствие, уменьшение симптомов, ассоциированных с последующей экспозицией (воздействием) причинного аллергена.

Механизм действия АСИТ

АСИТ — единственный метод этиопатогенетической терапии аллергических заболеваний, который воздействует непосредственно на причину и механизм болезни, вызывает развитие толерантности к аллергену и снижает выраженность симптомов аллергии. В исследованиях было показано, что специфическая гипосенсибилизация связана со снижением уровня специфических иммуноглобулинов (Immunoglobulin, Ig) E и повышением содержания аллергенспецифических IgG, преимущественно класса G4 (снижение соотношения IgE/IgG). Антигенспецифические IgG работают как антагонисты IgE, их продукция блокирует каскад реакций аллергического воспаления, возникающего при контакте IgE с аллергеном. Угнетение активности клеток-участников аллергической реакции после АСИТ показано и на примере торможения дегрануляции базофилов и цитотоксических

тромбоцитов. Изменение ответа Т-клеток на аллерген наблюдается при достижении клинического положительного эффекта от АСИТ и включает уменьшение пролиферативного ответа Т-клеток и образования интерлейкина (Interleukin, IL) 4 с одновременным увеличением продукции IL 10 и трансформирующего ростового фактора (Transforming Growth Factor, TGF). Отмечается повышение экспрессии рецепторов для IL 2 (CD25), HLA-DR (антигенпрезентирующие клетки) и увеличение содержания IL 12, за счет чего обеспечивается поддержка Th1-зависимого клеточного ответа. Более чем у половины пациентов после проведения АСИТ было выявлено значительное увеличение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) IL 2 и интерферона гама (маркеров Th1-клеток, участвующих в запуске и поддержании продукции IgG, которые относятся к блокирующим антителам).

Таким образом, проведение АСИТ приводит к переключению иммунного ответа с IgE на IgG ответ и вырабатывает толерантность Т-лимфоцитов. АСИТ влияет на все этапы развития аллергического ответа, в том числе на иммунологическую фазу, что приводит к переключению иммунного ответа с Th2 на Th1, тормозя как раннюю, так и позднюю фазу аллергического ответа.

Так как этот способ терапии приводит к иммунологически опосредованному снижению чувствительности к действию антигена (аллергена), то в этом было отмечено сходство самой процедуры с вакцинацией, а аллергенных экстрактов – с вакцинами. Поэтому в настоящее время довольно часто вместо терминов «аллергенные экстракты» или «лечебные аллергены» стали использовать термин «аллергенные вакцины» («аллерговакцины»). Следует особо подчеркнуть, что АСИТ проводится только аллергенами, ответственными за развитие клинических проявлений аллергической патологии у данного пациента, а не всем спектром аллергенов, к которым выявлена сенсibilизация.

Преимущества АСИТ

На основе мета-анализа и обзора имеющейся в научной прессе информации было установлено – уже на первом году лечения поллиноза методом АСИТ наблюдается значительное улучшение состояния пациентов по сравнению с пациентами, подвергавшимися только симптоматическому лечению.

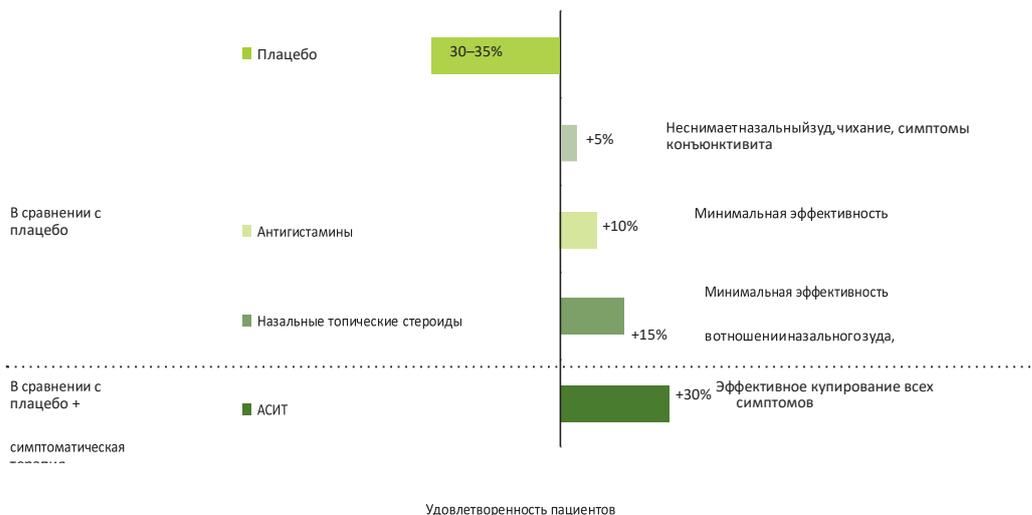


Рис. 1. Сравнительная оценка эффективности различных подходов к лечению поллиноза

Уникальные преимущества АСИТ заключаются в терапевтическом воздействии, которое распространяется на все звенья аллергического ответа и обуславливает:

- снижение органной (тканевой) чувствительности к аллергенной экспозиции;
- снижение неспецифической тканевой гиперреактивности;
- угнетение признаков аллергического воспаления — купирование симптомов аллергического воспаления и достижение ремиссии;
- уменьшение потребности в симптоматических препаратах;

- профилактический эффект (своевременно проведенная эффективная АСИТ предупреждает переход более легких форм бронхиальной астмы в более тяжелые и трансформацию аллергического ринита в бронхиальную астму);
- длительное действие (в отличие от всех существующих методов лечения atopических заболеваний, положительный эффект АСИТ сохраняется на длительный период — в течение нескольких лет).

Клинически лечебное действие АСИТ достигается по завершении 3–5 повторных курсов лечения, но может наступить и после 1-го курса. При этом чем в более раннем возрасте и на более ранних стадиях заболевания проведена АСИТ, тем выше лечебное действие. АСИТ — это единственная патогенетическая этиотропная общедоступная иммуномодулирующая терапия для пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, обусловленными IgE-опосредованным иммунным воспалением.

АСИТ назначается при наличии четких доказательств связи между экспозицией аллергена, симптомами болезни и IgE-зависимым механизмом (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2-го класса реакции и выше), при соблюдении всех элиминационных мероприятий, вне обострения сопутствующей патологии.

Принципы отбора пациентов

АСИТ назначается

- Пациентам с аллергическим ринитом (риноконъюнктивитом)
- Пациентам с легкой и среднетяжелой формой бронхиальной астмы, при показателях FEV1 более 70% от должных величин после адекватной фармакотерапии

- Пациентам, страдающим анафилактическими реакциями на яд жалящих насекомых
- Пациентам, у которых симптомы болезни не контролируются в должной степени после элиминации аллергенов или если полноценная элиминация аллергена невозможна
- Пациентам, имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы
- Пациентам, отказывающимся от длительного (постоянного) приема фармакологических препаратов
- Пациентам, у которых фармакотерапия вызывает нежелательные побочные эффекты

Показания при аллергическом рините: согласно меморандуму ARIA

Меморандум ³ ARIA	Специфическая иммунотерапия
Легкие периодические симптомы	Не рекомендуется
Умеренные/тяжелые периодические симптомы	Показано
Легкие постоянные симптомы	
Умеренные/тяжелые постоянные симптомы	

Показания при atopической астме: согласно меморандуму ВОЗ

Меморандум ВОЗ 1998 ¹ Степени тяжести астмы	Специфическая иммунотерапия
I степень: периодические симптомы	Не рекомендуется
II степень: легкие постоянные симптомы	Показано
III степень: умеренные постоянные симптомы	
IV степень: тяжелые постоянные симптомы	Противопоказано

Противопоказания АСИТ

Противопоказания, как абсолютные, так и относительные, на сегодняшний день остаются одним из самых актуальных аспектов данной медицинской технологии: продолжают обсуждаться и формулируются по мере поступления новых доказательных данных с учетом возможных рисков развития нежелательных побочных эффектов.

Абсолютные:

- Тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты
- Активно протекающее раковое заболевание (опухоль, находящаяся под контролем в течение нескольких лет, не является противопоказанием)
- Тяжелые психические расстройства
- Лечение бета-блокаторами, включая топические формы
- Невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения
- Тяжелая форма бронхиальной астмы, не контролируемая фармакотерапией (FEV1 менее 70% после проведения адекватной фармакотерапии)
- Сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина (эпинефрина)
- Наличие в анамнезе анафилактического шока на АСИТ (для подкожного метода)

Временные противопоказания

- Нестабильная астма
- Любые другие нестабильные аллергические проявления (прогрессирующий ринит, генерализованная крапивница, и т.п.)

- Лихорадка
- Любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения – АСИТ начинают после выздоровления/ достижения ремиссии. Хронические заболевания вне обострения (за исключением перечисленных выше) не являются противопоказанием к проведению АСИТ
- Вакцинация (не следует проводить инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день)

Вопрос активной иммунизации в условиях длительной терапии АСИТ для пациентов детской возрастной категории особенно актуален. Конечно, желательно провести плановую вакцинацию за 1 мес до начала АСИТ или, при наличии такой возможности, после окончания терапии. При наличии показаний вакцинацию проводят на этапе поддерживающей (основной) терапии при соблюдении следующих условий:

- не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена;
- очередную инъекцию аллергена осуществляют не ранее чем через 3 нед после вакцинации.

В случае проведения АСИТ инъекционным методом в период наращивания дозы вакцинация не проводится. При неинъекционной (сублингвальной) АСИТ для осуществления активной иммунизации прием аллергенного препарата временно прерывают: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день введения вакцины и в течение 10–14 дней после профилактической прививки.

Беременность. Фазу наращивания доз не следует начинать во время беременности. В отечественной и зарубежной аллергологии имеются сведения о проведении АСИТ беременным женщинам, однако влияние

АСИТ на плод изучено недостаточно. В связи с этим, при наступлении беременности на фоне АСИТ рекомендуется прекратить АСИТ.

Несмотря на то, что за рубежом допускается возможность использования данной технологии в терапии пациентов раннего возраста, на сегодняшний день в России проведение АСИТ разрешено у детей только с **возраста 5 лет**.

При проведении АСИТ **сублингвальным методом** следует помнить о дополнительных временных противопоказаниях, которыми являются:

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

Однако, следует учесть тот факт, что достижение запланированного эффекта при использовании любой медицинской технологии зависит сразу от нескольких немаловажных факторов. Для успешной АСИТ — это:

- доступность аллергенного препарата;
- ожидаемая эффективность;
- риск возможных нежелательных побочных явлений применения;
- предпочтения пациента и приверженность лечению.

Протоколы АСИТ

Протоколы/схемы АСИТ не являются универсальными – они уникальны для каждого метода и препарата. Различия в схемах обусловлены различиями в химических и терапевтических свойствах препарата.

Любой протокол состоит из *двух фаз*:

- фаза набора максимально переносимой дозы
- фаза основной терапии (поддержания дозы).

В зависимости от длительности протокола АСИТ может быть:

- предсезонной
- предсезонно-сезонной
- круглогодичной.

Для проведения АСИТ используют следующие группы лечебных аллергенов:

- водно-солевые экстракты аллергенов;
- модифицированные лечебные;
- сублингвальные (САГ);
- пероральные.

АСИТ проводится преимущественно водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов, которые помимо аллергенных белков могут содержать другие примеси белкового и небелкового происхождения.

Очищенные аллергены характеризуются высокой степенью антигенной стандартности, стабильности и активности на единицу массы, в связи с чем они обладают повышенной иммунологической безопасностью.

Модифицированные аллергены обладают более благоприятным профилем безопасности и выраженной иммуногенной активностью. В аллергологической практике для проведения АСИТ широко используются аллергоиды и депонированные лечебные аллергены.

За последние годы для проведения АСИТ стали чаще применяться САГ, выпускаемые в виде растворов и дозируемые каплями. Стандартизация САГ производится в тех же единицах, что и лечебных аллергенов для подкожного введения, но дозы САГ во много раз выше, чем при подкожном введении. Существуют быстрорастворимые формы САГ в виде таблеток для однократного приема. В России для проведения АСИТ используются водно-солевые экстракты аллергенов, пыльцевые аллергоиды, САГ производства Sevarpharma (Чехия), сорбированный на фосфате кальция пыльцевой аллерген – препарат Фосталь (Франция).

Предсезонные протоколы используются, как правило, для терапии сезонной аллергии водно-солевыми экстрактами и связаны с повышением риска нежелательных реакций при быстром поступлении в кровь аллергена в условиях естественной экспозиции аллергена. В зависимости от препарата предсезонный протокол начинают за несколько месяцев до начала цветения причинно-значимых растений и заканчивают с началом цветения.

Предсезонно-сезонные протоколы применяются для лечения сезонной аллергии сублингвальными препаратами. При этом терапию начинают за 2–3 месяца до начала цветения причинно-значимых растений и продолжают весь период цветения.

Круглогодичные протоколы применяются для подкожной аллерген-специфической иммунотерапии (пкАСИТ) стандартизованными адъювантными препаратами и сублингвальной аллергенспецифической

иммунотерапии (слАСИТ) при аллергии с круглогодичными клиническими проявлениями, например лечение аллергии на клещей домашней пыли.

Комбинированное использование симптоматического лечения и АСИТ

АСИТ, воздействуя на причины заболевания, способна полностью изменить течение болезни и снизить сенсibilизацию по отношению к естественной экспозиции аллергена. Благодаря этому АСИТ приводит к уменьшению симптомов аллергии и сокращению потребности в медикаментах. Следует отметить, что в ряде случаев необходимо использовать комбинацию АСИТ и симптоматического лечения. Это позволяет облегчить симптомы аллергии в момент обострения заболевания и продолжить АСИТ до окончания курса и достижения желаемого эффекта.

Также комбинация симптоматических препаратов и АСИТ позволяет расширить круг пациентов, которым возможно проведение АСИТ. В частности, правильно подобранная симптоматическая терапия у пациентов со среднетяжелым течением бронхиальной астмы позволяет улучшить показатели $FEV_1 > 70\%$ и провести АСИТ, что в свою очередь приведет к уменьшению симптомов и сокращению потребности в симптоматических препаратах.

Адьювантный или безадьювантный экстракт?

Адьювант (Adjuvant) – вспомогательное средство, вводимое в организм при проведении инъекции препарата вместе с иммуногеном для неспецифической стимуляции иммунного ответа. Адьювант обеспечивает постепенное высвобождение аллергена в организме. В качестве адьюванта используются химические вещества различной природы, нерастворимые или плохо растворимые в воде, в основном гидроксид алюминия и фосфат кальция.

Рис. 2: Варианты диффузии аллергена в организме после инъекции экстракта аллергена

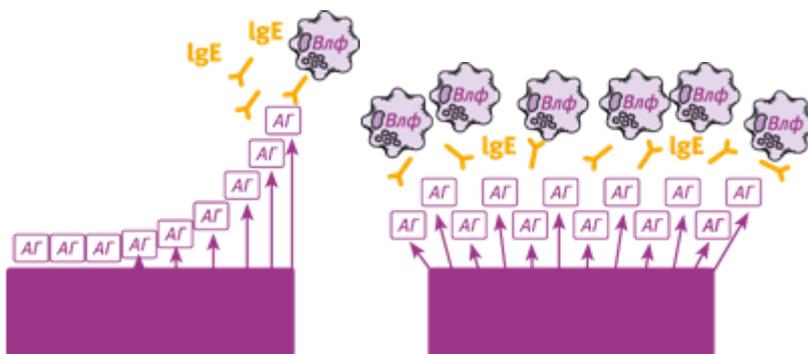


Таблица 1: Основные сравнительные характеристики адьювантных (на примере препарата Фосталь) и водно-солевых аллергенов

	Фосталь	Водно-солевые аллергены
Использование в период цветения	Адьювант обеспечивает депонирование аллергена в месте введения и его постепенную диффузию. В период цветения рекомендуется снижение дозы наполовину.	Уровень концентрации таких аллергенов в крови не стабилен, и при добавлении «естественных» аллергенов возрастает риск нежелательных реакций. Рекомендуется прекращать лечение на время сезона цветения причинно-значимых растений.
Рекомендации ВОЗ, ARIA	Рекомендуют использование депонированных аллергенов для подкожной АСИТ	Не рекомендуют

Когда начинать лечение

Поскольку доказана более высокая эффективность АСИТ на начальных стадиях аллергического заболевания и у пациентов с недавно развившейся аллергией – рекомендуется рассматривать вопрос о назначении АСИТ сразу

же при постановке диагноза аллергии 1 типа (IgE-опосредованной) и выявлении причинно-значимых аллергенов.

АСИТ может быть начата сразу после установления диагноза, если:

- Основные клинические симптомы аллергии купированы или находятся под контролем
- До начала сезона цветения причинно-значимых растений остается достаточно времени (это «достаточное» время различно для разных препаратов и терапевтических схем, к примеру, терапию препаратом Фосталь® «Аллерген пыльцы деревьев» инициируют за 4 и более месяцев до начала сезона цветения причинно-значимых растений)
- В педиатрической практике – возраст пациента 5 лет и старше
- Отсутствуют другие абсолютные или временные противопоказания к АСИТ

Протоколы/ терапевтические схемы АСИТ не являются универсальными – они уникальны для каждого метода и препарата. Различия в схемах обусловлены различиями в химических и терапевтических свойствах препаратов. Для достижения максимальной эффективности и безопасности лечения очень важно в точности следовать протоколу, разработанному и проверенному производителем препарата.

К примеру, при использовании *безадьювантных аллергенов* обычно рекомендуется прекращать лечение на время сезона цветения причинно-значимых растений из соображений безопасности (уровень концентрации таких аллергенов в крови не стабилен, и при добавлении «естественных» аллергенов возрастает риск нежелательных реакций).

При использовании аллергенов на *адьювантной основе* – доза снижается на 50%, но лечение не прекращается – для достижения эффекта и минимизации

рисков важно обеспечить постоянное «фоновое» присутствие аллергена в организме пациента, а стабильность концентрации гарантирована адьювантом.

Методы проведения АСИТ

Выбор аллергена для проведения АСИТ основывается на оценке данных аллергологического анамнеза, результатов кожного тестирования, аллергодиагностики *in vitro*, при необходимости – провокационных назальных и конъюнктивальных тестов с аллергенами.

В настоящее время используются инъекционные и неинъекционные методы проведения АСИТ.

Инъекционный способ проведения АСИТ состоит в подкожном введении аллергенов в нижнюю треть плеча.

К неинъекционным методам АСИТ относятся следующие способы ее проведения:

- пероральный метод, предусматривающий одномоментное проглатывание аллергена в каплях, таблетках или капсулах;
- сублингвальный метод, при котором аллерген удерживается под языком в течение 1–2 минут и затем проглатывается или выплевывается;
- интраназальный метод, при котором водная или порошкообразная форма аллергена вводится в нос при помощи пипетки или специального устройства.

Лечебную смесь аллергенов для иммунотерапии готовят с учетом выраженности выявляемой к ним чувствительности, выбирая при этом главные, клинически значимые аллергены. Не рекомендуется смешивать

неродственные аллергены, поскольку они обладают взаимно подавляющей активностью (пыльцевые аллергены теряют свою активность при смешивании с аллергенами клещей домашней пыли, плесеней, тараканов).

Эпитопы и сходство эпитопов, перекрестная реактивность

Эпитопы – это молекулярные структуры, обычно группа аминокислот в аллергене, посредством которого аллергены распознаются IgE. Существует различие между линейными эпитопами (последовательность аминокислот) и конформационными эпитопами, то есть, эпитопами, образованными при группировке аминокислот в плане их пространственной конфигурации. В основе перекрестной реактивности лежит сходство эпитопов: различные аллергены могут содержать общие эпитопы, которые так же сходны, как и гомологичные молекулы (молекулы со сходной аминокислотной последовательностью).

Пример 1: аллергены пыльцы березы и яблока имеют несколько сходных эпитопов.

Пример 2: пыльца кипариса может вызывать аллергические реакции, а производство диагностических и лечебных экстрактов аллергенов кипариса остается еще очень сложным. Однако аллергию на кипарис можно диагностировать и лечить с помощью экстракта пыльцы можжевельника, так как он содержит большинство сходных с пылью кипариса эпитопов. Следовательно, экстракт можжевельника является эффективной заменой при аллергии на пыльцу кипариса.

Пример 3: Аллерген Bet v1 – это мажорный аллерген, имеющий сходство (до 80%) с аллергенами других деревьев. Так, Bet v1-положительные пациенты обычно полисенсibilизированы не только к березе, но и к многим другим видам растений (ольхе, лесному ореху, грабу и др.). Дальнейшее изучение

перекрестной реактивности позволит, в перспективе, заменить некоторые аллергены, произведенные из естественного сырья, рекомбинантными.

Начальную дозу лечебных аллергенов подбирают путем алергометрического титрования с использованием prick-теста или внутрикожного теста с последующим началом АСИТ с разведения аллергенов, вызвавших сомнительную или слабopоложительную реакцию. Чаще всего АСИТ начинают с введения аллергенов в разведении 1 : 1000000 (10^{-6}).

Парентеральный способ терапии является основным методом АСИТ. При данном методе иммунотерапии осуществляют постепенное наращивание дозы вводимого аллергена до достижения максимальной терапевтической дозы и в последующем проводят поддерживающую терапию. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы лечебные аллергены в концентрации 10^{-6} (0,01 PNU в 1 мл) по 10^{-4} (1 PNU в 1 мл) вводят подкожно ежедневно или через день, затем с интервалом 7–10 дней до достижения поддерживающей дозы, которую вводят с интервалом 14 дней. АСИТ больных поллинозами детей заканчивают за 2 недели до начала сезона цветения причинно-значимых растений.

За последние годы в алергологической практике стала шире использоваться ускоренная схема проведения АСИТ. Ее применяют в случаях, когда возникает необходимость в сокращении сроков лечения и ускорении достижения поддерживающей дозы лечебных аллергенов для продолжения лечения. При проведении парентеральной АСИТ по ускоренной схеме аллергены вводят подкожно от 2 до 3 раз в день, лечение проводится в алергологическом отделении.

Парентеральная АСИТ может проводиться модифицированными аллергенами. **Аллергоиды** характеризуются уменьшенной алергенностью и

значительной иммуногенностью. Применение их позволяет повышать эффективность лечения за счет введения большей суммарной дозы лечебных аллергенов и меньшей частоты развития побочных явлений. Первые подкожные инъекции аллергоидов проводятся ежедневно или через день. При введении аллергоидов в разведении 1 : 100 интервал между инъекциями увеличивается и составляет 3 дня. При иммунотерапии аллергоидами подкожно может вводиться цельный аллергоид с интервалом в 7 дней.

К пролонгированным формам лечебных аллергенов относится препарат Фосталь, содержащий ультрафильтрованный экстракт смеси пыльцы деревьев (ольха, береза, граб, орешник обыкновенный), адсорбированный на суспензии фосфата кальция. Содержание активного вещества в препарате выражается индексом реактивности (ИР/мл), определяемым с использованием экстракта аллергена 100 ИР/мл при кожном тестировании.

Для достижения максимальной терапевтической дозы осуществляется постоянное увеличение подкожно вводимой дозы аллергена с минимальной концентрацией 0,01 ИР/мл до максимальной 10 ИР/мл.

Для проведения поддерживающей терапии препарат вводится в концентрации 10 ИР/мл в объеме 0,8 мл. Первые две поддерживающие инъекции препарата Фосталь вводятся с интервалом 15 дней, затем 1 раз в месяц или реже, но интервал между инъекциями не должен превышать 6 недель. Иммунотерапия поддерживающей дозой этого препарата проводится в течение **3–5 лет**. АСИТ препаратом Фосталь достаточно эффективна для больных поллинозом.

За последние годы в лечении детей с atopическими болезнями широкое применение находит **сублингвальная АСИТ**. Терапевтическую эффективность ее связывают с взаимодействием высоких доз лечебного аллергена с мукозальной иммунной системой, приводящим к формированию

аллерген-специфической толерантности. Сублингвальная АСИТ вызывает увеличение числа CD4+CD25+Foxp3+ клеток в слизистой оболочке полости рта, сопровождающееся повышением содержания в сыворотке крови аллерген-специфических IgG1 и IgG4, а также возрастанием в сезон цветения растений уровней IgA1 и IgA2. Установлено, что под влиянием сублингвальной АСИТ при поллинозах после 2 лет лечения отмечается возрастание уровней аллерген-специфических IgE, IgG, IgG4, IgA, а также ТФР-β, при этом выявляется связь между повышением содержания IgA и ТФР-β после первого и второго курсов иммунотерапии.

В настоящее время в России сублингвальная АСИТ проводится детям в основном стандартизированными аллергенами: весенняя смесь ранняя (аллергены пыльцы деревьев), смесь трав (аллергены пыльцы луговых трав), осенняя смесь пыльцевая (аллергены пыльцы сорных трав) и смесь плесеней наружных (грибковые аллергены) фирмы Sevapharma (Чехия).

Содержание активного вещества в указанных аллергенах выражено в биологических единицах JSK (единица стандартного качества), соответствующих PNU. Аллергены выпускаются во флаконах с различной концентрацией: 0,1; 1; 10; 100; 1000 и 10000 JSK/мл (PNU/мл). АСИТ проводится в два этапа: фаза инициации (она характеризуется постепенным повышением доз и концентрации до предельно допустимой дозы) и фаза поддержания, которая характеризуется многократной подачей максимально допустимой дозы. Начиная с 1 капли минимальной концентрации (0,1 JSK) каждый последующий прием доза повышается на 1 каплю вплоть до дозы 10 капель. В последующем переходят на более высокую концентрацию и опять повышают дозу от 1 до 10 капель. По достижении наивысшей концентрации максимальное количество (10 капель в сутки) назначают 3 раза в неделю. Кратность назначения препарата корректируется в соответствии с

переносимостью препарата и состоянием больного. Сублингвальная АСИТ может проводиться как круглогодично, так и в предсезонный период.

Ожидаемые результаты

Изменения иммунных показателей (IgE, IgG4), наблюдаемые во время курса лечения алерговакцинами, не всегда коррелируют с клинической эффективностью. Поэтому врач может оценить эффективность с помощью двух основных параметров:

Клинический параметр: улучшение симптомов аллергического заболевания.

Лекарственный параметр: снижение потребления симптоматических препаратов.

Клиническая эффективность обусловлена следующими особенностями действия АСИТ

1. Формируется снижение тканевой (органной) чувствительности к аллергенной экспозиции, что многократно подтверждено как результатами клинических наблюдений, так и проведением провокационных проб с аллергеном.
2. Возникает снижение неспецифической тканевой гиперреактивности, что, в частности, устанавливается по снижению чувствительности к разным медиаторам аллергии.
3. Клинически эффективная АСИТ сопровождается снижением признаков аллергического воспаления.

В среднем, эффективность АСИТ проявляется в промежутке между 6 и 12 месяцами при круглогодичной аллергии или после одного-двух сезонов цветения при сезонной аллергии. В случае отсутствия улучшений после одного года лечения круглогодичной аллергии или двух сезонов лечения при

сезонной аллергии необходимость проведения АСИТ у данного пациента следует пересмотреть. Лечение необходимо продолжать в течение 3–5 лет (или 3–5 последующих сезонов цветения при сезонной аллергии). Эффективность АСИТ сохраняется после окончания лечения. Снижение неспецифической тканевой гиперреактивности и противовоспалительное действие, так же, как и специфическая гипосенсибилизация, удерживаются на протяжении длительного (многолетнего) периода наблюдений после завершения АСИТ.

Тактика при нежелательных реакциях

	ТИП РЕАКЦИИ	ЛЕЧЕНИЕ	БУДЕТ ЛИ ПРОДОЛЖЕНА АСИТ?
РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ВВЕДЕНИЯ	НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ МЕСТНЫЕ РЕАКЦИИ (диаметр папулы <5 см у взрослых или <3 см у детей)	<ul style="list-style-type: none"> Пузырь со льдом на область местной реакции 	<ul style="list-style-type: none"> Продолжить АСИТ без каких-либо изменений
	ВЫРАЖЕННЫЕ РЕАКЦИИ (диаметр папулы ≥5 см у взрослых или ≥3 см у детей)	<p>Отек и гиперемия:</p> <ul style="list-style-type: none"> Пероральные антигистаминные препараты (блокаторы H1-гистаминовых рецепторов) В случае неэффективности пероральных антигистаминных препаратов – пероральные кортикостероиды: от 2 мг/кг до 60 мг/сут в течение 2–3 дней 	<p>Фаза начальной терапии (набор дозы):</p> <ul style="list-style-type: none"> Во время следующей инъекции: повторить предшествующую хорошо переносимую дозу и, если не наблюдается нежелательная реакция, то во время последующих инъекций продолжить увеличение дозы <p>Фаза основного лечения (поддержания дозы):</p> <ul style="list-style-type: none"> Во время следующей инъекции: ввести только половину стандартной дозы и, при хорошей переносимости, во время последующих инъекций, вернуться к полной дозе
РЕАКЦИИ ВНЕ МЕСТА ИНЪЕКЦИИ	СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	<p>Ринит средней степени тяжести / крапивница средней степени тяжести:</p> <ul style="list-style-type: none"> Пероральные антигистаминные препараты (блокаторы H1-гистаминовых рецепторов) Пероральные кортикостероиды: от 2 мг/кг до 60 мг/сут в течение 2 или 3 дней <p>Бронхиальная астма средней степени тяжести (бронхоспазм или снижение ≥ 20% должных значений ПСВ, сопровождающиеся или не сопровождающиеся кашлем или респираторным дистресс-синдромом):</p> <ul style="list-style-type: none"> 2 ингаляции β₂-агониста короткого действия (повторно через 5–10 минут) или распыление через небулайзер β₂-агониста (сальбутамола в дозе 0,12 мл/кг 0,5%-ного раствора или одного флакона тербуталина) 	<p>Фаза начальной терапии (набор дозы):</p> <ul style="list-style-type: none"> Контроль симптомов; Во время следующей инъекции: повторить предшествующую, хорошо переносимую дозу и при отсутствии нежелательных реакций, во время последующих инъекций, продолжить увеличение дозы <p>Фаза основного лечения (поддержания дозы):</p> <ul style="list-style-type: none"> Контроль симптомов Во время следующей инъекции: ввести только половину стандартной дозы и, при хорошей переносимости, во время последующих инъекций вернуться к полной дозе

	ТИП РЕАКЦИИ	ЛЕЧЕНИЕ	БУДЕТ ЛИ ПРОДОЛЖЕНА АСИТ?
РЕАКЦИИ ВНЕ МЕСТА ИНЪЕКЦИИ	СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ	Крапивница тяжелой степени/ ангионевротический отек: <ul style="list-style-type: none"> • Пероральные кортикостероиды: от 2 мг/кг до 60 мг/сут в течение 2 или 3 дней • Пероральные антигистаминные препараты (блокаторы H1-гистаминовых рецепторов) Бронхиальная астма тяжелой степени: <ul style="list-style-type: none"> • Распыление через небулайзер β2-агониста (сальбутамола в дозе 0,02 мл/кг 0,5%-ного раствора или одного флакона тербуталина) • или ингаляции β2-агониста короткого действия (повторяются неоднократно через 5–10 минут до полного купирования бронхоспазма) • Метилпреднизолон: 2 мг/кг в/в • Кислород интраназально 	<ul style="list-style-type: none"> • Пролечить реакцию и убедиться, что симптомы полностью исчезли • Вопрос, продолжать ли подкожную АСИТ в более низких дозах или прекратить АСИТ, решается индивидуально для каждого пациента
	АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК	Генерализованная реакция (крапивница + бронхиальная астма ± снижение АД): <ul style="list-style-type: none"> • Уложить пациента на спину так, чтобы его/ее ноги находились выше головы, или на бок (безопасное положение при рвоте) • Адреналин в/м: 0,01 мг/кг, можно повторить через 15–30 минут (при массе тела <20 кг – доза 0,15 мг; при массе тела >20 кг – доза 0,30 мг; при массе тела 75–80 кг – 2 дозы по 0,30 мг) • Кислород интраназально • Антигистаминные препараты в/в • Метилпреднизолон 2 мг/кг в/в • Введение жидкости в/в, если у пациента артериальная гипотензия Обратиться за неотложной помощью	Прекратить подкожную АСИТ

Безопасность АСИТ

При проведении парентеральной АСИТ побочные явления в виде крапивницы и бронхоспазма отмечаются у 2,8 % детей с БА. В ходе сублингвальной АСИТ системных реакций отмечено не было. Возникшие при проведении сублингвальной АСИТ побочные реакции у 11 % детей с поллинозом проявлялись обострением АР, атопического дерматита и БА.

У 16,7 % детей, получавших сублингвальную АСИТ, и у 28,9 % больных при интраназальной АСИТ были выявлены местные побочные реакции в виде обострения АР, зуда слизистой оболочки губ и щек, исчезающих после назначения антигистаминных препаратов. Частота побочных явлений при проведении АСИТ меньше при использовании высокоочищенных, стандартизированных аллергенов и постепенном наращивании дозы лечебных аллергенов. Тщательное наблюдение за ребенком в ходе иммунотерапии, индивидуальный с учетом состояния больного подход к

наращиванию дозы лечебных аллергенов, достижение максимальной дозы вводимых аллергенов и последующее проведение продолжительной поддерживающей терапии – важные условия для достижения оптимального эффекта от АСИТ.

Заключение

Таким образом, АСИТ — единственный этиопатогенетический метод терапии аллергических болезней — назначается при наличии четких доказательств связи между экспозицией аллергена, симптомами болезни и IgE-зависимым механизмом. АСИТ индуцирует клиническую и иммунологическую толерантность, имеет продолжительную эффективность и может предотвращать прогрессирование аллергических болезней: уменьшает вероятность формирования бронхиальной астмы у больных аллергическим ринитом и конъюнктивитом и расширения спектра сенсibilизации. Показано положительное влияние АСИТ на качество жизни пациента и членов его семьи.

Аллергенспецифическую иммунотерапию должен проводить специалист аллерголог-иммунолог. Лечение проводится только в специализированных аллергологических кабинетах амбулаторно-поликлинических учреждений и аллергологических отделениях стационаров/дневных стационаров. Длительность терапии, как правило, — 3–5 лет. Подбор препарата и пути введения осуществляются специалистом индивидуально. Сублингвальная АСИТ более предпочтительна для детей: она безболезненна, удобна с позиции пути введения и имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с подкожным методом. Премедикация антигистаминными препаратами второго поколения или антагонистами антилейкотриеновых рецепторов может снизить распространенность и выраженность нежелательных эффектов. Противопоказаниями к проведению

аллергенспецифической иммунотерапии являются тяжелые сопутствующие состояния: онкологические заболевания, тяжелые иммунопатологические процессы и СПИД, неконтролируемая тяжелая персистирующая бронхиальная астма. При этом во всех остальных случаях индивидуальный риск и возможная польза лечения должны быть тщательно взвешены и проанализированы специалистом. Фармакоэкономические модели, основанные на данных клинических исследований и метаанализов, указывают на то, что АСИТ является экономически эффективной технологией лечения и профилактики аллергических болезней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллерген-специфическая иммунотерапия детей с аллергическими заболеваниями. И.И. Балаболкин, журнал «Фарматека» №s4-14, 2014г.
2. Вишнёва Е. А., Намазова-Баранова Л. С. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей: перспективы профилактики и лечения. Педиатрическая фармакология. 2015;
3. Вишнева ЕА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева АА, Эфендиева КЕ, Левина ЮГ, Томилова АЮ. и др. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей. Стандартизация подходов к оценке эффективности. Педиатрическая фармакология. 2015;
4. Вишнёва Е. А., Намазова-Баранова Л. С., Алексеева А. А., Селимзянова Л. Р., Левина Ю. Г., Эфендиева К. Е., Добрынина Е. А. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей: современное состояние вопроса. Педиатрическая фармакология. 2016;
5. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. М., 2013. 228 с.
6. Мировые стандарты аллерген-специфической иммунотерапии. Научный обзор.
7. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2015