

28. Кудрявцева А.В., Балаболкин И.И. Циклоспорин в терапии тяжелых форм атопического дерматита у детей // *Вопр. практ. педиатрии*. 2009. Т. 4, № 5. С. 18–21.
29. *Drugs*. 2009. Vol. 69. P. 297. / G. Ricci, A. Dondi, A. Patrizietal. doi:10.2165/00003495-200969030-00005
30. NICE [Электронный ресурс] *The National Institute for Health and Care Excellence*. 12.2007. URL <http://www.nice.org.uk/guidance/cg57/resources/atopic-eczema-in-under-12s-diagnosis-and-management-975512529349>. (дата обращения 24.02.2017).
31. *Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in a dequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial* / D. Thaci, E.L. Simpson, L.A. Beck et al. // *Lancet*. 2016. Jan. 2. Vol. 387, № 10013. P. 40–52. ■

ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ АЛЛЕРГЕН-ИММУНОТЕРАПИИ

Е.А. Грищенко

ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», Москва

В данной статье рассматриваются распространенность связанных с аллерген-иммунотерапией (АИТ) побочных реакций (включая тяжелые системные реакции), факторы риска системных реакций, противопоказания к проведению АИТ и некоторые пути повышения безопасности данного метода лечения аллергических заболеваний.

Ключевые слова: аллерген-иммунотерапия, побочные реакции, противопоказания к аллерген-иммунотерапии.

Safety of allergen immunotherapy

Е.А. Grishchenko

Scientific and clinical advisory center of an allergology and immunology, Moscow, Russia

This article examines the rate of associated with allergen immunotherapy (AIT) adverse reactions (including severe systemic reactions), risk factors for systemic reactions, contraindications to AIT and some ways to improve the safety of this method of treatment of allergic diseases.

Key words: allergen immunotherapy, adverse reactions, contraindications to allergen immunotherapy

На протяжении уже более 100 лет аллерген-иммунотерапия (АИТ) является частью противоаллергических стратегий. Но безопасность АИТ по-прежнему является одним из «слабых» мест, а в некоторых гайдлайнах рассматривается как серьезный, ограничивающий ее применение фактор [1]. Одним из главных недостатков АИТ считается способность индуцировать тяжелые побочные реакции – особенно обострение астмы или анафилаксию [2].

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ АИТ И ИХ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Побочные реакции АИТ могут быть как местными, так и системными. Местные реакции встре-

чаются довольно часто как при подкожной иммунотерапии (ПКИТ) (эритема, зуд, уплотнение и отек в месте инъекции), так и при сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) (орофарингеальный зуд и/или отек), и отмечаются у 82% пациентов, получающих ПКИТ, и у 75% – СЛИТ [3].

При оценке побочных реакций АИТ необходимо разделять системные реакции, влияющие на безопасность лечения, и местные реакции, которые могут влиять на переносимость терапии [4].

В мета-анализ Kristiansen и соавт. были включены 32 исследования, найденные в 9 международных медико-биологических базах данных. В общей сложности 7 исследований – 6 СЛИТ (5 рандомизированных и 1 контролируемое «до-после») и

Таблица 1. *Классификация системных побочных реакций при ПКИТ (по данным WAO, 2010 г.) и СЛИТ (по данным WAO, 2013 г.) [8]*

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
<p>Наличие симптомов со стороны одной системы органов</p> <p>Кожа: Генерализованный зуд, крапивница, гиперемия или ощущение жара <i>или</i> Ангионевротический отек (но не гортани, языка или язычка) <i>или</i></p> <p>Верхние дыхательные пути: Ринит (чихание, ринорея, зуд и/или заложенность носа) <i>или</i> Першение в горле <i>или</i> Кашель, связанный с поражением верхних дыхательных путей, но не легких, гортани или трахеи <i>или</i></p> <p>Конъюнктивы: Гиперемия, зуд или слезотечение <i>или</i></p> <p>Другое: Тошнота, металлический привкус во рту, головная боль</p>	<p>Наличие симптомов со стороны более одной системы органов <i>или</i></p> <p>Нижние дыхательные пути: Астма: кашель, свистящее дыхание, одышка (снижение ПСВ меньше чем на 40% или снижение ОФВ1, обратимые на фоне применения ингаляционных бронходилататоров) <i>или</i></p> <p>Желудочно-кишечный тракт: Боли в животе, рвота или диарея <i>или</i></p> <p>Другое: Спазмы в области матки</p>	<p>Нижние дыхательные пути: Астма (снижение ПСВ или ОФВ1, не поддающиеся лечению ингаляционными бронходилататорами) <i>или</i></p> <p>Верхние дыхательные пути: Отеки гортани, язычка или языка со стридором или без</p>	<p>Нижние или верхние дыхательные пути: Дыхательная недостаточность с потерей сознания или без <i>или</i></p> <p>Сердечно-сосудистая система: Гипотония с потерей сознания или без</p>	<p>Смерть</p>

одно рандомизированное ПКИТ сообщили о неблагоприятных реакциях. В рандомизированных исследованиях СЛИТ сообщается об отсутствии различий между числом или типом побочных реакций между группой пациентов с аллергией и контрольной группой. Развитие генерализованного зуда сообщалось в трех исследованиях СЛИТ. Одно из рандомизированных исследований показало, что у 4 из 271 детей (1,5%), получавших СЛИТ, развился единичный эпизод генерализованного зуда, не потребовавший терапевтического вмешательства.

Другое рандомизированное исследование сообщило о единичном эпизоде системного зуда в ходе СЛИТ среди 144 детей группы СЛИТ. В контролируемом «до–после» исследовании показано, что 5 из 57 взрослых пациентов, получавших СЛИТ, испытывали транзиторный оральный зуд. Рандомизированное исследование ПКИТ, оценивающее безопасность у детей в возрасте 6–14 лет, не сообщило о каких-либо серьезных местных или системных реакциях на протяжении 3-летнего периода лечения 15 пациентов группы ПКИТ [5].

Сведения об авторе:

Грищенко Елена Андреевна — врач аллерголог-иммунолог ООО «Научно-клинического консультативного центра аллергологии и иммунологии», Москва, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: lenysionok@mail.ru.

В исследовании ПКИТ, включавшем 360 пациентов, в общей сложности получивших 9678 инъекций, частота побочных реакций среди всех инъекций составила 16,3%. Частота слабых местных реакций составила 15,9%, тогда как выраженные местные реакции встречались в 0,4% случаев. В одном из опросов 249 пациентов, получавших ПКИТ, только 4% опрошенных прекратили лечение по причине развития местных реакций [4].

В обзоре Vadlamudi и Shaker сообщается, что ПКИТ имеет превосходный профиль безопасности. Однако, несмотря на низкую частоту системных реакций, частота летальных исходов составляет около одного случая на 2 миллиона пациентов и 5,4 случаев – на миллион инъекций [6].

В недавнем исследовании системных реакций при ПКИТ Epstein и соавт. показали, что в то время как до 2002 года зафиксировано около 3,4 летальных случаев в год на фоне ПКИТ, за период с 2008 по 2012 год был подтвержден только один летальный случай. В этом же исследовании показано, что частота нефатальных системных аллергических реакций оставалась стабильной, и коррекция дозы во время сезона пыления, вероятно, приводила к уменьшению риска развития тяжелых системных реакций. На основании этого Epstein и соавт. пришли к выводу, что частота смертельных реакций при ПКИТ с внедрением и соблюдением гайдлайнов снизилась, но частота системных аллергических реакций осталась стабильной [6].

В обзоре, оценивающем безопасность ПКИТ за 4-летний период, включавший 23,3 миллиона визитов с целью проведения инъекций, системные реакции составили 0,1% от всех визитов, 97% из них были квалифицированы как легкие или умеренной тяжести. Зарегистрирован приблизительно 1 случай тяжелой системной реакции на 1 миллион инъекций, что коррелирует с данными предыдущих обзоров [3].

В крупномасштабных исследованиях Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology – AAAAI) с 1990 по 2001 год фатальные исходы при ПКИТ фиксировались с частотой 1 на 2–2,5 миллиона инъекций. Эти данные были подтверждены в исследовании североамериканских аллергологов (2008): на 10000 инъекций приходилось 10,2 системных реакций, 3% из которых были классифицированы как «жизнеугрожающие

анафилаксии с тяжелой степенью непроходимости дыхательных путей или обструкцией верхних дыхательных путей со стридором или гипотонией с потерей сознания или без» [7].

В 2010 году была сформулирована 5-ступенчатая классификация ассоциированных с АИТ (как с ПКИТ, так и СЛИТ) системных реакций, основанная на степени тяжести и вовлеченности различных органов и систем (таблица 1) [3].

Данные ряда мета-анализов и крупных исследований показывают, что СЛИТ обладает лучшим профилем безопасности, чем ПКИТ. На стадии набора дозы частота системных реакций при ПКИТ составляет примерно 0,1–0,2% от всех инъекций и 2–5% от общего числа пациентов, в то время как при СЛИТ – 0,056% от всех доз [2].

На сегодняшний день подтвержденных сообщений об ассоциированных со СЛИТ летальных осложнениях нет [3].

С целью улучшения и совершенствования контроля и предоставления отчетов по безопасности СЛИТ рабочая группа Всемирной организации по аллергии (World Allergy Organization – WAO) разработала трехступенчатую классификацию местных побочных реакций, основанную на субъективных симптомах пациентов (таблица 2). Прекращение терапии вследствие местных реакций (степень 3) – один из факторов, определяющих степень тяжести в данной классификации [3].

Большинство СЛИТ-ассоциированных местных реакций наблюдаются в течение короткого периода в начале лечения и прекращаются в течение нескольких дней или недель самостоятельно без какого-либо медикаментозного вмешательства [3].

В Кокрановском обзоре (2011), демонстрирующем клиническую эффективность СЛИТ у пациентов с аллергическим ринитом (с или без сопутствующей астмы и конъюнктивита), сообщений о системных реакциях, анафилаксии, использовании эпинефрина и летальных исходах нет [6].

Подробный обзор СЛИТ идентифицировал 66 опубликованных исследований (4378 пациентов и около 1181000 доз), в которых содержалась информация о безопасности [7].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Сох и соавт. в США, включавшее 473 взрослых пациента, получавших СЛИТ пылью пяти злаковых трав в виде

Таблица 2. Классификация местных побочных реакций при СЛИТ (по данным WAO) [8].

Симптомы	Степень 1 (легкая)	Степень 2 (умеренная)	Степень 3 (тяжелая)	Неизвестная степень тяжести
Зуд/отек ротовой полости, языка или губ; першение в горле, тошнота, боли в животе, рвота, диарея, изжога или отек язычка	Симптомы не беспокоят пациента, не требуют симптоматического лечения и прекращения СЛИТ	Симптомы причиняют беспокойство, требуют симптоматического лечения, но не требуют прекращения СЛИТ	Симптомы причиняют беспокойство, требуют симптоматического лечения и прекращения СЛИТ	Лечение прекращено, но нет описания степени тяжести симптомов пациентом/врачом

таблеток, показало, что никаких анафилактических реакций не наблюдалось, и наиболее частыми побочными реакциями были оральный зуд, зуд горла и назофарингит [6].

Большое исследование, включавшее 1501 детей и взрослых с аллергией на пыльцу злаковых трав, получавших СЛИТ в виде таблеток, содержащих пыльцу злаковых трав, было проведено в США в 2014 году. Помимо эффективности, оно показало безопасность СЛИТ, поскольку большинство побочных реакций были местными, и никаких серьезных побочных реакций не отмечалось. Следует отметить, что у пациентов с аллергическим ринитом/конъюнктивитом и хорошо контролируемой легкой астмой СЛИТ не приводила к увеличению частоты связанных с лечением неблагоприятных реакций в сравнении с пациентами без астмы [6].

Недавнее канадское исследование данных трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием 2284 пациентов, получавших СЛИТ пыльцой злаковых трав в виде таблеток, показало, что около 90% связанных с лечением неблагоприятных реакций имели легкую или умеренную степень тяжести, у двух участников возникли умеренно-тяжелые и тяжелые системные реакции, которые разрешились в течение часа без медицинского вмешательства или лечения [6].

Результаты недавнего 3-летнего клинического исследования таблеток пыльцы злаковых трав позволяют предположить, что профиль безопасности СЛИТ улучшается из года в год с уменьшением частоты локальных реакций и степени их тяжести [7].

Эффективность и безопасность СЛИТ была показана при аллергии на пыльцу амброзии и клещей домашней пыли [6].

В обзоре Calderon (2012) были рассмотрены 11 опубликованных в индексируемых рецензируемых журналах случаев анафилаксии (все нелетальные), диагностированных в соответствии с критериями WAO и возникших примерно на 1 миллиард доз СЛИТ во всем мире с 2000 года [7].

Среди этих 11 случаев преобладали кожные и респираторные симптомы, что характерно для анафилаксии в целом. У 6 из 11 пациентов, вероятно, развились гипотония и шок. У двух пациентов отмечались боли в животе, часто забываемые как возможные симптомы анафилаксии. Два других пациента отмечали боль в груди (другой часто упускаемый симптом анафилаксии). Лихорадка у одного из пациентов сама по себе не являлась симптомом анафилаксии, хотя могла выступать в качестве усиливающего ее фактора. Важно отметить, что данные изолированные клинические случаи не отражают обычную практику при СЛИТ. Скорее, они возникли на фоне применения нестандартизированных экстрактов, смесей аллергенов, использования ускоренных протоколов, при передозировке и проведении СЛИТ пациентам, у которых ранее, по причине серьезных неблагоприятных реакций, пришлось прекратить ПКИТ [7].

По данным Федеральных клинических рекомендаций по аллергологии (2014), за весь период наблюдения при проведении АСИТ сублингвальными аллергенами в России случаев анафилактического шока не зарегистрировано [9].

Не стоит забывать, что СЛИТ пыльцевыми аллергенами может быть ассоциирована с развитием эозинофильного эзофагита. Также триггером данной патологии может быть проведение оральной иммунотерапии при пищевой аллергии. Что же касается применения АИТ при пищевой аллергии, то, вследствие риска развития побочных реакций, включая анафилаксию, согласительный доку-

мент Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) не рекомендует АИТ пищевыми аллергенами в рутинной клинической практике. АИТ при пищевой аллергии должна проводиться только в высокоспециализированных центрах с квалифицированным персоналом и необходимым для оказания неотложной помощи оборудованием в соответствии с клиническим протоколом, одобренным местным этическим комитетом [3].

Хотя частота случаев анафилаксии при СЛИТ, вероятно, занижена, данную тенденцию следует принимать во внимание и при ПКИТ [7].

Отсутствие в большинстве стран, широко использующих АИТ, систематических баз отчетности, документирующих серьезные нежелательные явления, опасные для жизни или приводящие к летальному исходу, представляет существенную проблему [10].

Высказано предположение, что случаи анафилаксии при СЛИТ (которые обычно возникают за пределами медицинских учреждений) сообщаются с большей вероятностью, чем при ПКИТ (которые чаще возникают в медицинских учреждениях) [7].

Фармакологический надзор и анализ причинно-следственных связей между приемом аллергенов и развитием серьезных побочных реакций также осложняется применением нестандартизированных и незарегистрированных препаратов [7].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ АИТ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Международный консенсус по АИТ (2015) сообщает, что СЛИТ продемонстрировала эффективность и безопасность даже у детей 3-летнего возраста. Однако от Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency – ЕМА) требуются дальнейшие новые исследования эффективности и безопасности АИТ в педиатрии [3].

В 2012 году EAACI опубликовала документ, в котором сообщила, что профиль безопасности ПКИТ и СЛИТ в педиатрической популяции тщательно оценен в большинстве клинических исследований. Показано, что ПКИТ безопасна у детей с аллергическим ринитом и легкой и умеренной астмой. Летальные и жизнеугрожающие реакции

вследствие ПКИТ у детей возникают очень редко. Большинство побочных реакций при СЛИТ локализируются в слизистой полости рта, сообщений о тяжелых системных реакциях очень мало. Зарегистрировано несколько случаев анафилаксии у детей при СЛИТ. Несмотря на зарегистрированные случаи анафилаксии, считается, что СЛИТ имеет лучший профиль безопасности, чем ПКИТ. Летальных случаев вследствие СЛИТ не зарегистрировано [11].

Тем не менее данных о безопасности АИТ у детей и подростков в «реальной жизни» недостаточно, и, как правило, они экстраполированы из исследований у взрослых [1].

В этой связи Rodriguez и соавт. проспективно оценили профиль безопасности АИТ аэроаллергенами у пациентов в возрасте до 18 лет в Европейском исследовании системных реакций при аллерген-иммунотерапии (European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy – EASSI), проведенном EAACI. В исследование были включены 1563 пациента, средний возраст которых составил $11,7 \pm 3,9$ лет. 93,7% пациентов страдали ринитом, 61,5% – астмой, полисенсibilизация отмечалась у 62,5%. Были оценены 1578 курсов АИТ. В 89,5% случаев ($n=1412$) АИТ проводилась одиночными аллергенами: у 49% пациентов – клещами домашней пыли, 25,8% – пылью злаковых трав, 8,7% – пылью деревьев, 4,6% – *Alternaria*, 0,8% – перхотью животных, 0,6% – пылью сорных трав. Это, по всей видимости, отражает европейскую концепцию – проводить АИТ только наиболее клинически значимыми аллергенами в отличие от американского подхода, при котором пациентам с полисенсibilизацией назначаются мультиаллергенные смеси [1].

1127 пациентов (71,4%) получали ПКИТ, из них 574 (50,9%) – натуральными экстрактами. Остальным пациентам ($n=451$) проводилась СЛИТ: 73,8% – каплями, 26,2% – таблетками. Период наблюдения составил $12,9 \pm 3,3$ месяцев. Общее число доз, введенных при ПКИТ, составило 19669, при СЛИТ – 131550 [1].

У 24 пациентов (1,53%) отмечались 29 системных реакций. Среди них наиболее часто встречались респираторные (55,7%) и кожные (37,9%) проявления. Три системных реакции (10,3%) были расценены как анафилаксия. Только одна из них

(4,3%) имела тяжелую степень, и в двух случаях вводился эпинефрин. Все три случая анафилаксии, установленные в данном исследовании, возникли на фоне ПКИТ [1].

Частота и тяжесть системных реакций в группах детей и подростков были схожи [1].

В исследовании Rodriguez и соавт. показан хороший профиль безопасности СЛИТ. 66,6% ассоциированных со СЛИТ системных реакций разрешились самостоятельно, без применения противоаллергических лекарственных препаратов. Тяжелых системных реакций или анафилаксии у пациентов, получавших СЛИТ, зафиксировано не было. Частота системных реакций на фоне применения капель и таблеток (при СЛИТ) была сопоставима [1].

Несмотря на то, что традиционно СЛИТ считается безопаснее ПКИТ, исследователи не обнаружили статистически достоверных отличий в частоте системных реакций в зависимости от пути введения аллергенов. Тем не менее наблюдалась явная тенденция в пользу более высокой реактивности при ПКИТ, чем при СЛИТ (79,3% против 20,7%). Кроме того, при СЛИТ системные реакции протекали легче, чем при ПКИТ [1].

Тревожным является факт, что 72,4% системных реакций были отсроченными и возникали спустя 30 минут после введения аллергенов. Тяжесть симптомов не была связана со временем их начала. Все эпизоды анафилаксии произошли спустя более двух часов после введения аллергена. Полученные данные подчеркивают дилемму в отношении существующих гайдлайнов, которые рекомендуют 30-минутный период наблюдения после приема аллергена, и обуславливают необходимость адекватного обучения пациентов [1].

ДОЗАЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ И БЕЗОПАСНОСТЬ АИТ

В 2011 году целевой группой ЕААСІ по иммунотерапии был подготовлен отчет, оценивающий имеющиеся данные о дозозависимом эффекте при АИТ. 15 исследований соответствовали критериям включения, 12 исследований показали дозозависимые эффекты. Никаких сравнений между исследованиями провести нельзя из-за их гетерогенности. В исследованиях СЛИТ усиление дозозависимого эффекта не было ассоциировано с увеличением числа нежелательных явлений. В отличие от этого,

в исследованиях ПКИТ сообщается об увеличении числа нежелательных явлений при применении более высоких доз аллергенов [12].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Didier и соавт. 628 взрослых с риноконъюнктивитом на пыльцу злаковых трав получали таблетированный препарат, содержащий экстракт пыльцы пяти трав в различных дозах (выраженных в индексах реактивности). За 4 месяца до сезона пыления и в течение всего сезона пыления пациенты принимали таблетки дозой 100, 300 или 500 ИР. Доза 100 ИР оказалась не более эффективной, чем плацебо. Дозы 300 и 500 ИР показали свою эффективность. Однако доза 500 ИР оказалась не более эффективной, чем 300 ИР, несмотря на немного большую частоту побочных эффектов. В результате был сделан вывод, что по соотношению «риск–польза» оптимальным является использование таблеток дозой 300 ИР [6].

ОСОБЕННОСТИ СЛИТ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ ВЫСОКИЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Сублингвальный захват и процессинг аллергенов имеет ряд специфических особенностей. В большинстве протоколов СЛИТ аллергенный препарат держится под языком в течение нескольких минут, а затем проглатывается или (в небольшом числе протоколов) выплевывается. Исследования на мышах и людях показывают, что в течение этого времени аллергены связываются эпителиальными клетками, а затем (в течение последующих 15–30 минут) проникают через слизистую оболочку, где захватываются и процессируются с помощью антигенпрезентирующих клеток (АПК) [7].

В здоровых, невоспаленных тканях ротовой полости человека основными АПК являются клетки Лангерганса (располагаются в слизистой) и миелоидные дендритные клетки (ДК) (располагаются в пределах собственной пластинки слизистой). В тканях ротовой полости у мышей также обнаружено небольшое число плазмоцитоподобных ДК (в основном в пределах подслизистого слоя). Эти различные субпопуляции ДК являются толерогенными. Мигрируя в дренирующие шейные лимфатические узлы, они поддерживают индукцию интерферон-гамма и интерлейкин 10-продуцирующих Th1-клеток и регуляторных CD4+ T-

клеток. Из-за специфических биологических особенностей локальных ДК иммунная система ротовой полости «запрограммирована» на толерантность, а не анафилаксию или другие системные аллергические реакции [7].

Ткани ротовой полости мышей и человека содержат небольшое число провоспалительных тучных клеток и эозинофилов. Относительное количество тучных клеток варьирует в зависимости от рассматриваемой анатомической области (преддверие рта, язык, сублингвальная область, гингивальные ткани или небо). Тучные клетки располагаются ближе к слизистой оболочке тканей языка, чем к другим тканям ротовой полости. Этим можно объяснить, почему частой неблагоприятной реакцией СЛИТ является отек языка. Тем не менее физиология иммунных ответов ротовой полости подразумевает, что большая часть аллергена при контакте с верхними слоями слизистой ротовой полости захватывается и процессируется толерогенными ДК (в течение 30–60 минут), прежде чем достигнет провоспалительных тучных клеток или эозинофилов. В отличие от этого, подкожный путь введения связан с большим риском непосредственного контакта аллергена с циркулирующими провоспалительными базофилами и Th2-лимфоцитами [7].

ФАКТОРЫ РИСКА АНАФИЛАКСИИ И ДРУГИХ СИСТЕМНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ АИТ

S2k-гайдлайн по АИТ, принятый профессиональными аллергологическими ассоциациями Германии, Австрии и Швейцарии, выделяет следующие факторы риска развития системных реакций при АИТ: симптомы аллергии в момент проведения лечения и потенциальная экспозиция аллергенов; инфекции в активной стадии; мастоцитоз; гипертиреоз; высокая степень сенсibilизации; неадекватное увеличение дозы препарата в начальной фазе лечения; прием отдельных лекарственных препаратов (β -блокаторов, ингибиторов АПФ); неадекватный циркуляторный стресс, чрезмерное употребление алкоголя, чрезмерные физические нагрузки, посещение сауны; нарушение техники инъекции; передозировка аллергена; несоблюдение рекомендаций производителя по снижению дозы препарата при переходе на новую партию [8].

Большинство специалистов признают, что астма (особенно тяжелая или плохо контролируемая), заболевания сердечно-сосудистой системы и мастоцитоз являются важными факторами риска развития жизнеугрожающих анафилаксий [7].

В международном консенсусе по АИТ (2015) сообщается, что к факторам риска ассоциированных с ПКИТ системных реакций относятся астма и высокий уровень реактивности по результатам кожных тестов. Другими потенциальными факторами риска являются: проведение лечения на пике сезона пыления, протоколы с введением высоких доз аллергена, однако ни один из этих факторов не был четко подтвержден [3].

Среди 2319 пациентов, в общей сложности получивших 14600 инъекций при ПКИТ, в качестве факторов риска Lopez и соавт. выявили высокую чувствительность к аллергену, наличие в анамнезе системных реакций и ошибки в дозировании/изготовлении препаратов. Другим потенциальным фактором риска побочных реакций при ПКИТ является высокая естественная экспозиция аллергена на пике сезона пыления, высокие дозы аллергенов в смесях, одновременный прием β -блокаторов или ингибиторов АПФ, ускоренные протоколы лечения, высокая степень реактивности при каждом тестировании и, возможно, предшествующие тяжелые местные реакции [7].

Данных о специфичных для СЛИТ факторах риска немного [7]. Четких предикторов развития ассоциированных со СЛИТ системных реакций установлено не было. Случаи развития системных реакций при СЛИТ, по-видимому, не связаны с режимом введения аллергенов, их дозой, симптомами астмы или выраженностью сенсibilизации [3]. Так, Malling и соавт. сообщили о том, что эффективность и безопасность экстрактов пыльцы трав в виде таблеток дозой 300 ИР в большом многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 628 взрослых не имели никакой взаимосвязи со статусом сенсibilизации, степенью тяжести или астматическим статусом [7].

WAO опубликовала предположение, что орофарингеальные инфекции и поражения (язвы, гингивит, периодонтит и т.д.) могут быть потенциальными факторами риска при СЛИТ и заслуживают изучения в клинических исследованиях наряду с другими параметрами [7].

Значение выраженных местных реакций для прогнозирования развития системных реакций спорно. Роу и соавт. наблюдали значительное увеличение числа выраженных местных реакций у пациентов, развивающих системные реакции [4]. Однако большинство исследований свидетельствуют о том, что местные реакции не являются предикторами системных реакций, какой бы метод АИТ ни проводился [3].

Полагают, что предшествующие системные реакции при АИТ представляют фактор риска для развития системных реакций при последующих инъекциях [4].

Ускоренные протоколы АИТ даже при проведении премедикации (профилактическое назначение антигистаминных препаратов и других противоаллергических средств) иногда все же ассоциированы с увеличением частоты системных реакций [3].

Предполагается, что повышенный уровень сывороточной триптазы также увеличивает риск системных реакций. Поэтому у пациентов с тяжелыми системными реакциями рекомендуется оценивать данный показатель [4].

Человеческие ошибки, к сожалению, не редкость при АИТ и могут заключаться в введении экстракта аллергена не тому пациенту или в неправильной дозе. Большинство из них приводят к местным реакциям, однако были зарегистрированы и тяжелые системные реакции [4].

В ряде документов сообщается, что пациенты, испытавшие серьезные побочные реакции при ПКИТ, потенциально могут быть переведены на СЛИТ [7]. Однако несколько случаев анафилаксии при СЛИТ развились у пациентов, в анамнезе которых отмечались системные реакции при ПКИТ, причем в двух случаях системные реакции возникли при применении первой дозы СЛИТ [3].

В исследовании Rodriguez и соавт. было замечено, что риск системных реакций при АИТ был ниже у пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли и повышался при пылевой полисенсibilизации (более трех аллергенов), назначении экстрактов пыльцы злаковых трав и натуральных экстрактов (по сравнению с алергоидами) [1].

Полученные результаты в некоторой мере противоречат литературным данным, по которым более высокий риск характерен для АИТ круглого-

дичными аллергенами. Могено и соавт. проспективно наблюдали 428 пациентов и обнаружили, что АИТ клещами домашней пыли была ассоциирована с большей частотой системных реакций, чем АИТ пылью (0,40% против 0,15%, соответственно, $p < 0,01$). Однако более низкая частота системных реакций у пациентов, получающих АИТ аллергенами клещей домашней пыли, может быть связана с более ранним сроком начала лечения от момента дебюта заболевания и, таким образом, более легким его течением (о чем сообщается в литературе). Так, хороший профиль безопасности в детской популяции должен способствовать проведению АИТ клещами домашней пыли в раннем возрасте с учетом того, что сенсibilизация к данным аллергенам ассоциирована со снижением функции легких и развитием бронхообструкции [1].

В одном испанском исследовании изучалась взаимосвязь неблагоприятных реакций на фоне АИТ экстрактом пыльцы злаковых трав у пациентов с различными формами сенсibilизации. В общей сложности 192 пациента с ринитом и/или астмой и сенсibilизацией к пыльце злаковых трав на стадии набора дозы в течение 4 недель получили пять инъекций аллергенов. У 133 пациентов (69%) были зарегистрированы 432 нежелательных реакции, из них 64% были локальными, 31% – системными. Отмечалась существенная взаимосвязь между числом аллергенов злаковых трав, к которым были сенсibilизированы пациенты, и общим числом нежелательных реакций ($p = 0,004$) – (локальных, $p = 0,003$ и системных, $p = 0,01$). Сенсibilизация к Phl p1 + Phl p5 или Phl p1 + Phl p5 + Phl p12 была в значительной степени ассоциирована с более высокой частотой локальных или системных реакций ($p = 0,001$). Таким образом, различные модели сенсibilизации к аллергенам злаковых трав потенциально могут быть рассмотрены в качестве маркеров риска развития нежелательных реакций при АИТ [13].

В будущем необходимо получить больше информации о роли факторов, потенциально усиливающих частоту побочных реакций при АИТ [7].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АИТ

Безопасность АИТ напрямую связана с адекватным отбором пациентов для лечения с учетом противопоказаний.

Клиническими противопоказаниями для АИТ являются состояния, при которых пациент не должен получать аллерген из соображений безопасности (например, по причине наличия сопутствующих заболеваний или лечения другими лекарственными препаратами). Клинические противопоказания к АИТ могут быть абсолютными или относительными. Проведение АИТ пациенту с относительным противопоказанием оправдано, если ожидаемая польза от лечения превышает любой возможный риск ухудшения состояния здоровья пациента. Клинические противопоказания для АИТ всегда следует рассматривать с позиций соотношения «риск–польза» [14].

В 2015 году ЕААСИ опубликовала позиционное письмо, в котором представила основные противопоказания для АИТ [14].

Астма

Безопасность является важным аспектом для рассмотрения АИТ при астме. Летальные случаи, связанные с АИТ при астме, встречались редко: за последние три десятилетия в Европе не было зарегистрировано ни одного летального случая, а в США – за последние четыре года [15]. Тем не менее пациенты, страдающие тяжелой или медикаментозно неконтролируемой астмой, подвержены повышенному риску развития более частых и более тяжелых системных реакций при АИТ аэроаллергенами (в основном при ПКИТ). Европейское исследование 1738 пациентов, получавших ПКИТ, показало, что у пациентов, страдающих астмой, системные реакции наблюдались чаще по сравнению с пациентами без астмы (4,1% против 1,1%, соответственно). Исследования в США показали, что летальные исходы при проведении ПКИТ чаще возникали у пациентов, страдающих симптоматической и/или лабильной астмой [14].

В проспективном исследовании ПКИТ стандартизированным экстрактом клещей домашней пыли 125 пациентов, страдающих астмой, обострение заболевания произошло у 73,3% пациентов с $ОФВ_1 < 80\%$ по сравнению с 12,6% пациентов с $ОФВ_1 > 80\%$ ($p < 0,0001$) [14].

Поэтому при проведении АИТ пациентам с астмой перед каждой инъекцией необходимо надлежащим образом оценить уровень текущего контроля заболевания путем измерения пиковой скоро-

сти выдоха. В том случае, если функция легких уменьшилась более чем на 20% от лучшего индивидуального значения, инъекцию необходимо отложить [14].

Никаких доказательств того, что АИТ может усилить степень тяжести астмы или индуцировать астму, нет [15].

Заключение: частично контролируемая и неконтролируемая астма являются абсолютными (но, возможно, временными) противопоказаниями для АИТ. Частично контролируемая астма является относительным противопоказанием для АИТ. Хорошо контролируемая астма (независимо от степени тяжести) не является противопоказанием для АИТ [14].

Аутоиммунные заболевания

В настоящее время в некоторых гайдлайнах наличие аутоиммунного заболевания считается относительным противопоказанием для АИТ, в других – абсолютным [14].

Описаны несколько случаев, связывающих развитие аутоиммунных заболеваний с АИТ препаратами, содержащими алюминий. В соответствующих докладах представлены данные о развитии синдрома Шегрена, рассеянного склероза, перикардита, васкулита, ревматоидного артрита и склеродермии в течение первого года АИТ у пациентов, не имеющих признаков аутоиммунного заболевания до начала АИТ [14].

Ghoreschi и соавт. сообщили о случае манифестации ревматоидного артрита у 56-летней женщины без проявлений артрита в анамнезе и отрицательным ревматоидным фактором на фоне АИТ пчелиным ядом. Авторы считают, что тщательно собранный анамнез и определение аутоантител до начала ПКИТ могут оказаться полезными для ряда пациентов с целью выявления возможных факторов риска развития аутоиммунных заболеваний при ПКИТ [16].

Наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием, ассоциированным с АИТ, по данным описанных клинических случаев в период с 1980 по 1993 год, является васкулит при ПКИТ смесями аллергенов. Есть сообщение о развитии лейкоцитокластического васкулита во время поддерживающей терапии экстрактом аллергена пыльцы *Cupressus arizonica* (кипарис аризонский) [14].

Ряд данных свидетельствует об отсутствии влияния АИТ на уже существующие аутоиммунные заболевания. Описан случай, когда пациент, страдающий системной красной волчанкой, получал иммунотерапию микстом аллергенов яда насекомых. На фоне АИТ заболевание не обострялось как минимум в течение года [14].

В контролируемых исследованиях повышения риска манифестации аутоиммунных заболеваний на фоне АИТ у пациентов с аллергией выявлено не было [14].

При сравнении заболеваемости аутоиммунными заболеваниями и ишемической болезнью сердца среди пациентов, получающих ПКИТ, и пациентов, получающих обычную фармакотерапию в течение 12 лет, отмечен более низкий риск в группе АИТ [14].

В одном из исследований никаких различий в уровнях иммунологических маркеров крови, коррелирующих с аутоиммунными заболеваниями, среди трех групп детей с атопической астмой (первая группа не получала АИТ, второй группе проводилась ПКИТ в течение 3 лет, третьей группе – в течение 4–5 лет) найдено не было [14].

Никаких контролируемых исследований по изучению влияния аутоиммунных заболеваний на эффективность АИТ, а также данных о том, что аутоиммунные заболевания являются predisposing фактором для развития тяжелых побочных реакций при АИТ, найдено не было. Тем не менее гайдлайны приходят к единому мнению, что в случае развития аутоиммунного заболевания АИТ следует прекратить, и что АИТ противопоказана пациентам с аутоиммунными заболеваниями в активной стадии [14].

Заключение: следует соблюдать осторожность при назначении АИТ пациентам с аутоиммунными заболеваниями. Из-за отсутствия соответствующих данных, наличие аутоиммунного заболевания является относительным противопоказанием для АИТ в период ремиссии и абсолютным противопоказанием в активной стадии [14].

Злокачественные новообразования

Некоторые гайдлайны рассматривают злокачественные новообразования в активной стадии в качестве абсолютных противопоказаний для АИТ аэроаллергенами, в то время как в ряде стран такого упоминания нет. Контролируемые исследова-

ния, касающиеся эффективности и рисков АИТ у таких пациентов, отсутствуют [14].

Повышенный риск обострения злокачественных опухолевых заболеваний вследствие АИТ является теоретическим. Данное противопоказание введено для обеспечения безопасности и по этическим соображениям, поскольку нельзя исключить возможное иммунологическое взаимодействие между раком и АИТ [14].

Вывод: злокачественные новообразования считаются абсолютными противопоказаниями для АИТ. Но у пациентов с аллергией на яд насекомых из группы высокого риска АИТ может быть оправдана даже при наличии злокачественных новообразований [14].

Возраст младше 5 лет

В ряде гайдлайнов по АИТ 5-летний возраст определяется как нижний предел, что, по большей части, основано на практических соображениях, а не на имеющихся доказательствах. У детей в возрасте до 5 лет существуют определенные сложности в отношении комплаентности [14].

Ограничение способностей детей раннего возраста сообщать о ранних признаках и симптомах серьезных аллергических побочных реакций рассматривается как вопрос безопасности. Тем не менее доказательства, что оральные протоколы десенсибилизации у детей раннего возраста с пищевой аллергией представляют проблему, не получено [14].

В мексиканском исследовании, которое включало детей в возрасте 2–5 лет с аллергией на клещей домашней пыли, получавших СЛИТ, сообщалось только о местных побочных реакциях от легкой до умеренной степени тяжести. Никакой разницы в профиле безопасности СЛИТ у детей в возрасте младше 5 лет и у детей старшего возраста установлено не было [14].

Побочные реакции при АИТ мономерными алергоидами в группе детей со средним возрастом от 3 лет, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом и/или астмой, возникали с частотой 0,071 на 1000 доз. У двух пациентов отмечались боли в животе, которые у одного ребенка купировались спонтанно, а у другого – после временной коррекции дозы [14].

Схожие результаты были получены в постмаркетинговом исследовании, включавшем детей

младше 5 лет, в котором 5,6% пациентов сообщили о желудочно-кишечных побочных реакциях и оральном зуде (0,2 побочных эффектов на 1000 доз) [14].

В ретроспективном исследовании ПКИТ у 239 детей в возрасте до 5 лет (8–59 месяцев), при котором в общей сложности было проведено 6689 инъекций, сообщалась одна системная реакция у 3-летнего мальчика спустя 90 минут после инъекции [14].

Также ПКИТ применялась для лечения 22 детей с аллергической астмой, вызванной клещами домашней пыли (четыре пациента были младше 3 лет); у 7 из 22 пациентов в качестве побочного эффекта отмечался легкий бронхоспазм, но ПКИТ была продолжена [14].

Есть сообщения о проведении АИТ ядом насекомых у пациентов в 2-летнем возрасте, но подробные данные отсутствуют [14].

У детей старше 5 лет показания и противопоказания к проведению АИТ такие же, как и у взрослых. Ни одна другая возрастная группа сама по себе не является противопоказанием для АИТ [14].

Заключение: АИТ не является вариантом лечения детей в возрасте от 0 до 2 лет. Возраст от 2 до 5 лет является относительным противопоказанием для АИТ, и, следовательно, в ограниченных случаях АИТ может быть рассмотрена. Специфических проблем в отношении других возрастных групп нет [14].

Приобретенные иммунодефициты

Существует обеспокоенность, можно ли проводить АИТ ВИЧ-позитивным пациентам с аллергией. Теоретически иммуномодуляция при АИТ может повлиять на активацию инфицированных CD4+ клеток. Тем не менее было высказано предположение, что АИТ может быть проведена пациентам с аллергией на пыльцу или клещей домашней пыли на «ранней и средней стадии» ВИЧ-инфекции (но не на стадии СПИД) при числе CD4+ клеток 400 клеток/мкл и неопределяемой вирусной нагрузке [14].

Никаких контролируемых исследований АИТ у ВИЧ-инфицированных пациентов обнаружено не было [14].

Заключение: ВИЧ-инфекция является относительным противопоказанием для АИТ. АИТ может

быть проведена у таких пациентов на индивидуальной основе. Все текущие опубликованные случаи АИТ у ВИЧ-инфицированных пациентов включают пациентов, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию. Не существует доказательств того, что АИТ безопасна у нелеченых ВИЧ-инфицированных пациентов, поэтому в данных случаях АИТ проводить не следует. Любые заболевания стадии С (по CDC-классификации 1993) считаются абсолютными противопоказаниями для АИТ [14].

Применение β-блокаторов, ингибиторов АПФ и ингибиторов моноаминооксидазы

Противопоказаний к применению β-блокаторов при АИТ ядами насекомых не существует. Применение β-блокаторов считается относительным противопоказанием для АИТ ингаляционными аллергенами. По возможности у пациентов, получающих АИТ, β-блокаторы должны быть заменены альтернативными препаратами. Если β-блокаторы необходимы и эффективная замена невозможна, пациенты должны быть тщательно оценены с позиций индивидуального соотношения «риск–польза» [14].

Никаких противопоказаний к применению ингибиторов АПФ при АИТ ингаляционными аллергенами не существует. Ингибиторы АПФ следует заменить альтернативными препаратами у пациентов с аллергией на яды перепончатокрылых насекомых, если это возможно [14].

Особую осторожность рекомендуется соблюдать при использовании эпинефрина у пациентов, принимающих ингибиторы моноаминооксидазы [14].

Важно, чтобы врачи регулярно уточняли текущие изменения сопутствующего лечения у пациентов, проходящих АИТ [4].

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания сами по себе не являются противопоказаниями для АИТ ядами насекомых, но являются относительными противопоказаниями для АИТ ингаляционными аллергенами. Перед началом АИТ следует тщательно оценить (желательно совместно с кардиологом) статус сердечно-сосудистых заболеваний, их терапию и риск развития анафилаксии (требующей применения эпинефрина) [14].

Беременность

Начало АИТ во время беременности является абсолютным противопоказанием.

Если пациентка уже получает и хорошо переносит АИТ, данный вид терапии возможно продолжить и во время беременности (соблюдая все меры осторожности) [14].

Другие хронические заболевания и комплаентность

Некоторые сопутствующие заболевания вызывают опасения при рассмотрении возможности АИТ из-за отсутствия каких-либо конкретных данных. Помимо прочих, к ним относятся психиатрические и/или психические расстройства, затрудняющие сотрудничество врача и пациента, являющиеся ключевым моментом эффективной и безопасной АИТ. Приверженность пациентов к лечению совершенно необходимо не только для того, чтобы гарантировать максимальную эффективность, но и избежать связанных с АИТ побочных эффектов. Невыполнение данного правила может быть причиной прекращения АИТ (даже ядами насекомых) [14].

Причинами низкой комплаентности при АИТ, по данным S2k-гайдлайна, являются: информированность пациента (недостаточная информированность/мотивация пациента, отсутствие понимания первичных и вторичных профилактических эффектов АИТ); особенности лечения (нежелательные явления, отсутствие положительной динамики от лечения или проведение самолечения, неправильный выбор пациента); клиническое/практическое управление (большие временные затраты, в частности при ПКИТ), недостаточная интеграция лечения в повседневную жизнь; недостаточное взаимодействие/консультирование пациента, в частности за счет ограничения финансовых ресурсов [8].

В целом приверженность к лечению среди пациентов, получающих АИТ, ниже, чем предполагается врачами, вне зависимости от способа введения аллергена [8].

Пациенты, умственно или физически не способные к общению, не подходят для ПКИТ или АИТ ядами насекомых, поскольку они не смогут сообщить о ранних симптомах системных реакций. СЛИТ может быть предложена пациентам с психическими заболеваниями только в том случае,

если будет проводиться под контролем опекуна и т.п. [14].

Такие хронические инфекции, как гепатит В или С, в качестве противопоказаний для АИТ в литературе не описаны [14].

Проведение ПКИТ и АИТ ядами насекомых у пациентов с системным воспалительным заболеванием саркоидозом в редких случаях может вызывать образование подкожных узелков, поэтому подкожный путь введения аллергенов таким пациентам противопоказан. В данном случае хорошую альтернативу может представлять СЛИТ [14].

Во многих гайдлайнах первичные иммунодефициты представлены как противопоказания для АИТ ингаляционными аллергенами, но не для АИТ ядами насекомых. Однако каждый иммунодефицит имеет отдельный патологический механизм, и при рассмотрении вопроса, следует ли пациенту с первичным иммунодефицитом проводить АИТ, существенным параметром является оценка потенциальной эффективности [14].

Сопутствующее лечение пациентов иммунодепрессантами в некоторых гайдлайнах указывается как противопоказание к АИТ, поскольку данные препараты могут оказать существенное негативное влияние на эффективность терапии [14].

Заключение: АИТ следует назначать в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов, рассматривая вышеуказанные состояния как относительные противопоказания [14].

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ АИТ

АИТ должна осуществляться врачами, имеющими опыт проведения данного вида терапии и способными оказывать экстренную помощь в случае развития аллергических реакций [8]. Тщательная оценка каждого случая тяжелой реакции и анафилаксии при АИТ по-прежнему наводит на мысль, что даже среди опытных специалистов анафилаксия кажется «недолеченной»: использование автоинъекторов с эпинефрином, очевидно, ограничивается лишь небольшим числом жизнеугрожающих случаев [10].

Кабинеты аллергологов должны быть оснащены всем необходимым для оказания экстренной помощи в случае развития побочных реакций при АИТ. Итальянский опрос показал, что только 7 из 10 аллергологов имели в своем распоряжении эпи-

нефрин и 6 из 10 – приток кислорода в клинике [4].

Пациенты должны быть полностью информированы о данном виде лечения и риске возможных побочных реакций, что необходимо детально фиксировать документально [8]. В одном из исследований в США было показано, что 37% пациентов ожидали от АИТ полного выздоровления от аллергии, а 18% были убеждены, что улучшение возникнет в течение нескольких дней от начала лечения. Следует отметить, что только 32% пациентов, получавших АИТ, были осведомлены о рисках, связанных с данным видом лечения. Кроме того, осведомленность пациентов, опрошенных в течение первых шести месяцев терапии, была выше, чем пациентов, получавших лечение более длительно [4].

Рекомендуемое в США и в большинстве стран Европы время наблюдения после каждого введения экстракта аллергена составляет 30 минут. Однако отсроченные системные реакции составляют до 50% всех системных реакций, возникая без каких-либо предшествующих симптомов либо являясь частью двухфазной реакции. Поэтому пациенты должны быть осведомлены о возможности развития отсроченных реакций и о плане действий в таких случаях [4].

Проводить ПКИТ и СЛИТ рекомендуется только теми препаратами, для которых в клинических исследованиях получено достаточно доказательств эффективности, четко следуя при этом инструкции производителя [8].

Стандартизация аллергенов является необходимым условием для создания препаратов для АИТ атопических заболеваний. Недавно ЕМА был создан гайдлайн по производству и качеству аллергенной продукции (http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/GUIDELINE_ON_ALLERGEN_PRODUCTS_PRODUCTION_AND_QUALITY_ISSUES.PDF) [17].

Только в последние два-три десятилетия национальные и европейские руководящие органы потребовали тщательной документации эффективности и безопасности АИТ с помощью развития клинических планов исследований, что в настоящее время считается необходимым требованием для аллергенных экстрактов. Специфический педиатрический план исследований (pediatric investigational plan–PIP) является обязательным усло-

вием при регистрации препаратов, используемых для АИТ [10].

В связи с этим для проведения не только эффективной, но и безопасной АИТ при выборе препаратов необходимо руководствоваться вышеуказанными требованиями.

В тех случаях, когда АИТ продолжается другим врачом, необходимо тесное сотрудничество со специалистом, начавшим терапию, для обеспечения преемственности лечения при условии низкого риска развития побочных реакций [8].

Последние достижения в области иммунологии и биотехнологии позволяют модифицировать АИТ [17].

Наиболее перспективными подходами для повышения эффективности и безопасности препаратов для АИТ являются «обходные» IgE-связывания, ориентирование на взаимодействие аллерген-специфических Т- и В-клеток с гипоаллергенными рекомбинантными аллергенными производными и иммуногенными пептидами, новыми адьювантами и стимуляторами врожденного иммунного ответа, совершенствование аллергенов с помощью иммунных модификаторов и белков-пептидных носителей и создание новых путей введения вакцин. Клонирование аллергенных белков и генная инженерия позволяют производить вакцины, имеющие четко определенные молекулярные, иммунологические и биологические характеристики, а также модифицированную молекулярную структуру (фрагменты аллергенов, гибриды и химеры). Данные подходы открывают возможности для усиления толерогенного Т-клеточно-зависимого ответа с введением высоких доз препарата при низком риске анафилаксии [17]. Однако все это – желаемые цели. Большинство из перечисленных подходов находятся на ранних фазах клинических исследований, а оценка их экономической эффективности пока затруднена, главным образом из-за сложностей при оценке клинической эффективности [3].

Аллергоиды, созданные с помощью химической модификации аллергенных белков с использованием формальдегида либо глутарового альдегида, показали меньшую «аллергенность» в плане нежелательных побочных реакций при условии высокой иммуногенности [18].

Поначалу экстракты аллергенов в основном применялись в виде водных растворов, но позже

стало понятным, что для уменьшения числа инъекций необходимо применение депо-препаратов. По аналогии с классической вакцинацией, в качестве адъюванта в большинстве препаратов аллергенов стали использовать гидроокись алюминия. В последние десятилетия в качестве адъювантов были рассмотрены и другие вещества (тирозин, фосфат кальция, монофосфориллипид) [18]. Используя новые или оптимизируя уже существующие адъюванты, можно добиться более сильной стимуляции иммунной системы при применении тех же доз аллергенов или более высоких доз без повышения риска побочных реакций [8].

Изучается сочетание традиционной АИТ с анти-IgE антителом (препарат омализумаб). Так, применение омализумаба позволяет проводить АИТ пациентам с умеренной и тяжелой бронхиальной астмой или аллергией на яд перепончатокрылых насекомых, для которых ранее АИТ была недоступна из-за аллергических побочных реакций [8]. Интересно отметить, что комбинированная терапия приводит к дополнительному уменьшению симптомов аллергии у пациентов без увеличения риска серьезных побочных реакций [18].

Введение аллергена с помощью кожного воздействия весьма привлекательно для АИТ, поскольку эпидермис содержит большое число АПК, что может позволить уменьшить число введений. Кроме того, эпидермис не васкуляризован, благодаря чему можно снизить риск системных аллергических побочных реакций, связанных с непреднамеренным попаданием аллергенов в кровь. В одноцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 98 пациентов с риноконъюнктивитом на пыльцу злаковых трав, было показано, что местные побочные эффекты определялись длительностью воздействия патча, в то время как риск системных побочных реакций был связан со степенью повреждения рогового слоя эпидермиса [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из имеющихся данных, можно утверждать, что на современном этапе АИТ (как ПКИТ, так и СЛИТ) является безопасным методом лечения ряда аллергических заболеваний у взрослых и детей. Тем не менее не стоит забывать о существующих рисках развития ассоциированных с АИТ серьезных побочных реакций, которые могут

представлять угрозу для жизни и приводить к летальному исходу. Основополагающим при принятии решения, проводить ли данному пациенту АИТ, является индивидуальная оценка соотношения «риск–польза». Для повышения безопасности АИТ необходимо тесное взаимодействие между врачами, пациентами, фармацевтическими компаниями, руководящими органами, а также проведение дальнейших качественных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment / Pablo Rodriguez del Rio, Carmen Vidal, Jocelyne Just et al. // Pediatr. Allergy Immunol. 2017. Vol. 28. P. 60–70.*
2. *V. Cardona, O. Luengo, M. Labrador-Horrillo. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes // Allergy. 2017. Vol. 72. P. 35–42.*
3. *International consensus on allergy immunotherapy / M. Jutel, I. Agache, S. Bonini et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 136, № 3. P. 556–68.*
4. *Subcutaneous allergen specific immunotherapy: best clinical practice as cornerstone for future development / G.E. Senna, M. Makatsori, M. Schiappoliet al. // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol. 43, № 5. P. 135–140.*
5. *Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis / M. Kristiansen, S. Dhami, G. Netuveli et al // Pediatr. Allergy Immunol. 2017. Vol. 28. P. 18–29.*
6. *Vadlamudi A., Shaker M. New developments in allergen immunotherapy // Curr. Opin. Pediatr. 2015. Vol. 27.:000-000 DOI:10.1097/MOP.000000000000267.*
7. *Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile / M.A. Calderon, F.E.R. Simons, H.-J. Malling et al. // Allergy. 2012. Vol. 67. P. 302–311.*
8. *Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases / O. Pfaar, C. Bachert, A. Bufe et al. // Allergo.J.Int. 2014. Vol. 23, № 8. P. 282–319.*
9. *Аллергология. Федеральные клинические рекомендации: под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ФармарусПринтМедиа, 2014. С. 106–119.*
10. *Wahn U., Valovirta E. Real-life safety of allergen immunotherapy in children and adolescents // Pediatr. Allergy Immunol. 2017. Vol. 28. P. 71.*

11. *Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position statement* / M.A. Calderon, R. Gerth van Wijk, I. Eichler et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2012. Vol. 23. P. 300–306.
12. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'* / M.A. Calderon, D. Larenas, J. Kleine-Tebbe et al. // *Allergy.* 2011. Vol. 66. P. 1345–1359.
13. *Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens* / J. Sastre, F. Rodriguez, P. Campo et al. // *Allergy.* 2015. Vol. 70. P. 598–600.
14. *Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper* / C. Pitsios, P. Demoly, M.B. Bilm et al. // *Allergy.* 2015. Vol. 70. P. 897–909.
15. *Allergen immunotherapy in asthma; what is new?* / G. Passalacqua, A. Rogkakou, M. Mincarini et al. // *Asthma Research and Practice.* 2015. Vol. 1, № 6. DOI:10.1186/s40733-015-0006-2.
16. *Ghoreschi K., Fischer J., Biedermann T. Manifestation of rheumatoid arthritis during subcutaneous allergen-specific immunotherapy with bee venom* // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012. Vol. 130, № 6. P. 1438.
17. *International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics* / M. Jutel, I. Agache, S. Bonini et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137. P. 358–68.
18. *Ring J., Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT)* // *Allergy.* 2011. Vol. 66. P. 713–724.
19. *Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three clinical trials* / G. Senti, S. von Moos, F. Tay et al. // *Allergy.* 2015. Vol. 70. P. 707–710. ■

ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНОСИТИС У ДЕТЕЙ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ВЕРОЯТНЫЕ ПРИЧИНЫ

М.П. Емельянова, Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов

Кафедра детской оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва

Статья посвящена проблеме полипозного риносинусита (ПРС) у детей. Современные взгляды на эпидемиологию, этиопатогенез и лечение полипозного риносинусита. Данные последних клинических исследований позволяют утверждать, что, несмотря на достижения современной ринохирургии и медикаментозной терапии, ПРС остаётся нерешённой проблемой как у взрослых, так и у детей. У детей к заболеваниям, являющимся наиболее вероятной причиной роста назальных полипов, относят аллергию и муковисцидоз. Наиболее перспективным в терапии ПРС у детей видится использование современных ИнГКС, особенно назального спрея мометазона фууроата. Однако практически нет клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность данного лечения у детей, что обуславливает высокую необходимость клинических исследований в данном направлении.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, дети, интраназальные глюкокортикостероиды.

Polypoid rhinosinusitis in children. Epidemiology and possible causes.

M.P. Emelyanova, E.P. Karpova, D.A. Tulupov

Department of Pediatric Otolaryngology «Russian Medical Academy of Postgraduate Education», Moscow, Russia

The article deals with the problem of nasal polyposis in children. Modern views on the epidemiology, etiopathogenesis and treatment of nasal polyposis. The recent clinical studies suggest that despite the advances in modern rhinosurgery and drug therapy, nasal polyposis remains a challenge in both adults and children. Children disease, is the most like lyreason for the growth of nasal polyps include allergies and cystic fibrosis. The most promising therapy nasal polyposis in children is seen using topical corticosteroid, especially nasal spray mometasone furoate. However, almost no clinical studies that confirm the efficacy and safety of this treatment in children that causes high need for clinical trials in this area.

Key words: nasal polyposis, children, corticosteroids.