

# Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (позиционная статья)

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>

Статья поступила 15.08.2023  
Статья принята в печать 04.10.2023  
УДК 616-035

## Конфликт интересов:

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют о конфликте интересов. Авторы входят в редакционную коллегию журнала: Смолкин Ю. С., Масальский С. С., Хакимова Р. Ф., Мигачева Н. Б., Чурюкина Э. В.

Статья прошла двойное слепое внешнее рецензирование.

**Смолкин Ю. С.<sup>1</sup>, Трусова О. В.<sup>2</sup>, Алискандиева З. А.<sup>3</sup>, Барычева Л. Ю.<sup>4</sup>, Богомазов А. Д.<sup>5</sup>, Бочарова К. А.<sup>6</sup>, Емелина Ю. Н.<sup>7</sup>, Камаев А. В.<sup>2</sup>, Ларькова И. А.<sup>8</sup>, Мархайчук А. З.<sup>9</sup>, Масальский С. С.<sup>10</sup>, Мигачева Н. Б.<sup>11</sup>, Прилуцкий А. С.<sup>12</sup>, Стежкина Е. В.<sup>13</sup>, Файзуллина Р. М.<sup>14</sup>, Хакимова Р. Ф.<sup>15</sup>, Чурюкина Э. В.<sup>16</sup>, Шахова Н. В.<sup>17</sup>, Шилова Т. В.<sup>18</sup>**

<sup>1</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, 367012, г. Махачкала, пл. им. Ленина, д. 1, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Россия

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, Россия

<sup>6</sup> ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85, Россия

<sup>7</sup> ГАУЗ ДГКБ № 9, 620134, г. Екатеринбург, ул. Решетская, д. 51, Россия

<sup>8</sup> ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 109240, г. Москва, Устьинский пр., д. 2/14, Россия

<sup>9</sup> ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области», 236017, г. Калининград, ул. Д. Донского, д. 23, Россия

<sup>10</sup> Московский медицинский университет «Реавиз», 125466, г. Москва, ул. Соколово-Мещерская, д. 29, Россия

<sup>11</sup> ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443056, г. Самара, ул. Самарская, д. 137, Россия

<sup>12</sup> ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, д. 16, Россия

<sup>13</sup> ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Россия

<sup>14</sup> ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, Россия

<sup>15</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Россия

<sup>16</sup> ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 344091, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Россия

<sup>17</sup> ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40, Россия

<sup>18</sup> ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64, Россия

**Смолкин Юрий Соломонович** — д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, ORCID ID: 0000-0001-7876-6258, e-mail: smolkin@alerg.ru.

**Трусова Ольга Валерьевна** — к. м. н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. ак. М. В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-0854-1536, e-mail: o-tru@mail.ru.

**Алискандиева Зулейха Алаутдиновна** — к. м. н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0005-3836-0428, e-mail: aliskandieva@mail.ru.

**Барычева Людмила Юрьевна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-4069-0566, e-mail: for\_ludmila@inbox.ru.

**Богомазов Алексей Дмитриевич** — к. м. н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-4636-1819, e-mail: bogomazov71@mail.ru.

## Для корреспонденции:

Смолкин Юрий Соломонович, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Адрес: 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., 91.

E-mail: smolkin@alerg.ru.

## For correspondence:

Yuri Solomonovich Smolkin, Professor of Department of Clinical Immunology and Allergy Academy of Postgraduate Education under FSBI FSCC of FMBA of Russia.

Address: 91 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125371, Russia.

E-mail: smolkin@alerg.ru.

**Бочарова Ксения Александровна** — к. м. н., доцент, доцент кафедры семейной медицины медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID ID: 0000-0001-5540-924X, e-mail: doctor.bocharova@mail.ru.

**Емелина Юлия Николаевна** — к. м. н., врач аллерголог-иммунолог, ГАУЗ «Детская государственная клиническая больница №9», ORCID ID: 0009-0005-3836-0428, e-mail: eyun75@mail.ru.

**Камаев Андрей Вячеславович** — к. м. н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-9654-3429, e-mail: andykkam@mail.ru.

**Ларькова Инна Анатольевна** — к. м. н., старший научный сотрудник отделения аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ORCID ID: 0000-0001-7640-0754, e-mail: inna\_larkova@mail.ru.

**Мархайчук Айшат Зиябутдиновна** — врач аллерголог-иммунолог Консультативно-диагностического центра для детей ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области», ORCID ID: 0009-0000-4513-2208, e-mail: ayshat.90@tambler.ru

**Масальский Сергей Сергеевич** — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и педиатрии Медицинского университета «Реавиз», ORCID ID: 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.

**Мигачева Наталья Бегиевна** — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

**Прилуцкий Александр Сергеевич** — д. м. н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-1409- 504X, e-mail: aspr@mail.ru.

**Стежкина Елена Викторовна** — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-1806-0787, e-mail: polus1972@yandex.ru.

**Файзуллина Резеда Мансафовна** — д. м. н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-9001-1437, e-mail: fayzullina@yandex.ru.

**Хакимова Резеда Фидаиловна** — д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-0754-9605, e-mail: khakimova@yandex.ru.

**Чурюкина Элла Витальевна** — к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-6407-6117, e-mail: echuryukina@mail.ru.

**Шахова Наталья Викторовна** — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава, ORCID ID: 0000-0002-7143-8259, e-mail: natalia.shakhova@mail.ru.

**Шилова Татьяна Васильевна** — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-9826-9654, e-mail: tanya920477@mail.ru.

#### Аннотация

В Документе содержатся принципиальные положения, касающиеся проведения аллерген-специфической иммунотерапии у детей. Используются международные клинические рекомендации по методике, адаптированные для применения в условиях реальной практики. В случае отсутствия международных рекомендаций авторами представлено консенсусное мнение участников проекта, основанное на данных клинических исследований. В настоящий момент мы предлагаем вашему вниманию позиционный документ по вопросам аллерген-специфической иммунотерапии у детей, созданный экспертами Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) на основе согласительного документа 2021 г., с необходимыми обновлениями данных.

**Ключевые слова:** аллерген-специфическая иммунотерапия, дети, согласительный документ.

**Для цитирования:** Смолкин ЮС, Трусова ОВ, Алискандиева ЗА, Барычева ЛЮ, Богомазов АД, Бочарова КА, Емелина ЮН, Камаев АВ, Ларькова ИА, Мархайчук АЗ, Масальский СС, Мигачева НБ, Прилуцкий АС, Стежкина ЕВ, Файзуллина РМ, Хакимова РФ, Чурюкина ЭВ, Шахова НВ, Шилова ТВ. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (позиционная статья). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 4: 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>

## Allergen-specific immunotherapy in children. Consensus document of the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia (positional paper)

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>

Received 15.08.2023

The article is accepted for publication 04.10.2023

#### Conflict of Interest:

There is no source of funding.

The authors declare a conflict of interest. The authors are members of the editorial board of the journal: Yuri S. Smolkin, Sergey S. Masalsky, Rezeda F. Khakimova, Natalia B. Migacheva.

**Yuri S. Smolkin<sup>1</sup>, Olga V. Trusova<sup>2</sup>, Zuleikha A. Aliskandieva<sup>3</sup>, Liudmila Y. Barycheva<sup>4</sup>, Alexey D. Bogomazov<sup>5</sup>, Ksenia A. Bocharova<sup>6</sup>, Yuliya N. Emelina<sup>7</sup>, Andrey V. Kamaev<sup>2</sup>, Inna A. Larkova<sup>8</sup>, Aishat**

**Z. Markhaichuk<sup>9</sup>, Sergey S. Masalskiy<sup>10</sup>, Natalia B. Migacheva<sup>11</sup>, Aleksandr S. Prilutskiy<sup>12</sup>, Elena V. Stezhkina<sup>13</sup>, Rezeda M. Fayzullina<sup>14</sup>, Rezeda F. Khakimova<sup>15</sup>, Ella V. Churyukina<sup>16</sup>, Natal'ya V. Shakhova<sup>17</sup>, Tatiyana V. Shilova<sup>18</sup>**

<sup>1</sup> Academy of Postgraduate Education under FSBI FSCC of FMBA of Russia, 91 Volokolamskoe highway, 125371, Moscow, Russia

<sup>2</sup> FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 6–8 Eva Tolstogo st., St. Petersburg, 197022, Russia

<sup>3</sup> FSBEI HE DSMU MOH Russia, 1 Lenina Sq., Makhachkala, 367012, Russia

<sup>4</sup> FSBEI HE StSMU MOH Russia, 310 Mira st., Stavropol, 355017, Russia

<sup>5</sup> FSBEI HE KSMU MOH Russia, 3 Karla Marksa st., Kursk, 305041, Russia

<sup>6</sup> Belgorod State National Research University, 85 Pobedy st., Belgorod, 308015, Russia

<sup>7</sup> SAHI "Children's State Clinical Hospital No. 9", 51 Reshetskaya st., Sverdlovsk Region, Sverdlovsk Region Center, Yekaterinburg, 620134, Russia

<sup>8</sup> Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, 2/14 Ustinskiy proezd, Moscow, 109240, Russia

<sup>9</sup> GBUZ "Children's Regional Hospital of the Kaliningrad Region", Kaliningrad, 23 D. Donskogo st., 236017, Russia

<sup>10</sup> Moscow Medical University "Reaviz", 29 Sokolovo-Meshcherskaya st., 125466, Moscow, Russia

<sup>11</sup> Samara State Medical University, 137 Samarskaya st., Samara, 443056, Russia

<sup>12</sup> FSBEI HE DonSMU of MOH of Russia, 16 Ilyicha av., Donetsk, 283003, Russia

<sup>13</sup> FSBEI HE RyazSMU MOH Russia, 9 Vysokovoltynaya st., Ryazan, 390026, Russia

<sup>14</sup> FSBEI HE BSMU MOH Russia, 3 Lenina st., Ufa, 450008, Russia

<sup>15</sup> FSBEI HE Kazan SMU MOH Russia, 49 Butlerov st., Kazan, 420012, Russia

<sup>16</sup> FSBEI HE RostSMU MOH Russia, 29 Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344091, Russia

<sup>17</sup> FSBEI HE ASMU MOH Russia, 40 Lenin av., Barnaul, 656038, Russia

<sup>18</sup> FSBEI HE SUSMU MOH Russia, 64 Vorovsky st., Chelyabinsk, 454092, Russia

**Yuri Solomonovich Smolkin** — Doc. Sci., Professor of Department of Clinical Immunology and Allergology of Academy of Postgraduate Education under FSBI FSCC of FMBA of Russia, ORCID ID: 0000-0001-7876-6258, smolkin@alerg.ru.

**Olga Valerievna Trusova** — Cand. Sci., Associate Professor Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician M. V. Chornorutsky with the clinic, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-0854-1536, e-mail: o-tru@mail.ru.

**Zuleikha Alautdinovna Aliskandieva** — Cand. Sci., Associate Professor Department of Faculty and Hospital Pediatrics, FSBEI HE DSMU MOH Russia, ORCID ID: 0009-0005-3836-0428, e-mail: aliskandieva@mail.ru.

**Liudmila Yur'evna Barycheva** — Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, FSBEI HE StSMU MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-4069-0566, Stavropol, e-mail: for\_liudmila@inbox.ru.

**Alexey Dmitrievich Bogomazov** — Cand. Sci., Associate Professor Department of Pediatrics, FSBEI HE KSMU MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-4636-1819, e-mail: bogomazov71@mail.ru.

**Ksenia Aleksandrovna Bocharova** — Cand. Sci., Associate Professor, Associate Professor of Department of Family Medicine of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, ORCID ID: 0000-0001-5540-924X, e-mail: doctor.bocharova@mail.ru.

**Yuliya Nikolaevna Emelina** — Cand. Sci., allergist-immunologist, SAHI "Children's State Clinical Hospital No. 9", ORCID ID: 0009-0005-3836-0428, e-mail: eyun75@mail.ru.

**Andrey Vyacheslavovich Kamaev** — Cand. Sci., Associate Professor, Associate Professor Department of General Medical Practice, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-9654-3429, e-mail: andykkam@mail.ru.

**Inna Anatolevna Larkova** — Cand. Sci., Senior researcher of Allergy Department, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, ORCID ID: 0000-0001-7640-0754, e-mail: inna\_larkova@mail.ru.

**Aishat Ziyabutdinovna Markhaichuk** — allergologist-immunologist, Consultative and Diagnostic Center for Children, Children's Regional Hospital of the Kaliningrad Region, ORCID ID: 0009-0000-4513-2208, e-mail: ayshat.90@rambler.ru.

**Sergey Sergeevich Masalskiy** — Cand. Sci., Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Moscow Medical University "Reaviz", ORCID ID: 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.

**Natalia Begieva Migacheva** — Dr. Sci., Associate Professor, Head of Department of Pediatrics, Samara State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, Samara, e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

**Aleksandr Sergeevich Prilutskiy** — Dr. Sci., Professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, FSBEI HE DonSMU of MOH of Russia, ORCID ID: 0000-0003-1409-504X, Donetsk, e-mail: aspr@mail.ru.

**Elena Viktorovna Stezhkina** — Cand. Sci., Associate Professor of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics FDPO, FSBEI HE RyazSMU MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-1806-0787, Ryazan, e-mail: polus1972@yandex.ru.

**Rezeda Mansafonova Fayzullina** — Dr. Sci., Professor of the Department of Faculty Pediatrics with Courses in Pediatrics, Neonatology and Simulation Center IDPO, FSBEI HE BSMU MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-9001-1437, Ufa, e-mail: fayzullina@yandex.ru.

**Rezeda Fidailovna Khakimova** — Dr. Sci., Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, FSBEI HE Kazan SMU MOH Russia, ORCID ID: 0000-0003-0754-9605, Kazan, e-mail: khakimova@yandex.ru.

**Ella Vitalievna Churyukina** — Cand. Sci., Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and laboratory diagnostics, FSBEI HE RostSMU MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-6407-6117, Rostov-on-Don, e-mail: echuryukina@mail.ru.

**Natal'ya Victorovna Shakhova** — Dr. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Course of Additional Professional Education, FSBEI HE ASMU MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-7143-8259, Barnaul, e-mail: natalia.shakhova@mail.ru.

**Tat'yana Vasilevna Shilova** — Associate Professor Department of Hospital Pediatrics, Clinical Immunology and Allergology FSBEI HE SUSMU MOH Russia, e-mail: tanya920477@mail.ru.

#### Annotation

The Document contains fundamental provisions regarding allergen specific immunotherapy in children. International clinical recommendations on the methodology were used, adapted for use in real practice. In the absence of international recommendations, the authors present the consensus opinion of the project participants, based on data from clinical studies in this area. At the moment, we bring to your attention a position paper on allergen specific immunotherapy in children, created by experts from the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia (APAIR) based on the 2021 consensus document, with the necessary data updates.

**Keywords:** allergen-specific immunotherapy, children, consensus document.

**For citation:** Smolkin YS, Trusova OV, Aliskandieva ZA, Barycheva LY, Bogomazov AD, Bocharova KA, Emelina YN, Kamaev AV, Larkova IA, Markhaichuk AZ, Masalskiy SS, Migacheva NB, Prilutskiy AS, Stezhkina EV, Fayzullina RM, Khakimova RF, Churyukina EV, Shakhova NV, Shilova TV. Allergen-specific immunotherapy in children. Consensus document of the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia (positional paper). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 3: 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) предложена более 100 лет назад и показала свою эффективность в терапии заболеваний, опосредованных специфическими антителами класса E (IgE). Доказательная база эффективности и безопасности АСИТ подкреплена результатами современных исследований самого высокого уровня и продолжает пополняться. На конгрессах европейской и американской аллергологических академий не менее трети докладов посвящено различным аспектам применения АСИТ. АСИТ — единственный метод, который может изменить течение аллергического заболевания в сторону ремиссии. Тем не менее очень малый процент пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями IgE-зависимого типа с подтвержденной сенсibilизацией к пыльцевым, бытовым и другим видам аллергенов, получает этот вид лечения.

Преимущество отечественной аллергологии — существование школы, заложенной академиком Андреем Дмитриевичем Адо. Нашим учителям и наставникам удалось достигнуть серьезного прорыва в области аллергологии и иммунологии в 70–80-х гг. XX столетия. Аллергологическая служба была выстроена в Советском Союзе на высоком уровне, а АСИТ проводилась большому числу пациентов. В наши дни медленное появление современных алерговакцин на нашем рынке предопределяет ограниченность терапевтических возможностей врача аллерголога-иммунолога, не

говоря уже о том, что в нашей стране только начинается процесс создания собственных современных препаратов аллергенов.

#### ИСТОРИЯ АСИТ

История АСИТ — это 110-летний путь от эмпирических знаний к доказательной медицине. Отцом АСИТ называют Леонарда Нуна, который с успехом апробировал предсезонные подкожные инъекции пыльцевых экстрактов в возрастающих дозах для лечения сенной лихорадки, назвав метод «профилактической прививкой» [1]. Р. Кук предложил использовать для лечения экстракты перхоти животных, пищевых продуктов, насекомых, а также разработал методику стандартизации экстрактов аллергенов с помощью метода Кьельдаля для определения PNU (единиц белкового азота), который широко использовался в мире до 1980-х гг., а в России применяется и сейчас [2]. В работах Д. Фримена были предложены ускоренные схемы АСИТ, описаны нежелательные местные и системные реакции [3]. С начала XX в., помимо классического метода подкожной инъекции, активно исследовались внутрикожный, интралимфатический, оральный, сублингвальный, назальный, конъюнктивальный способы АСИТ [4].

На смену экстрактам аллергенов в 1970 г. пришли алергоиды, обеспечившие повышение эффективности и безопасности АСИТ. Для химической модификации алергена использовали

формальдегид, глутаровый альдегид, полиэтиленгликоль. Физическая модификация аллергенов осуществлялась с применением гидроокиси алюминия, солей кальция, L-тирозина. Новой вехой в аллергологии стало создание рекомбинантных аллергенов в конце 1980-х.

Большая заслуга в становлении и развитии метода АСИТ принадлежит аллергологам СССР. Под руководством академика А. Д. Адо было организовано производство терапевтических и диагностических аллергенов и разработаны методики АСИТ, используемые по сей день [5, 6]. Под руководством член-корр. РАН, проф. И. И. Балаболкина была создана школа детских аллергологов, владеющих АСИТ с неинфекционными и инфекционными аллергенами у больных с бронхиальной астмой (БА), аллергическим ринитом (АР), атопическим дерматитом (АтД), а также разработана схема сублингвального введения водно-солевых экстрактов аллергенов. В работах д. м. н. Ю. С. Смолкина в 90-х гг. XX в. продемонстрирована сравнительная эффективность подкожного и сублингвального методов АСИТ. В нынешние годы пополняется доказательная база по эффективности АСИТ с различными аллергенами, тонко исследуются механизмы действия метода и интереснейшие аспекты эффекта АСИТ — в первую очередь, болезнь-модифицирующее пролонгированное действие, и возможность профилактики развития у больного БА.

## МЕХАНИЗМЫ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

1. АСИТ — метод лечения аллергических заболеваний, направленный на формирование иммунологической толерантности к определенным аллергенам.
2. Многогранный механизм действия АСИТ вовлекает гуморальные (выработка блокирующих антител) и клеточные (стимуляция пролиферации и дифференцировки регуляторных субпопуляций клеток) механизмы иммунного ответа.

АСИТ действует как на гуморальные (выработка блокирующих антител), так и на клеточные (стимуляция пролиферации и дифференцировки регуляторных субпопуляций клеток) механизмы иммунного ответа, что обеспечивает подавление аллергического воспаления в тканях органов-мишеней. В первые недели АСИТ отмечают транзиторное повышение, а затем снижение уровня

специфических IgE сыворотки крови, без связи с выраженностью симптомов заболевания. Через 4–6 недель от начала лечения возрастают концентрации специфических блокирующих антител классов IgA и IgG (подклассы 1–4) [7]; это приводит к угнетению эффекторных клеток (тучных клеток, базофилов, эозинофилов) [8]. Вследствие деактивации клеток-эффекторов уменьшается секреция широкого спектра медиаторов и цитокинов, что предотвращает дальнейшую стимуляцию Т-хелперов второго типа, эозинофилов и др. Механизмы АСИТ затрагивают обе фазы аллергического ответа — раннюю и позднюю. Специфическая реакция тканей на аллерген угнетается, в частности, за счет повышения порога чувствительности к гистамину [9].

Прием лечебного аллергена подавляет клетки, поляризуя иммунный ответ в сторону аллергического воспаления, как в звене врожденного иммунитета (врожденные лимфоидные клетки второго типа (ILC2)), так и в адаптивном звене (Th2- и Th17-клетки), и снижает выработку ими T2-цитокинов [8, 10]. АСИТ стимулирует толерогенные субпопуляции дендритных и врожденных лимфоидных клеток, а также индуцирует аллерген-специфические регуляторные Т-клетки (Treg) и В-клетки (Breg), чья сочетанная работа наиболее важна для создания иммунологической толерантности, которая реализуется через синтез толерогенных цитокинов (интерлейкин 10 (IL-10)), интерлейкин 35 (IL-35), трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) и др.) [7, 8, 11]. Treg осуществляют раннее подавление эффекторных клеток, супрессию воспалительных дендритных клеток, ILC2, Th1, Th2, Th17, способствуют формированию Breg.

Эффективность АСИТ (формирование толерантности) зависит как от эндогенных, так и от экзогенных факторов; наибольшее влияние оказывают вид, способ и количество введенного аллергена [12].

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНДУЦИРОВАННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ У ДЕТЕЙ

1. АСИТ — общепризнанный метод лечения IgE-опосредованного аллергического ринита и астмы у пациентов старше 5 лет; применение этого метода в более раннем возрасте в условиях формирующегося иммунитета и склонности к Th2-реакциям пока недостаточно изучено.

2. Накопленные данные свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности и безопасности подкожной и сублингвальной иммунотерапии при АР и БА в детской практике, при этом остается необходимость дополнительных исследований для подтверждения эффективности и долгосрочной клинической пользы применения АСИТ у детей, особенно в раннем возрасте.
3. Существуют доказательства превентивного эффекта АСИТ у детей: возможность предотвращать дебют БА у пациентов с АР, вызванным пылью деревьев и трав, по крайней мере в течение первых 2 лет после окончания АСИТ.

АСИТ широко используется у детей, хотя эффективность этого метода в условиях формирующегося иммунитета и склонности к Th2-реакциям продолжает обсуждаться.

Клинические рекомендации и согласительные документы определяют возраст 5 лет и старше как оптимальный для возможного начала проведения АСИТ. Связано это, в первую очередь, с особенностями созревания иммунного ответа у детей раннего возраста. Известно, что созревание иммунной системы наиболее активно происходит в течение первых лет жизни ребенка и напрямую связано с воздействием множества инфекционных и неинфекционных факторов на организм малыша.

Особенности реализации механизмов врожденного иммунитета и низкая функциональная активность местных иммунологических реакций в первые годы жизни ребенка могут обуславливать не только высокую восприимчивость к инфекционным заболеваниям, но и несовершенство процессов формирования толерантности [13]. Наиболее важные особенности иммунного реагирования у детей раннего возраста связаны с функциональной незрелостью Т-клеточного звена, преобладанием Th2-реакций и низкой продукцией Th1- и Treg-цитокинов (ИЛ-10, TGF- $\beta$ ), недостаточной способностью к дифференцировке В-лимфоцитов, эффективному антительному ответу (в частности, продукции IgG и IgA) и формированию иммунологической памяти.

Эти особенности усугубляются у детей с атопическими заболеваниями по причине дополнительной поляризации иммунитета в сторону Th2-ответа [14].

Тем не менее достаточно высокая клиническая эффективность и безопасность подкожной иммунотерапии (ПКИТ) и сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) при АР и БА у детей косвенно свидетельствуют об идентичности механизмов

иммунного ответа на АСИТ у взрослых и детей. Более того, только у пациентов моложе 18 лет показан превентивный эффект ПКИТ и СЛИТ на дебют БА у пациентов с уже имеющимся аллергическим ринитом [15].

## СТАНДАРТИЗАЦИЯ АЛЛЕРГЕНОВ

1. Не существует единых правил стандартизации аллергенов. Нет соответствия и формул пересчета между различными единицами аллергенности.
2. Предпочтительны аллергены, стандартизированные биологическим способом.
3. Стандартизованный препарат должен содержать основные мажорные белки аллергена, но подобное требование в Европе регламентируется только для аллергенов березы и тимотеовки.
4. Стандартизованные препараты одного производителя имеют стабильный состав и воспроизводимость между сериями.
5. Результаты клинических исследований лечебного аллергена могут быть полноценно применимы только к конкретному препарату.

Стандартизация аллергена — это выражение его аллергенности в общепринятых единицах с целью оценить его активность, риски и предполагаемую пользу от применения, а также не допустить появления препаратов ненадлежащего качества. В отличие от химиопрепаратов, стандартизация биологических экстрактов только по массе невозможна, т. к. активность лечебного аллергена сильно зависит от полноценности экстракта сырья и степени загрязненности другими протеинами. Контроль массы белка не гарантирует сохранения эпитопов аллергена и иммуногенности препарата [16]. Этапы производства аллергенов регламентируются статьями Государственной фармакопеи РФ. Из пыльцы проще получить стабильный экстракт, чем из эпидермальных и грибковых аллергенов. Клещи требуют промышленного выращивания, поскольку изготовление экстракта из домашней пыли приводит к загрязнению субстрата различными примесями [17]. Экстракты из шерсти животных не содержат всей гаммы белковых молекул, вызывающих симптомы, например, в аллергене эпидермиса собаки не удается добиться стабильной концентрации простатической аргиназы собак [18].

Производители и регуляторы не смогли прийти к соглашению об использовании единой методики стандартизации. В 2001–2008 гг. в ходе проекта CREATE было изучено 9 мажорных аллергенов (Bet v 1, Phl p 1, Phl p 5a и Phl p 5b, Ole e 1, Der p

1, Der p 2, Der f 1, Der f 2), по которым предполагалось стандартизовать лечебные препараты. Европейская фармакопея в настоящее время регламентирует содержание только Bet v 1 и Phl p 5 [19]. Концентрации остальных мажорных аллергенов в препарате контролируются внутренним стандартом качества производителя. Содержание и активность аллергенов в препарате должны находиться в диапазоне 50–150 % от заявленных.

В США необходимо выражать активность всех препаратов в локальных единицах. За референс D50 (или 100 000 BAU/ml) принимается эритема  $d = 50$  мм после внутрикожного введения 0,05 мл раствора. Создано 19 аллергенных экстрактов, с которыми сравнивают лечебные аллергены.

Все обозначения на лекарственных аллергенах в РФ приведены согласно внутренним стандартам их производителей. Подавляющее большинство препаратов после лабораторной стандартизации проходит биологические тесты. Stallergenes Greer за 100 IR (IR — единица стандартизации, индекс реактивности) принимают положительную кожную пробу  $d = 7$  мм. ALK использует стандартизованные единицы качества SQ-U (standardized quality units), основанные на данных об эффективности препарата в клинических исследованиях [20]. Не существует возможностей прямого сравнения препаратов для АСИТ, а также «коэффициентов пересчета». В инструкциях не указывается количество мажорного аллергена, несмотря на стандартизацию по содержанию основных белков на производстве. Отечественный производитель использует стандартизацию по PNU, без использования биоло-

гических методик, что может привести к отличиям в активности препарата в каждой серии [21].

Вопросы стандартизации аллергенов на сегодняшний день решены не в полном объеме. Неясно, какая доза аллергена приводит к оптимальному развитию толерантности, единицы стандартизации разных производителей не сопоставимы. Стандартизация по мажорным компонентам должна решить часть проблем, но масса белка не означает его сохранную структуру и биологические эффекты. Ключевым индикатором пригодности препарата для АСИТ к использованию является достаточный объем клинических исследований по конкретному препарату в известных дозировках согласно стандартизации, применяемой его производителем.

## ОБЗОР И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕБНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

Рекомендуются к использованию лекарственные препараты, имеющие регистрацию на территории России, и строгое следование инструкции к применению лекарственного препарата.

Доступные в России препараты производятся из натурального сырья и выпускаются для парентерального (подкожного) и сублингвального применения (см. таблицу 1). В соответствии с законодательством, применение препаратов, не зарегистрированных в нормативных документах МЗ РФ, запрещено.

Лечебные аллергены плесени и эпидермиса животных, ядов насекомых в России не зарегистрированы.

Таблица 1. Препараты для АСИТ, зарегистрированные в России\*

Table 1. Drugs for ASIT registered in Russia\*\*

Группа аллергенов	Наименование препарата	Характеристика
Клещи пыли <i>Dermatophagoides</i>	Аллерген из домашней пыли для диагностики и лечения (АО «НПО «Микроген»)	ПКИТ
	Аллерген из клеща <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> для диагностики и лечения (АО «НПО «Микроген»)	ПКИТ
	Акаризакс® (АЛК-Абелло А/С)	СЛИТ ( <i>D. pteronyssinus</i> et <i>farinae</i> )
	Лайс Дерматофагоидес (Лофарма С. п. А.)	Аллергоид, СЛИТ ( <i>D. pteronyssinus</i> et <i>farinae</i> )
	Сталораль «Аллерген клещей» (Stallergenes Greer)	СЛИТ ( <i>D. pteronyssinus</i> et <i>farinae</i> )
	Алюсталь «Аллерген клещей» (Stallergenes Greer)	ПКИТ, депо ( <i>D. pteronyssinus</i> et <i>farinae</i> )
	Аллергоид из домашней пыли для лечения (АО «НПО «Микроген»)	Аллергоид

Таблица 1. Препараты для АСИТ, зарегистрированные в России\*  
Table 1. Drugs for ASIT registered in Russia\*\*

Береза и деревья порядка Букоцвет- ные	Сталораль «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer)	СЛИТ
	Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» (Stallergenes Greer)	ПКИТ, депо, ольха, береза, граб, орешник
	Итулазакс® (АЛК-Абелло А/С)	СЛИТ
	Микст-аллерген из пыльцы деревьев для диагностики и лечения (АО «НПО «Микроген»)	ПКИТ
	Микст-аллергоид пыльцевой ольхи, березы, лещины для лечения (АО «НПО «Микроген»)	ПКИТ, аллергоид
Ясень обыкновен- ный	Аллерген из пыльцы ясеня обыкновенного для diagnosti- ки и лечения (АО «НПО «Микроген»)	ПКИТ
Злаковые (луго- вые) травы	Аллерген из пыльцы для диагностики и лечения (каждый в виде монопрепарата): • тимOFFеевка луговая • полевица белая • костер прямой • мятлик луговой • кукуруза обыкновенная • ежа сборная • рожь посевная • райграсс пастбищный • лисохвост луговой (АО «НПО «Микроген»)	ПКИТ
	Гразакс (АЛК-Абелло А/С)	СЛИТ, лиофилизат, тимOFFеевка
	Лайс Грасс (Лофарма С. п. А.)	Аллергоид, СЛИТ, бухарник, тимо- феевка, мятлик
	Оралейр (Stallergenes Greer)	СЛИТ, ежа, колосок, плевел, мят- лик, тимOFFеевка
	Алюсталь «Аллерген пыльцы луговых трав» (Stallergenes Greer)	ПКИТ, депо, ежа, колосок, плевел, мятлик, тимOFFеевка
	Аллергоид пыльцевой (каждый в виде монопрепарата): • тимOFFеевка луговая • ежа сборная • овсяница луговая (АО «НПО «Микроген»)	Аллергоид, ПКИТ
	Микст-аллергоид пыльцевой ежи, овсяницы и тимOFFеевки для лечения (АО «НПО «Микроген»)	Аллергоид, ПКИТ
Сорные травы (разные семей- ства)	Аллерген из пыльцы для диагностики и лечения (каждый в виде монопрепарата): • амброзия полыннолистная • полынь горькая • одуванчик лекарственный • подсолнечник однолетний (АО «НПО «Микроген»)	ПКИТ
	Аллергоид пыльцевой (каждый в виде монопрепарата): 1. полынь горькая 2. амброзия полыннолистная (АО «НПО «Микроген»)	Аллергоид, ПКИТ
	Рагвизакс® (АЛК-Абелло А/С)	СЛИТ, лиофилизат, амброзия
	Микст-аллерген из пыльцы сорных трав и подсолнечника для диагностики и лечения (АО «НПО «Микроген»)	ПКИТ, амброзия, лебеда, полынь, подсолнечник

\* <https://grls.rosminzdrav.ru>, время доступа 08.06.2023

\*\* <https://grls.rosminzdrav.ru>, access time 08.06.2023

Аллергены — препараты, получаемые путем экстракции и очистки природного сырья.

Аллергоиды — препараты из химически мо-  
дифицированных белковых молекул аллергена.

Аллергоиды вызывают меньше побочных реак-  
ций, что особенно важно при парентеральном  
введении, однако тяжелые системные реакции на  
аллергоиды возможны. Аллергоиды невозмож-

но использовать с диагностической целью для прик-тестов.

Инъекционные препараты для ПКИТ представлены водно-солевыми растворами аллергенов, аллергоидами и аллергенами, депонированными на носителе. При депонировании обеспечивается более медленное высвобождение аллергена из места инъекции, что повышает безопасность, тем не менее анафилактические реакции после применения подобных аллергенов возможны. Водно-солевые экстракты применяются по предсезонной схеме, их назначают за несколько месяцев до цветения и отменяют не менее чем за 2 недели до периода цветения причинно-значимого растения. Бесспорным преимуществом депонированных форм является возможность их использования по круглогодичной схеме (снижая дозу во время цветения причинных растений) и введение на этапе поддерживающих доз с периодичностью 1 раз в 4–6 недель, что упрощает проведение терапии и практически не влияет на социальную активность пациента.

Препараты для СЛИТ представлены в России в виде раствора для подъязычного приема, таблеток с аллергеном/аллергоидом, адсорбированным на микрокристаллической целлюлозе и лиофилизированных быстрорастворимых таблеток. Все эти лекарственные формы эффективно высвобождают аллерген в ротовой полости, где он проникает через слизистую и захватывается макрофагами. Капли можно гибко дозировать, по переносимости, но они требуют соблюдения условий хранения, прием сопряжен с более низким комплаенсом и вероятностью ошибок, самопроизвольного изменения дозы. Таблетки более удобны, но неделимы. В случае развития реакций после приема аллергена врачу необходимо корректировать терапию, оценивая постоянно соотношение «риска и пользы». Отсутствие отдельных «начальных» доз со сниженной концентрацией аллергена может повысить риски осложнений у высоко сенсибилизированных пациентов. Преимущество лиофилизатов перед обычными таблетками заключено в более быстром их высвобождении [22].

Учитывая положения согласительного документа ЕААСИ, при проведении АСИТ пылью в случае сенсибилизации пациента ко многим растениям одного семейства, понимая, что пыльца будет состоять из гомологичных аллергенов, можно

использовать пыльцу «основного» релевантного растения [23]. Основное растение является, как правило, наиболее распространенным, производит большое количество пыльцы, содержит основные белки своей группы и вызывает симптомы у большинства пациентов [11, 24].

## НОВЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ АСИТ

Подходы к оптимизации АСИТ заключаются в изменении пути введения аллергена или в изменении молекулы аллергена для более безопасного и эффективного применения. Предлагается использовать более чистые и стандартизированные экстракты, рекомбинантные аллергены, изоформы аллергенов, олигопептиды аллергенов, химеры, белки слияния, отдельные ДНК-вакцины, комбинацию с биологическими препаратами, комбинации с вирусными вакцинами [25].

Альтернативные методы введения аллергена: интралимфатический, накожный, интраназальный — направлены на повышение удобства введения либо на оптимизацию курса (6–10 инъекций при интралимфатическом способе). Несмотря на обнадеживающие данные о клинической эффективности, требуются исследования их долгосрочного действия [26].

Перспективны векторные технологии носительства аллергена вирусами и комбинации мажорных молекул белка с липопротеинами, усиливающими иммунный ответ. Разрабатываются вакцины, состоящие полностью из мажорных рекомбинантных аллергенов, что позволяет добиваться исключительной эффективности и стабильности препарата, особенно в случае сложности получения и очистки натуральных экстрактов [27].

В РФ группой акад. А. В. Караулова разрабатывается рекомбинантная вакцина для лечения аллергии к кошке. Показано, что Fel d 1 не может адекватно связывать весь специфический IgE к кошке, поэтому изучается эффективность рекомбинантной вакцины, содержащей утероглобин и липокалина для более широкого охвата полисенсибилизированных пациентов [28].

В клинической перспективе применение АСИТ в сочетании с моноклональными препаратами, для достижения контроля у пациентов, которым ранее АСИТ не проводилась из-за тяжести состояния, и для модификации иммунного ответа

при совместном использовании. Могут использоваться разные моноклональные препараты, однако вопросы эффективности АСИТ остаются открытыми. Для дупилумаба получены данные о возможности его сочетания АСИТ при АтД [29]. Исследования предварительного введения омализумаба при высоком риске анафилаксии АСИТ пищевыми аллергенами дали положительные результаты по переносимости аллергена, возможности увеличения его стартовой дозы и уменьшению риска нежелательных явлений (НЯ) [30].

Проведено недостаточно рандомизированных исследований, чтобы говорить о том, что новые аллергены или способы введения имеют значительное преимущество перед классическими подкожным и сублингвальным методами. АСИТ в сочетании с моноклональными антителами, вероятно, имеет клинические перспективы. Существующие препараты моноклональных антител не содержат в инструкции подобных показаний к применению.

## БЕЗОПАСНОСТЬ АСИТ, ЕЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

1. АСИТ при проведении специалистом аллергологом, в согласии с инструкцией по препарату, — безопасный метод терапии аллергии.
2. Частота анафилактических реакций при АСИТ зависит от вида аллергена, способа и скорости его введения, а также от состояния организма пациента.
3. Тяжелые реакции на аллерген могут быть отсроченными, в связи с чем необходимо наблюдать за пациентами после ПКИТ до 60 минут.
4. Сублингвальная АСИТ более безопасна, чем подкожная. Случаи анафилаксии при СЛИТ носят казуистический характер.
5. Пациенты с системными реакциями на ПКИТ могут быть успешно переведены на сублингвальный протокол.

Одним из главных недостатков АСИТ считают риск тяжелых реакций — особенно обострения астмы и анафилаксии [31].

Побочные реакции АСИТ могут быть местными и системными. Местные реакции встречаются довольно часто как при ПКИТ (эритема, зуд, уплотнение и отек в месте инъекции), так и при СЛИТ (орофарингеальный зуд и (или) отек).

Системные НЯ существенно чаще наблюдаются при ПКИТ. Системные побочные реакции у детей встречаются реже, чем у взрослых.

К НЯ, требующим прекращения терапии или серьезной коррекции дозы, смены препарата или способа введения относятся: анафилаксия, реакции, требующие использования адреналина, тяжелые отеки глотки и ротовой полости, эозинофильный эзофагит, тяжелое обострение БА.

Особого внимания требует факт того, что 72,4% всех системных реакций являются отсроченными и возникают спустя 30 и более минут после введения аллергена [32]. Необходим пересмотр гайдлайнов в сторону увеличения периода наблюдения после введения аллергена и обязательное адекватное обучение пациентов.

Благоприятный профиль безопасности СЛИТ обусловлен особенностями сублингвального захвата и процессинга аллергенов. Аллергены проникают сквозь слизистую оболочку, где захватываются толерогенными антигенпрезентирующими клетками, после чего происходит представление аллергена для распознавания Т-лимфоцитами [33]. При отсутствии повреждений и воспалительного процесса в тканях ротовой полости системное проникновение аллергена и его распознавание рецепторами тучных клеток менее вероятно [33]. Подкожный путь введения связан с большим риском контакта аллергена с циркулирующими провоспалительными базофилами и Th2-лимфоцитами [32–34].

Пациенты, испытывавшие серьезные побочные реакции при ПКИТ, потенциально могут быть переведены на СЛИТ [33].

Особого интереса заслуживают факторы, повышающие риски системных реакций и анафилаксии, в первую очередь доза аллергена и режим введения. При СЛИТ дозозависимый эффект проявляется слабее, но при ПКИТ более быстрое наращивание дозы, чем рекомендовано производителем, ошибочное введение повышенной дозы аллергена ассоциированы с увеличением частоты анафилаксии [11].

S2k-гайдлайн по АСИТ, принятый профессиональными аллергологическими ассоциациями Германии, Австрии и Швейцарии, выделяет факторы риска развития системных реакций [35]:

1. симптомы аллергии в момент проведения лечения, возможная экспозиция аллергенов;
2. текущая инфекция;
3. мастоцитоз; гипертиреоз;
4. высокая степень сенсибилизации;

5. неадекватное увеличение дозы препарата в начальной фазе лечения; передозировка аллергена;
6. прием отдельных лекарственных препаратов (бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ));
7. неадекватная нагрузка на циркуляцию: чрезмерное употребление алкоголя, чрезмерные физические нагрузки, посещение сауны;
8. нарушение техники инъекции;
9. несоблюдение рекомендаций производителя по снижению дозы препарата при переходе на новую партию.

При наличии показаний рекомендуемая схема ПКИТ может быть изменена на более щадящую и осторожную [36].

Орофарингеальные инфекции и поражения (язвы, гингивиты, стоматиты) могут быть потенциальными факторами риска при СЛИТ из-за возможного системного проникновения аллергена; с другой стороны, неясно, каким действием обладают иммунные реакции при приеме аллергена на течение рецидивирующего стоматита. Воспалительные заболевания полости рта являются противопоказанием для СЛИТ [11, 33, 35].

Прослеживаются закономерности риска побочных реакций АСИТ в связи с типом используемого лечебного аллергена. Риск системных реакций при АСИТ ниже у пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли (КДП) и выше при пылевой полисенсibilизации (более трех аллергенов), выше для экстрактов пыльцы злаковых трав по сравнению с алергоидами [31]. Экстракты, содержащие стабильные белки — «молекулы анафилаксии», и сенсibilизация к минорным белкам (обычно совпадающая с полисенсibilизацией) ассоциированы с более высоким риском анафилаксии. Подобные серьезные реакции характерны для иммунотерапии экстрактами сорных трав, орехов и злаков.

Лечение НЯ проводится по общим принципам, соответственно нозологической форме. Локальные НЯ могут разрешиться самостоятельно или с приемом антигистаминных препаратов через рот. Ангиотеки, не угрожающие жизни, могут быть купированы использованием системных стероидов однократно. Симптомы БА (не в составе анафилаксии) купируются комбинацией бронходилататора и кортикостероида ингаляционно.

При наличии критериев анафилаксии вводится адреналин, лечение проводят по алгоритмам купирования анафилаксии.

В России АСИТ проводят только врачи аллергологи-иммунологи, имеющие опыт данного вида терапии и умеющие оказывать экстренную помощь при развитии аллергических реакций.

Кабинеты аллергологов должны быть оснащены всем необходимым для оказания экстренной помощи, а пациенты должны быть полностью информированы о риске возможных побочных реакций, что необходимо фиксировать документально. При развитии анафилаксии недопустимо промедление с назначением эпинефрина [11]. Следует брать с пациента письменное информированное согласие на лечение, подобное используемому при вакцинации.

Рекомендуется увеличить время наблюдения до 60 минут после введения аллергена.

Использование препаратов, прошедших биологическую стандартизацию, безопасность и эффективность которых подтверждена в клинических исследованиях, позволяет быть в относительной уверенности в стабильности состава и активности аллергена в препарате [11, 37]. Общее состояние пациента необходимо оценивать перед каждой инъекцией [38].

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К АСИТ

1. Проведение АСИТ пациенту с относительными противопоказаниями оправдано, если ожидаемая польза лечения превышает возможный риск ухудшения состояния.
2. Перед началом АСИТ у лиц с БА необходимо проводить спирометрию и оценивать результаты динамической пикфлоуметрии на протяжении всего периода лечения.
3. Наличие аутоиммунного заболевания является относительным противопоказанием для АСИТ в период ремиссии и абсолютным противопоказанием в активной стадии.

Противопоказания к АСИТ могут быть абсолютными или относительными. Проведение АСИТ пациенту с относительным противопоказанием оправдано, если ожидаемая польза от лечения превышает возможный риск ухудшения состояния здоровья пациента [37, 39, 40].

В 2015 г. ЕААСИ опубликовала позиционное письмо, в котором представила противопоказания к АСИТ [39]. Более поздних пересмотров этого документа не проводилось.

АСИТ не используется в возрасте до 2 лет. У детей от 2 до 5 лет решение может быть принято в индивидуальном порядке с учетом качества жизни ребенка и приверженности терапии. Однако в России отсутствуют препараты лечебных аллергенов, разрешенные для использования у детей младше 5 лет. Ни одна другая возрастная группа сама по себе не является противопоказанием к АСИТ [11, 39–41].

### **Абсолютные противопоказания к АСИТ**

1. тяжелая или неконтролируемая БА, объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ) < 80 % у детей [11],
2. злокачественные новообразования в активной стадии,
3. аутоиммунные заболевания в активной стадии,
4. начало лечения во время беременности,
5. плохая приверженность лечению. [11, 37, 39, 40, 42–44].

### **Относительные противопоказания к АСИТ:**

1. Частично контролируемая БА.  
Пациенты, страдающие тяжелой или медикаментозно неконтролируемой астмой, подвержены повышенному риску системных реакций при АСИТ аэроаллергенами (в основном при ПКИТ) [45]. Проведение спирометрии обязательно перед началом АСИТ. Пациентам с БА перед каждой инъекцией необходимо оценить уровень контроля заболевания и провести измерение пиковой скорости выдоха. В том случае если функция легких уменьшилась более чем на 20 % от лучшего индивидуального значения, инъекцию необходимо отложить, даже если эти показатели укладываются в возрастные и расовые нормативы [36, 39]. Нет доказательств того, что АСИТ может усилить степень тяжести астмы или индуцировать астму *de novo*.
2. Иммунодефициты, ВИЧ-инфекция, прием иммунодепрессантов, противоопухолевых средств, хронические инфекции.  
Каждый иммунодефицит имеет отдельный патологический механизм, и при рассмотрении вопроса, следует ли пациенту проводить АСИТ, существенным параметром

является оценка потенциальной эффективности [39].

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

ВИЧ-инфекция является относительным противопоказанием для АСИТ. У ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, АСИТ может быть проведена на ранних стадиях заболевания при уровне  $CD4 > 400$  кл/мкл и неопределяемой вирусной нагрузке [39, 46]. Любые заболевания стадии С (по CDC-классификации 1993) считаются абсолютными противопоказаниями для АСИТ [46].

Хронические вирусные инфекции (гепатит В или С в стадии ремиссии) в качестве противопоказаний для АСИТ в литературе не указываются [39].

АСИТ следует назначать в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов, рассматривая состояния иммунодефицита или течения хронических инфекций в качестве относительных противопоказаний.

3. Психиатрическое/психическое расстройство, затрудняющее сотрудничество врача и пациента.  
СЛИТ может быть рассмотрена у ребенка с психическим расстройством, только если будет проводиться под контролем опекуна [11, 39].
4. Аутоиммунные заболевания в стадии ремиссии или органоспецифические аутоиммунные заболевания.  
В некоторых гайдлайнах наличие аутоиммунного заболевания считается относительным противопоказанием для АСИТ, в других — абсолютным. В контролируемых исследованиях повышения риска манифестации аутоиммунных заболеваний на фоне АСИТ у пациентов с аллергией выявлено не было. В случае развития аутоиммунного заболевания АСИТ следует прекратить, и не следует назначать АСИТ пациентам с аутоиммунными заболеваниями в активной стадии [39]. Компенсированный аутоиммунный тиреоидит на фоне

медикаментозной терапии не является противопоказанием к АСИТ. При рассеянном склерозе, миастении, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, болезни Крона решение об АСИТ может быть принято в индивидуальном порядке с учетом отсутствия активности заболевания [11, 40, 43, 47].

#### 5. Хронические заболевания.

Некоторые сопутствующие заболевания вызывают опасения при рассмотрении возможности АСИТ из-за отсутствия каких-либо конкретных данных.

Сердечно-сосудистые заболевания в нестабильной или прогрессирующей стадии являются относительным противопоказанием к АСИТ ингаляционными аллергенами. Перед началом АСИТ следует тщательно оценить (желательно совместно с кардиологом) статус сердечно-сосудистых заболеваний, их терапию и риск развития анафилаксии (требующей применения эпинефрина) [11, 39].

#### 6. Злокачественные новообразования.

Злокачественные новообразования считаются абсолютными противопоказаниями к АСИТ. Длительная ремиссия и врачебный консилиум с онкологом позволяют рассмотреть вопрос об АСИТ при наличии строгих показаний и оценке всех рисков.

#### 7. Использование лекарственных средств.

Препараты  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и моноаминоксидазы могут изменить действие адреналина при развитии анафилаксии. Применение  $\beta$ -блокаторов в детской практике ограничено редкими случаями при нарушениях ритма и офтальмологической патологии. По возможности  $\beta$ -блокаторы должны быть заменены альтернативными препаратами. Если замена невозможна, проведение АСИТ возможно при тщательной оценке рисков и индивидуальном режиме дозирования [38, 40].

#### 8. Тяжелая форма атопического дерматита.

В европейских рекомендациях АСИТ мо-

жет быть потенциальным методом лечения у пациентов с тяжелым АтД, ассоциированным с другими аллергическими заболеваниями при сенсibilизации к КДП, пыльце березы, луговых трав, а также эпидермальным аллергенам, если контактов с аллергеном невозможно избежать [43, 48].

#### 9. Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), хронические воспалительные заболевания ЖКТ.

По данным статистики, ЭоЭ может встречаться у пациентов, страдающих пищевой аллергией с проявлением орального аллергического синдрома. СЛИТ противопоказана пациентам с диагностированным ЭоЭ [49]. Существует повышенный риск развития ЭоЭ у пациентов, принимающих СЛИТ из-за проглатывания аллергена и местного контакта с иммунными клетками слизистой пищевода. Назначение ПКИТ возможно во время ремиссии ЭоЭ [49]. СЛИТ не используют у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями полости рта [43].

#### 10. Тяжелые системные реакции на АСИТ в анамнезе.

Документированные эпизоды анафилаксии при проведении ПКИТ являются противопоказанием для ее проведения [33, 43, 50]. С учетом более высокой безопасности СЛИТ существует мнение о том, что пациенты с серьезными побочными реакциями на ПКИТ могут быть переведены на СЛИТ [33].

#### 11. Беременность.

Инициация АСИТ во время беременности противопоказана. Если до развития беременности пациентка уже получала и хорошо переносила АСИТ, то данный вид терапии возможно продолжить и во время вынашивания ребенка (соблюдая все меры осторожности) [39].

В качестве временных противопоказаний для АСИТ в большинстве рекомендаций учитывают острые инфекции респираторного тракта и ЖКТ, удаление зубов, операции на ротовой полости, обострение аллергических заболеваний [39, 40, 37, 43].

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

1. Эффективность АСИТ доказана при заболеваниях, причинно связанных с сенсibilизацией к КДП и пыльце растений.
2. Существует большое количество доказательств эффективности АСИТ при АР, БА.
3. АСИТ не входит в стандарт терапии при АтД, но при сочетании АтД и аллергического ринита проводимая терапия уменьшает симптомы обоих заболеваний.
4. Минимальная длительность терапии 3 года. Существуют доказательства сохранения эффекта от АСИТ после окончания терапии.

## АСИТ ПРИ АЛЛЕРГИИ К КЛЕЩАМ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ

Показанием к проведению АСИТ аллергеном КДП является доказанная клинически значимая сенсibilизация. Лечение проводится в соответствии с инструкцией, доза зависит от метода/формы выпуска лечебного аллергена [51].

Все КДП относятся к одному отряду и имеют сходное строение. Источниками аллергенов являются частички хитинового покрова, фекалии, яйца. Преобладающим видом являются клещи рода *Dermatophagoides*, для которых описано 39 аллергенов. Изолированная сенсibilизация к недерматоглифным клещам встречается только в 1,5% случаев, в остальных она сочетается с *Dermatophagoides*. Показана клиническая эффективность и безопасность АСИТ аллергеном клещей *Dermatophagoides* у детей с БА и АР, при наличии косенсibilизации к клещам *Blomia*, *Lepidoglyphus* независимо от метода терапии [52]. Это связано, по-видимому, с тем, что, несмотря на стандартизацию лечебных аллергенов по Der p(f) 1 и Der p(f) 2, они содержат и другие белки, которые могут служить возможной причиной эффективности при сенсibilизации к другим клещевым аллергенам.

АСИТ аллергеном КДП при БА является единственным видом иммунотерапии, включенным в рекомендации Глобальной инициативы по астме, GINA. Данные кохрейновского метаанализа свидетельствуют об эффективности АСИТ у детей в отношении симптомов БА и высоком профиле безопасности сублингвального метода лечения [53]. Эффективность АСИТ у детей с АР подтверждается уменьшением выраженности симптомов и снижением потребности в медикаментозной терапии [54].

Иммунотерапия аллергеном КДП является дополнительным методом лечения у детей с АтД

и (или) в сочетании с БА, АР, рекомендуется при наличии связи обострений заболевания с экспозицией аллергена [55]. АСИТ препаратами КДП улучшает течение АтД в любом возрасте, особенно при моносенсibilизации [56, 57].

Оптимальная длительность АСИТ, согласно рекомендациям, не менее 3 лет. Клинический эффект АСИТ аллергеном КДП при использовании препарата в достаточных дозах развивается после первых 6 месяцев терапии. Удаётся проследить сохранение эффекта на 5–7 лет после окончания АСИТ [58].

Лечебные аллергены КДП для СЛИТ выпускаются в виде капель (Stallergenes Greer) и таблеток, содержащих аллерген (производство «АЛК-Абелло А/С») или алергоид (производство «Лофарма С. п. А.»). Эффективность и безопасность данных препаратов показана у детей различного возраста с АР и АР в сочетании с БА [59–62].

АСИТ аллергеном КДП является эффективной в отношении симптомов БА, АР и АтД, вызванных соответствующими аллергенами, у детей с моно- и полисенсibilизацией.

## АСИТ ПРИ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Пыльцевая аллергия — один из самых распространенных типов гиперчувствительности у детей. Основными проявлениями пыльцевой аллергии являются АР (с конъюнктивитом) и БА.

Одним из первых кохрейновский анализ М. Abramson (2010) показал преимущество ПКИТ при пыльцевой аллергии над плацебо (27 исследований) [63]. В метаанализе Fortescue R. (2020), изучавшем влияние СЛИТ на БА, не проводилось разделение по типу аллергена, но в подавляющем большинстве исследований СЛИТ имела преимущество над плацебо [53].

Многолетней практикой, а также в проведенных отечественных исследованиях доказано, что ПКИТ пыльцевыми алергоидами и аллергенами российского производства является эффективным методом лечения детей с АР (риноконъюнктивитом) и БА [64]. При лечении подкожными препаратами водно-солевых пыльцевых аллергенов и алергоидов используют предсезонный курс (начало введения за 4 месяца до цветения). При аллергии к нескольким аллергенам одной группы используют смеси аллергенов. При этом, однако, доза каждого аллергена в смеси уменьшается, что затрудняет достижение оптимальной дозы главного аллергена.

Начальный курс лечения включает 32 инъекции для аллергена и 25 для аллергоида. Ритм введения выбирается в зависимости от переносимости препарата, при развитии местных реакций дозу не увеличивают, повторяют уменьшенную дозу до достижения удовлетворительной переносимости. После достижения максимальной дозы инъекции повторяются с интервалом 5–7 дней до начала сезона цветения. Ускоренные схемы ПКИТ отечественными аллергенами («молниеносная» схема) не рекомендуются у детей экспертами АДАИР из-за соображений безопасности.

Депонированные аллергены «Фосталь» — экстракт смеси пыльцы деревьев и «Алюсталь» — аллерген луговых трав (*Stallergenes Greer*) на момент выпуска статьи не доступны для применения. После наращивания дозы продолжительностью около 4 месяцев, вводится поддерживающая доза круглогодично с интервалом 2–6 недель в течение 3–5-летнего курса терапии; во время сезона цветения уменьшают дозу в 2 раза и более.

Пыльцевые аллергены для СЛИТ существуют в двух формах — капельной и таблетированной. Сталораль «Аллерген пыльцы березы» выпускается в виде капель. Используется для предсезонно-сезонного протокола. Преимуществом формы капель является возможность гибкого дозирования, с достижением максимальной поддерживающей дозы в 240 ИР ежедневно, что является залогом оптимальной эффективности и реализации современного подхода высокодозной СЛИТ. Эффективность капель с аллергеном пыльцы березы доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с использованием суточной дозы 300 ИР в режиме предсезонно-сезонной терапии (574 пациента) [65]. Сходная эффективность и безопасность СЛИТ аллергеном пыльцы березы продемонстрирована как у пациентов с наличием орального синдрома (перекрестной пищевой непереносимости), так и без него.

Для лечения АР и (или) риноконъюнктивита у детей от 12 лет и старше в России зарегистрирован сублингвальный препарат пыльцы березы в виде лиофилизированных таблеток 12 SQ. В настоящее время препарат Итулазакс проходит заключительную фазу исследований в Европе на популяции детей от 5 лет.

Для СЛИТ аллергии на злаковые травы в нашей стране доступны препараты в таблетированной форме: аллерген пыльцы 5 трав («Оралейр»),

аллерген тимopheевки в виде лиофилизированной таблетки («Гразакс») и карбамелированный аллергоид из смеси 3 трав («Лайс Грасс»). Лечение проводят по предсезонно-сезонному протоколу, препарат «Гразакс» 75000 SQ-T может быть использован и круглогодично.

Современные рекомендации ЕААСI позволяют использовать один аллерген для лечения заболеваний, вызванных гомологичными растениями. Для пыльцы злаковых трав маркерным мажорным аллергеном являются белки тимopheевки Phl p 1 и Phl 5 b. При исследовании нейтрализующей способности антител показано, что аллергены основных злаковых трав гомологичны и связываются *in vitro* на 98–100% [66]. Это дало возможность использования экстракта аллергена тимopheевки для эффективной иммунотерапии пациентов с аллергией на злаки.

В детской практике исследование GARP (n = 712) показало высокую эффективность и безопасность препарата «Гразакс», сходную с таковой у взрослых, а также влияние АСИТ пыльцой тимopheевки на развитие и течение аллергической астмы. Отмечалось достоверное снижение симптомов уже имеющейся астмы, объема получаемой терапии и улучшение ОФВ<sub>1</sub>. Эффект АСИТ в отношении обострений астмы, индуцированной пыльцой злаков, сохранялся на протяжении как минимум 2 лет после окончания лечения [67].

Протокол лечения препаратом «Оралейр», содержащим 5 трав (ежа сборная, колосок душистый, плевел многолетний, мятлик луговой, тимopheевка луговая) предусматривает применение высоких поддерживающих доз 300 ИР/сут. Эффективность и безопасность препарата в педиатрической практике показана в мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (278 детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет) со снижением индекса назальных и окулярных симптомов на 28% [66].

Мономерный аллергоид злаков 1000 AU, «Лайс Грасс», исследовался в нескольких небольших группах, результаты которых обобщены в метаанализе Mosges R. (2010). Среднее изменение шкалы симптомов и потребности в медикаментах сравнивалось с плацебо и составило –34% и –49% соответственно. Серьезных побочных реакций не зарегистрировано, все НЯ носили локальный характер [62].

В России доступен стандартизированный препарат «Рагвизакс» в виде лиофилизированных таблеток 12 SQ аллергена амброзии, зарегистриро-

ванный для пациентов от 5 лет. В детской практике препарат исследовался на популяции 1002 детей 5–17 лет, имеющих клинические проявления АР или АР в сочетании с БА; отмечено снижение объема медикаментозной терапии на 47,7 % [68].

В клиническом исследовании у полисенситизированных пациентов доказана хорошая переносимость и возможность сочетания препаратов тимоевекки 75000 SQ и амброзии 12 SQ при приеме таблеток с разницей в 5 минут [69].

АСИТ является единственным патогенетически обоснованным методом лечения респираторных аллергических заболеваний, связанных с сенсibilизацией к пыльце растений. АСИТ дает пациенту шанс предотвратить усугубление процесса, расширение спектра сенсibilизации, а также дает шанс на достижение стойкой ремиссии.

## МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ АСИТ

Ключевые шаги при проведении аллерген-специфической иммунотерапии:

1. Верификация диагноза и выявление показаний для АСИТ.
2. Выявление клинически значимого аллергена путем аллергологического обследования.
3. Определение противопоказаний к АСИТ.
4. Выбор препарата лечебных аллергенов.
5. Начало АСИТ в период ремиссии аллергических заболеваний; первое введение аллерговакцины в кабинете врача аллерголога-иммунолога.
6. Достижение максимального комплаенса с родителями, обучение технике приема аллергена и самопомощи при развитии нежелательных реакций, составление индивидуального плана действий.
7. Контроль эффективности терапии.

АСИТ показана при положительных кожных пробах или при выявлении повышенного уровня специфического IgE (считается, что сенсibilизация должна соответствовать как минимум умеренному классу) к подозреваемому аллергену. В некоторых случаях полисенсibilизации бывает необходимо определение мажорных компонентов пыльцы растений для выбора аллергена для лечения.

Перед началом АСИТ необходимо провести ревизию диагноза, исключить влияние коморбидных состояний, протекающих со сходными симптомами, и удостовериться, что жалобы и симптомы, которые беспокоят пациента, связаны с сенсibilизацией.

Для начала курса АСИТ необходима ремиссия по основному заболеванию. Ремиссия может быть спонтанной (например, в зимний период при

пыльцевой аллергии) или достигнутой на фоне базисной терапии.

При БА течение заболевания должно быть контролируемым на протяжении минимум 1 месяца (это минимальный срок для оценки контроля астмы). К началу АСИТ пациент с астмой также должен иметь приемлемые показатели функции легких, в частности, ОФВ<sub>1</sub> у детей должен составлять не менее 80 % от должного. Низкий ОФВ<sub>1</sub> является не только показателем некомпенсированного течения астмы, но и индикатором риска возможных системных реакций на проведение АСИТ [11, 70].

Проведение СЛИТ возможно при целостности слизистой ротовой полости и отсутствии очагов инфекции, поэтому важно проводить осмотр полости рта на каждом приеме и обучить родителей выявлению травматизации, язв и эрозий. При возникновении дефектов слизистой оболочки проведение СЛИТ следует приостановить. В каждом конкретном случае необходимо определиться с возможностью проведения СЛИТ на фоне ортодонтических вмешательств, имплантации, брекет-системы для коррекции прикуса.

До начала лечения необходимо раскрыть для пациента и его родителей принцип действия АСИТ, цели лечения (в особенности долгосрочные точки эффективности), отличия от фармакотерапии аллергических заболеваний, особенности режима лечения, предстоящие затраты труда, времени, средств на лечение, продолжительность лечения, меру ответственности семьи за выполнение схемы терапии, меры предосторожности, возможные НЯ. Информация может подаваться как в устной форме, так и в виде брошюр. На первом приеме необходимо подписать информированное согласие, провести обучение технике приема лекарственных аллергенов, обеспечить пациента письменным планом самопомощи при развитии НЯ. Диета должна быть полноценной, соответствующей возрасту, но в случае значимой пищевой аллергии и анафилаксии в анамнезе необходимо обеспечить элиминацию аллергена. При проведении АСИТ в сезон цветения желательное выполнение рекомендаций по поддержанию гипоаллергенного быта и минимизации контакта с пылью. При СЛИТ разумно не употреблять продукты питания, обладающие раздражающим действием и травмирующие слизистые оболочки полости рта.

За 1 мес. и более до начала курса АСИТ целесообразно провести вакцинации против ин-

фекционных заболеваний, согласно календарю вакцинаций.

Первое введение пациенту лечебного аллергена, вне зависимости от пути введения и лекарственной формы, проводится в кабинете врача аллерголога-иммунолога. Это также относится к повторным курсам, проводимым по предсезонно-сезонному протоколу и к круглогодичным курсам, возобновляемым после длительного перерыва. Перед первым введением в документации пациента фиксируется допуск пациента к началу лечения: отсутствие противопоказаний, данные осмотра, отсутствие данных за интеркуррентное инфекционное заболевание. При СЛИТ необходимо привести данные об осмотре слизистой оболочки полости рта, отсутствия воспалительных явлений, повреждений. После первого введения аллерговакцины наблюдают за состоянием пациента не менее 30, а лучше 60 минут.

Проведение ПКИТ на дому запрещено как в фазе набора дозы, так и при проведении поддерживающей терапии!

Пациенты, получающие ПКИТ, подчиняются графику инъекций, указанному в инструкции к препарату. Для пациентов, получающих СЛИТ, необходим график наблюдения. Критическим периодом СЛИТ является первый месяц терапии. В это время пациенты, как правило, отмечают появление локальных НЯ, и, в отсутствие возможности связаться с лечащим врачом, многие родители бросают лечение по причине «непереносимых побочных реакций». Курация пациента, начавшего курс СЛИТ, таким образом, должна включать:

- доступность врача или компетентной медсестры для пациента, например по телефонной связи, для быстрого решения возникающих вопросов;
- предварительную, до начала лечения, разъяснительную работу о ходе лечения;
- контрольный визит на первом месяце терапии, для оценки переносимости лечения; далее — визиты для оценки хода лечения, комплаентности, переносимости лечения, обсуждения графика вакцинаций и др. — каждые 3–6 месяцев;
- визиты вне плана могут проводиться при развитии интеркуррентных заболеваний, обострений основного заболевания, в случае возникновения вопросов у пациента;
- регулярная оценка эффективности лечения проводится при АСИТ с КДП 1 раз в год, при АСИТ с пыльцевыми аллергенами — после сезона цветения причинных растений;

— на визитах принимают решения: о возможности снижения объема фармакотерапии основного заболевания, а также о наступлении момента прекращения АСИТ [11]. Мониторинг НЯ проводят при каждом посещении пациента.

Временное прерывание курса АСИТ происходит по разным причинам:

- острое интеркуррентное заболевание;
- обострение основного заболевания; у пациентов с БА — снижение пиковой скорости выдоха до 80 % от максимума и ниже («желтая зона»);
- организационные причины (отъезды, несвоевременное приобретение очередной упаковки аллерговакцины и проч.);
- при СЛИТ: нарушение целостности слизистой оболочки полости рта (стоматит, афты, травма, выпадение/удаление зуба); прорезывание зубов не является противопоказанием для продолжения СЛИТ, если не сопровождается кровотечением, воспалительным процессом; острый гастрит, гастроэнтерит.

В классических схемах ПКИТ отечественными водно-солевыми аллергенами, при явке пациента после допущенного перерыва, следует уменьшить очередную дозу, то есть «отступить» по схеме АСИТ на 2–4 дозы назад. При прерывании курса более 14 дней необходимо «отступить» на 1 разведение назад.

При проведении ПКИТ и СЛИТ стандартизованными аллерговакцинами следует ориентироваться на инструкции о возобновлении лечения после перерыва, данные производителем. При СЛИТ таблетированными вакцинами снижение дозы не проводится.

Вакцинация против инфекционных заболеваний у пациентов, получающих АСИТ, должна проводиться в сроки, максимально близкие к плановым по календарю вакцинаций. Вакцинация не проводится на этапе наращивания дозы аллерговакцины (при АСИТ водно-солевыми отечественными аллергенами, парентеральными аллергенами Фосталь/Алюсталь). При лечении сублингвальными вакцинами, у которых этап наращивания дозы составляет 3–9 дней, или отсутствует совсем, мы рекомендуем не проводить плановые вакцинации против инфекционных заболеваний на 1-м месяце СЛИТ.

При СЛИТ на этапе поддерживающей терапии для проведения вакцинации требуется временное прерывание в приеме аллергенного препарата: за

3 дня до предполагаемой вакцинации, в день вакцинации и в течение 10–14 дней после вакцинации [71]. В случае экстренной вакцинации и вакцинации по эпидемическим показаниям также необходимо свериться с инструкцией к препарату.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АСИТ

1. Биологические маркеры — это выявляемые в крови и других биологических жидкостях организма молекулы, клетки, рецепторы, являющиеся мерой степени выраженности заболевания, его тяжести и (или) ответа заболевания на проводимую терапию.
2. В настоящее время не существует доступных в клинической практике биомаркеров, отражающих наступление эффекта лечения.
3. Практикующий врач регулярно оценивает эффективность АСИТ на основании изменения симптомов и объема медикаментозной терапии.
4. Общепринятой шкалы оценки, признанной всеми сообществами, нет.

Поскольку АСИТ не является абсолютно эффективной у каждого пациента, огромное значение приобретает идентификация у пациента биологических маркеров, для прогноза клинической эффективности иммунотерапии и контроля ответа на лечение.

Определенное значение в прогнозе эффективности АСИТ имеет выявление специфических IgE к мажорному аллергену [41]. Описаны взаимосвязи между профилем молекулярной сенсibilизации и ответом на АСИТ. Так, показано, что наличие сенсibilизации к Der p 1 или Der p 2 может являться предиктором хорошей эффективности СЛИТ аллергеном КДП [72], а сочетание сенсibilизации к Phl p 7 и к Phl p 12 предсказывает развитие НЯ [73]. При отсутствии сенсibilизации к мажорному компоненту причинно-значимого аллергена АСИТ не целесообразна.

Рабочая группа ЕААСИ в 2017 г. «Биомаркеры для контроля клинической эффективности аллергенной иммунотерапии» выделила потенциальные биомаркеры [74]:

— IgE. Продемонстрировано повышение уровня специфических IgE в течение первых месяцев АСИТ с последующим прогрессивным его снижением после 6 месяцев лечения. В то же время противоречивы данные о значимости отношения уровней специфического к общему IgE в качестве предиктора клинического ответа на АСИТ [10].

— IgG. Повторное воздействие аллергена индуцирует образование аллерген-специфических IgG-антител, блокирующее действие которых в настоящее время рассматривается как один из основных механизмов АСИТ при респираторной аллергии. Показана корреляция между выработкой специфических IgG4-антител и клиническим исходом АСИТ. Тем не менее в настоящее время специфические IgG4 не могут рассматриваться в качестве надежного биомаркера эффективности АСИТ из-за необходимости долговременных исследований.

— Ингибирующая активность сыворотки в отношении IgE (IgE-FAB) рассматривается как потенциальный биомаркер эффективности АСИТ, но не используется в практике.

— Тест активации базофилов предложен в качестве потенциального биомаркера эффективности АСИТ, но результаты работ противоречивы [74, 75].

— Активно обсуждается использование хемокинов, цитокинов, клеток, принимающих участие в реализации аллергического ответа, например, продуцирующих ИЛ-10 Трег-лимфоцитов, молекулярных маркеров дендритных клеток, но они сложны для использования в практике.

— К «биомаркерам *in vivo*» относят провокационные пробы, проводимые в динамике. Так, эндоназальная провокационная проба используется в качестве показателя эффективности АСИТ в клинических исследованиях АСИТ.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют валидизированные подходы к использованию биологических маркеров для подтверждения эффективности АСИТ в клинической практике.

На современном этапе единственно возможным способом оценки эффективности АСИТ является применение клинических критериев эффективности: 1) уменьшение выраженности симптомов заболеваний, вызванных аллергеном, которым проводится АСИТ, сокращение сроков обострений; 2) снижение потребности в медикаментах; 3) изменение естественного течения аллергического заболевания (стойкая ремиссия, которая сохраняется после окончания лечения; предотвращение расширения спектра сенсibilизации; предотвращение развития новых клинических форм атопического заболевания).

Оценка удовлетворенности лечением проводится у больных БА по схеме, предложенной А. Д. Адо [76], а для больных АР — по аналогичному принципу: 4 балла — отличный эффект — ре-

Таблица 2. Таблица подсчета индекса CSMS (combined symptom and medication score)  
Table 2. Index calculation table CSMS (combined symptom and medication score)

Назальные	Зуд в носу	0–3	0 — Нет симптомов 1 — Легкие, легко переносятся, не влияют на самочувствие 2 — Четкое ощущение симптома, беспокоит постоянно 3 — Невозможно переносить, влияние на сон, дневную активность
	Чихание	0–3	
	Отделяемое из носа	0–3	
	Заложенность	0–3	
Конъюнктивальные	Зуд/покраснение	0–3	3 — Невозможно переносить, влияние на сон, дневную активность
	Слезотечение	0–3	
Общая оценка симптомов за день (DSS)* * daily symptom score		0–3 (сумма симптомов/N признаков)	Для оценки симптомов на КДП глазные с-мы не учитывают
Оценка терапии DMS	Антигистаминные (местно или системно)	1	
	Интраназальные стероиды	2	
	Оральные стероиды	3	
Общая оценка дневной получаемой терапии (DMS)		0–3	
CSMS — комбинированная оценка симптомов и терапии	DSS (0–3) + DMS (0–3)	0–6	

миссия заболевания; 3 балла — хороший эффект — очень редкие и легкие симптомы, резкое снижение потребности в медикаментах; 2 балла — удовлетворительный эффект — обострения заболевания происходят реже, симптомы — более легкие; 1 балл — эффект отсутствует. Балльная оценка проводится быстро, проста и удобна.

В клинических исследованиях АСИТ используют комплексные индексы, учитывающие симптомы аллергического заболевания и необходимый объем фармакотерапии, например рекомендованную ЕААСИ шкалу по определению среднего балла выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов и потребности в медикаментозной терапии для снятия симптомов (таблица 2) [77].

В клинических рекомендациях ЕААСИ по АСИТ при астме клещевой этиологии приведен «Перечень положительных изменений при проведении АИТ с КДП при клещевой астме» [42].

И конечно, важно оформление эпикризов в историях болезни пациентов, в которых практический врач отражает комплексную оценку жалоб, симптомов, пропуски детского учреждения и нетрудоспособность, базовую и экстренную терапию, назначение антибиотиков по поводу инфекций дыхательных путей, экстренные посещения ЛОР (с манипуляциями), госпитализации и др.

Сроки проведения оценки эффективности имеют принципиальное значение. При лечении аллер-

генами КДП обязательная отсечка для первичной оценки эффективности — 1 год от начала терапии. В случае отсутствия эффекта после первого года/курса АСИТ следует проверить: курсовую дозу аллергена путем подсчета PNU при лечении воднорастворимыми аллергенами или количества упаковок сублингвального препарата, соблюдение пациентом схемы лечения, наличие перерывов в лечении; пересмотреть диагноз, показания к АСИТ, правильность выбора аллергена для лечения; принять решение о продолжении или прекращении АСИТ [11].

## АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И АСИТ

1. Атопический дерматит не является препятствием к проведению АСИТ у пациентов с АР, БА.
2. У пациентов с изолированным АтД в случае клинически значимой сенсибилизации и связи обострений с конкретным ингаляционным аллергеном, АСИТ, вероятно, принесет клинический эффект, при этом показание АтД не включено в инструкции к зарегистрированным в России препаратам для АСИТ.

АСИТ показана пациентам, у которых выявлен причинно-значимый аллерген, ответственный за развитие обострений заболевания. При АтД часто не удается выявить основную причину обострений, т. к. в ухудшении кожного процесса важную роль имеют ксероз, механическое повреждение эпидермиса, изменение микробной контамина-

ции кожи, а также неспецифические триггерные воздействия [55]. Кроме того, большая часть пациентов имеет не IgE-опосредованный фенотип АтД, при котором АСИТ будет неэффективной.

В отечественных клинических рекомендациях АСИТ пыльцевыми и бытовыми аллергенами рекомендуется пациентам с аллергическими болезнями органов дыхания и сопутствующим контролируемым АтД и пациентам с АтД без респираторной аллергии с доказанной причинно-значимой сенсibilизацией к аллергенам КДП [55, 78].

В консенсусе Европейской ассоциации дерматовенерологов по лечению АтД указано, что АСИТ при данной патологии может быть рассмотрена у пациентов с тяжелым течением заболевания, сенсibilизированных к пыльце березы, луговых трав и КДП и наличием в анамнезе обострений, совпадающих с воздействием аллергена [48].

В последние годы опубликованы результаты исследований эффективности и безопасности АСИТ аэроаллергенами у детей с АтД. В систематических обзорах и метаанализах показана хорошая эффективность АСИТ пыльцевыми и бытовыми аллергенами у пациентов с АтД в виде снижения индекса SCORAD и потребности в топических глюкокортикостероидах [79–81]. Проводятся обнадеживающие исследования эффективности АСИТ у взрослых пациентов с АтД, сенсibilизированных к аллергенам перхоти кошек и собак.

Таким образом, АтД после достижения клинической ремиссии не может быть противопоказанием для проведения иммунотерапии для лечения сопутствующих АР и (или) БА. У пациентов с изолированным АтД при связи обострений с конкретным ингаляционным аллергеном, АСИТ вероятно принесет клинический эффект, при этом показание АтД не включено в инструкции к зарегистрированным в России препаратам для АСИТ.

## АСИТ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

1. АСИТ признают эффективным методом для выработки толерантности к аллергенам молока, яйца, арахиса у детей с 5 лет.
2. В России не представлено стандартизованных препаратов пищевых аллергенов для лечения, методик пищевого провокационного теста, методик АСИТ с пищевыми аллергенами.
3. В целом работы по проведению оральной иммунотерапии при пищевой аллергии носят экспериментальный характер.

Стандартом лечения пищевой аллергии/анафилаксии остается избегание пищевых аллергенов, но в последнее время наблюдается рост исследований АСИТ как для профилактики пищевой аллергии, так и в качестве метода лечения. Первое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование СЛИТ при пищевой аллергии было опубликовано в 2005 г. Во время терапии 45% пациентов из группы лечения достигли самой высокой дозы фундука (20 г), по сравнению с 9% из группы плацебо [82].

ЕААСI рекомендует оральную иммунотерапию (ОИТ) как перспективный терапевтический метод с высокой краткосрочной эффективностью в отношении аллергии на молоко, яйца и арахис с возраста 4–5 лет, но не приводит рекомендуемых схем ввода продукта или использования стандартизованного препарата для ОИТ. Фармацевтические компании не выпускают лечебные препараты пищевых аллергенов, что затрудняет широкое распространение метода [83, 84].

К возможным рискам пищевой АСИТ относят анафилаксию, ЭоЭ; нет полноценных сведений о длительности сохранения толерантности к пищевому аллергену, иными словами, о рисках рецидива пищевой аллергии после прекращения регулярного приема поддерживающей дозы пищевого аллергена. Перед широким внедрением пищевой АСИТ в практику требуется поиск и понимание маркеров, которые дифференцируют десенсибилизацию и устойчивую невосприимчивость, и внедрение их для мониторинга иммунотерапии.

Необходима стандартизация наиболее важных пищевых аллергенов (молекул анафилаксии ово-мукоид Gal d 1, казеин Bos d 8, арахис Ara h 2 и Ara h 6, лесной орех Cor a 9 и Cor a 14, парвальбумин трески Gad c 1, креветка Pen m 1, Pen m 2), лечение с которыми оправданно, когда симптомы серьезны (пищевая анафилаксия) и причины трудно избежать.

При ОИТ (в сравнении с другими формами иммунотерапии) используются достаточно большие суммарные дозы аллергена, и благодаря ОИТ пациенты могут получить защиту не только от опасной реакции из-за случайного воздействия следовых количеств аллергена, но и от реакции при потреблении граммовых количеств аллергенного продукта.

В 2020 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами в США (FDA) одобрило стандартизированный продукт для ОИТ (Palforzia™) для лечения пищевой аллергии на

арахис, а также сообщило о программах для лечения аллергии на яйца и грецкий орех [85].

Десенсибилизирующая иммунотерапия с пищевыми аллергенами в настоящее время включает: пероральную, сублингвальную и эпикутанную иммунотерапию с использованием нативных пищевых аллергенов или подвергшихся мутагенезу рекомбинантных белков, или чрезмерно нагретой пищи. К экспериментальным методам АСИТ при пищевой аллергии относятся интраназальное, интралимфатическое, кожное введение аллергена.

Основной проблемой является отсутствие консенсуса касательно доз аллергена, схемы его введения, методики проведения орального провокационного теста у детей, а также срыв достигнутой толерантности после перерыва/прекращения ОИТ. Изучают проведение ОИТ с комбинации с анти-IgE моноклональными антителами, для повышения безопасности и переносимости АСИТ. Омализумаб до настоящего времени не зарегистрирован для лечения анафилаксии и пищевой аллергии. Самый ранний возраст применения определен как 6 лет для аллергической астмы.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И АСИТ

Антигистаминные препараты, за счет влияния на тучные клетки и реакции немедленного типа, а также глюкокортикостероиды, тормозящие позднюю фазу клеточного воспаления, потенциально могут влиять на эффективность иммунотерапии и частоту развития НЯ.

Согласно национальным и международным клиническим рекомендациям АСИТ рекомендована детям с АР в период ремиссии, в том числе медикаментозной, и пациентам с легкой и среднетяжелой БА, контролируемой на фоне фармакотерапии [11, 41]. Большинство протоколов проведенных исследований АСИТ допускали, что в ходе лечения пациент при необходимости может получать симптоматические препараты и в этих условиях иммунотерапия оказывается эффективной. Ингаляционные ГКС

имеют минимальный системный эффект, не влияют на эффективность иммунотерапии и формирование гуморальных факторов защиты [86].

Антигистаминные препараты при АСИТ используются не только для купирования симптомов АР, но и для контроля НЯ, индуцированных введением лечебного аллергена в начале терапии, являясь препаратами выбора при легкой и умеренной выраженности НЯ. Показано использование блокаторов H1-рецепторов второго поколения, не влияющих на показатели артериального давления и не угнетающие дыхательный центр. Серьезные НЯ могут требовать введения ингаляционных и системных стероидов, бронхолитиков, адреналина.

Нет данных об отрицательном влиянии антигистаминных препаратов на эффективность АСИТ. По данным метаанализа 2021 г., применение антигистаминных препаратов в качестве премедикации при проведении АСИТ значительно снижает риск умеренных и тяжелых системных реакций и увеличивает шансы достижения целевой поддерживающей дозы аллергена [87].

Омализумаб позволяет снизить до минимальной частоту развития анафилактических реакций при сохранении эффективности АСИТ [88].

Таким образом, проведение АСИТ возможно на фоне использования препаратов базисной терапии.

АСИТ в настоящее время признана единственным клинически эффективным, болезнь-модифицирующим способом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний (ринита, астмы, пищевой аллергии), обеспечивающим достижение продолжительного эффекта, сохраняющегося после прекращения лечения [8].

В детской практике применение АСИТ по некоторым данным снижает частоту возникновения новой сенсibilизации и трансформацию ринита в астму.

Наиболее изученной и применимой в реальной практике является специфическая иммунотерапия при заболеваниях вызванных пылью растений и клещами домашней пыли.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Noon L. Prophylactic inoculations against hay fever. Lancet. 1911; 1: 1572–1573.
2. Cooke RA. The treatment of hay fever by active immunization. Laryngoscope. 1914; 25: 108–112.
3. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. Lancet. 1911; 178: 814–817.
4. Meyer-Pittroff R, Behrendt H, Ring J. Specific immuno-modulation and therapy by means of high pressure treated allergens. High Pressure Research. 2007; 27 (1): 63–67.

5. Воробьева ОВ, Гушчин ИС. Исторические предпосылки создания метода аллерген-специфической иммунотерапии (К 100-летию открытия). Российский аллергологический журнал. 2010; 5: 17–28. [Vorobjova OV, Gushchin IS. Istoricheskie predposylki sozdaniya metoda allergen-spezificheskoy immunoterapii (K 100-letiyu otkrytiya). Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2010; 5: 17–28. (In Russ.)]
6. Гушчин ИС, Курбачева ОМ. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа. 2010; 228: 16. [Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergiya i allergen-spezificheskaya immunoterapiya. M.: Farmarus Print Media. 2010; 228: 16. (In Russ.)]
7. Sahiner UM, Giovannini M, Escribese MM et al. Mechanisms of Allergen Immunotherapy and Potential Biomarkers for Clinical Evaluation. *J Pers Med*. 2023; 13 (5): 845. <https://doi.org/10.3390/jpm13050845>.
8. Mitsias D, Xerapadaki P, Makris M, Papadopoulos N. Immunotherapy in allergic diseases — improved understanding and innovation for enhanced effectiveness. *Curr Opin Immunol*. 2020; 66: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.02.005>.
9. Вишнева ЕА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева АА и др. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей: современное состояние вопроса. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (4): 404–408. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA et al. Allergen-spetsificheskaya immunoterapiya u detei: sovremennoe sostoyanie voprosa. *Pediatriceskaya farmakologiya*. 2016; 13 (4): 404–408. (In Russ.)]
10. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2017; 140 (6): 1485–1498. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.010>.
11. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 25 (25): 1–101. <https://doi.org/10.1111/pai.13189>.
12. Pavón-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramírez-Jiménez F et al. Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends. *Cells*. 2022; 11 (2): 212. <https://doi.org/10.3390/cells11020212>.
13. Yu JC, Khodadadi H, Malik A et al. Innate Immunity of Neonates and Infants. *Front Immunol*. 2018; 9: 1759. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01759>.
14. Belderbos M, Levy O, Bont L. Neonatal innate immunity in allergy development. *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21 (6): 762–769. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283325e3a>.
15. Zielen S, Devillier P, Heinrich J et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018; 73 (1): 165–177. <https://doi.org/10.1111/all.13213>.
16. Матвеева ЛП, Ермакова ЛА. Экспертиза лечения поллиноза у детей аллергодами и аллергенами. Проблемы экспертизы в медицине. 2006; 3: 42–44. [Matveeva LP, Ermakova LA. Ekspertiza lecheniya pollinoza u detej allergoidami i allergenami. *Problemy ekspertizy v medicine*. 2006; 3: 42–44. (In Russ.)]
17. Barnes C, Portnoy JM, Ciaccio CE, Pacheco F. A comparison of subject room dust with home vacuum dust for evaluation of dust-borne aeroallergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 110 (5): 375–379. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.02.010>.
18. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H et al. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 (2): 362–368. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.11.021>.
19. Van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, et al. The CREATE Project: Development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 63 (3): 310–326. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01612.x>.
20. Larenas-Linnemann D, Cox LS. Immunotherapy and Allergy Diagnostics Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. European allergen extract units and potency: review of available information. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100 (2): 137–145. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60422-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60422-X).
21. Государственная фармакопея. XIII изд. ОФС.1.7.1.0001.15. Аллергены. Веб-ресурс: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-1-0001-15-allergen/#%D0%98%D0%A1%D0%9F%D0%AB%D0%A2%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%AF>. Время доступа 08.06.2023. [Gosudarstvennaya farmakopeya. XIII izd. OFS.1.7.1.0001.15. Allergeny. Veb-resurs: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-7-1-0001-15-allergen/#%D0%98%D0%A1%D0%9F%D0%AB%D0%A2%D0%90%D0%9D%D0%98%D0%AF>. Vremya dostupa 08.06.2023. (In Russ.)]
22. Lund K, Kito H, Skydtsgaard MB et al. The Importance of Tablet Formulation on Allergen Release Kinetics and Efficiency: Comparison of Freeze-dried and Compressed Grass Pollen Sublingual Allergy Immunotherapy Tablet Formulations. *Clin Ther*. 2019; 41 (4): 742–753. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.02.008>.
23. Wahn U, Bachert C, Heinrich J et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2019; 74 (3): 594–604. <https://doi.org/10.1111/all.13598>.

24. Gangl K, Niederberger V, Valenta R. Multiple grass mixes as opposed to single grasses for allergen immunotherapy in allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 43 (11): 1202–1216. <https://doi.org/10.1111/cea.12128>.
25. Gunawardana NC, Durham SR. New approaches to allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121 (3): 293–305. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.014>.
26. Ring J, Guterthum J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy*. 2011; 66 (6): 713–724. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02541.x>.
27. Valenta R, Niederberger V. Recombinant allergens for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 826–830.
28. Riabova K, Karsonova AV, van Hage M, et al. Molecular Allergen-Specific IgE Recognition Profiles and Cumulative Specific IgE Levels Associated with Phenotypes of Cat Allergy. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (13): 6984. Published 2022 Jun 23. <https://doi.org/10.3390/ijms23136984>.
29. Ding B, Lai Y, Lu Y. Combined application of dupilumab and mite allergen-specific immunotherapy in children with moderate to severe atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2023; 51 (2): 184–190. Published 2023 Mar 1. <https://doi.org/10.15586/aei.v51i2.778>.
30. Casale TB, Busse WW, Kline JN et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 134–140.
31. Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28 (1): 60–70. <https://doi.org/10.1111/pai.12660>.
32. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy*. 2017; 72 (3): 462–472. <https://doi.org/10.1111/all.13066>.
33. Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012; 67 (3): 302–311. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02761.x>.
34. Di Bona D, Magistà S, Masciopinto L, et al. Safety and treatment compliance of subcutaneous immunotherapy: A 30-year retrospective study. *Respir Med*. 2020; 161: 105843. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105843>.
35. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int*. 2014; 23 (8): 282–319. <https://doi.org/10.1007/s40629-014-0032-2>.
36. Sánchez-Borges M, Bernstein DI, Calabria C. Subcutaneous Immunotherapy Safety: Incidence per Surveys and Risk Factors. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020; 40 (1): 25–39. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.09.001>.
37. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018; 73 (4): 765–798. <https://doi.org/10.1111/all.13317>.
38. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (1): 1–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.034>.
39. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70 (8): 897–909. <https://doi.org/10.1111/all.12638>.
40. Pitsios C, Tsoumani M., Bilò MB, et al. Contraindications to immunotherapy: a global approach. *Clin Transl Allergy*. 2019; 9: 45. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0285-4>.
41. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019; 74 (11): 2087–2102. <https://doi.org/10.1111/all.13805>.
42. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019; 74 (5): 855–873. <https://doi.org/10.1111/all.13749>.
43. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Al-

- lergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). *Allergol Select*. 2022; 6: 67–232. <https://doi.org/10.5414/ALX02331E>.
44. Ferrando M, Racca F, Madeira LNG, et al. A critical appraisal on AIT in childhood asthma. *Clin Mol Allergy*. 2018; 16: 6. <https://doi.org/10.1186/s12948-018-0085-8>.
45. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (3): 569–574, 574.e1–574.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.060>.
46. Iemoli E, Borgonovo L, Fusi A, et al. Sublingual allergen immunotherapy in HIV-positive patients. *Allergy*. 2016; 71: 412–415. <https://doi.org/10.1111/all.12713>.
47. Linneberg A, Madsen F, Skaaby T. Allergen-specific immunotherapy and risk of autoimmune disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12 (6): 635–639. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283588c8d>.
48. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32 (6): 850–878. <https://doi.org/10.1111/jdv.14888>.
49. Egan M, Atkins D. What Is the Relationship Between Eosinophilic Esophagitis (EoE) and Aeroallergens? Implications for Allergen Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18 (8): 43. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0798-2>.
50. Wang C, Bao Y, Chen J, et al. Chinese Society of Allergy (CSA) and Chinese Allergic Rhinitis Collaborative Research Group (C2AR2G). Chinese Guideline on Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis: The 2022 Update. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022; 14 (6): 604–652. <https://doi.org/10.4168/aaair.2022.14.6.604>.
51. Gao Y, Lin X, Ma J, et al. Enhanced Efficacy of Dust Mite Sublingual Immunotherapy in Low-Response Allergic Rhinitis Patients after Dose Increment at 6 Months: A Prospective Study. *International archives of allergy and immunology*. 2020; 181 (4): 311–319. <https://doi.org/10.1159/000505746>.
52. Chen S, Zheng Y, Chen B, et al. Clinical Response to Subcutaneous *Dermatophagoides pteronyssinus* Immunotherapy in Children with Allergic Rhinitis and Asthma Is Independent of Sensitization to *Blomia tropicalis* Allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 178 (2): 201–210. <https://doi.org/10.1159/000494389>.
53. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 9: CD011293. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011293.pub3>.
54. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; (12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002893.pub2>.
55. Клинические рекомендации. Атопический дерматит. 2021. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2). Дата обращения 18.06.2023. [Klinicheskie rekomendacii. Atopicheskij dermatit. 2021. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2). Vremya dostupa 18.06.2023 (In Russ.)]
56. Lee J, Lee H, Noh S, et al. Retrospective Analysis on the Effects of House Dust Mite Specific Immunotherapy for More Than 3 Years in Atopic Dermatitis. *Yonsei Med J*. 2016; 57 (2): 393–398. <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.2.393>.
57. Liu L, Chen J, Xu J, et al. Sublingual immunotherapy of atopic dermatitis in mite-sensitized patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019; 47 (1): 3540–3547. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1640709>.
58. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 126 (5): 969–975. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.030>.
59. Trebuchon F, Lhéritier-Barrand M, David M, Demoly P. Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens. *Clin Transl Allergy*. 2014; 4: 15. <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0015-1>.

- org/10.1186/2045-7022-4-15.
60. Demoly P, Meziane L, LeGall M, et al. Safety and tolerability of house dust mite tablets in sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121: S128.
61. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134: 568–575.
62. Mösges R, Ritter B, Kayoko G, Passali D, Allekotte S. Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite- and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais tablets. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2010 Oct; 19 (3): 3–10.
63. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Airways Group, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published on line August 4, 2010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001186.pub2>.
64. Гайдук ИМ, Макарова ИВ, Трусова ОВ, Брейкин ДВ, Сухорукова ВГ, Аракелян РН, Коростовцев ДС. Аллерген-специфическая иммунотерапия пылевыми аллергоидами у детей. *Российский аллергологический журнал*. 2009; 1: 45–50. [Gajduk IM, Makarova IV, Trusova OV, Brejkin DV, Suhorukova VG, Arakelyan RN, Korostovtsev DS. Allergen-specific-immunoterapiya pyl'cevyimi allergoidami u detej. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*. 2009; 1: 45–50. (In Russ.)]
65. Worm M, Rak S, DeBlay F et al. Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: result of a double-blind, placebo-controlled study. *Clinical and Translational Allergy*. 2014; 4: 1–11.
66. Wahn U, Tabar A, Kuna P et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 123 (1): 160–166.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.009>.
67. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass-pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (2): 529–538.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.014>.
68. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, et al. Efficacy and Safety of Ragweed SLIT-Tablet in Children with Allergic Rhinoconjunctivitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8 (7): 2322–2331.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.041>.
69. Maloney J, Berman G, Gagnon R, et al. Sequential Treatment Initiation with Timothy Grass and Ragweed Sublingual Immunotherapy Tablets Followed by Simultaneous Treatment Is Well Tolerated. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4 (2): 301–309.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.004>.
70. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 83 (4): 797–802. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(89\)90017-1](https://doi.org/10.1016/0091-6749(89)90017-1).
71. Смолкин ЮС, Максимова АВ. Особенности профилактической вакцинации детей с аллергическими заболеваниями. Учеб.-метод. пособие. Москва. Изд-во Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 2020. 52 с. ISBN 978-5-7151-0559-2. [Smolkin YuS, Maksimova AV. Osobennosti profilakticheskoy vaktsinacii detej s allergicheskimi zabolevanijami. Ucheb.-metod. posobie. Moskva. Izd-vo Akademii postdiplomnogo obrazovaniya FGBU FNKC FMBA Rossii, 2020. 52 s. ISBN 978-5-7151-0559-2. (In Russ.)]
72. Chen K-W, Zieglmayer P, Zieglmayer R et al. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 143 (3): 1248–1252.
73. Sastre J, Rodriguez F, Campo P, et al. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens. *Allergy*. 2015; 70 (5): 598–600.
74. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2017; 72 (8): 1156–1173. <https://doi.org/10.1111/all.13138>.
75. Барычева ЛЮ, Душина ЛВ, Медведенко ЮН. Изменение реактивности базофилов и синтеза специфических иммуноглобулинов Е под влиянием аллерген-иммунотерапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 1 (64): 15–23. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-15-23>. [Barycheva LYU, Dushina LV, Medvedenko YUN. Izmenenie reaktivnosti bazofilov i sinteza specificheskikh immunoglobulinov E pod vliyaniem allergen-immunoterapii. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2020; 1 (64): 15–23. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-15-23>. (In Russ.)]
76. Частная аллергология. Под ред. Адо А.Д. М.: «Медицина», 1976. 512 с. [Chastnaya allergologiya. Pod red. Ado A. D. M.: «Medicina», 1976. 512 s. (In Russ.)]

77. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014; 69 (7): 854–867.
78. Тактика диагностики и лечения аллергических заболеваний и иммунодефицитов: практическое руководство / под ред. Р. М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 152 с. DOI: 10.33029/9704-5200-4-TER-2019-1-152. [Taktika diagnostiki i lecheniya allergicheskikh zabolevanij i immunodeficitov: prakticheskoe rukovodstvo / pod red. R. M. Haitova. — M.: GEOTAR-Media, 2019. — 152 s. <https://doi.org/10.33029/9704-5200-4-TER-2019-1-152>. (In Russ.)]
79. Bae JM, Choi YY, Park CO, et al. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: asystematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.044>.
80. Traidl S, Werfel T. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis. *Hautarzt*. 2021; 72 (12): 1103–1112. <https://doi.org/10.1007/s00105-021-04909-y>.
81. Valera CP, Coelho EB, Galvao CES, et al. Efficacy of House Dust Mite Sublingual Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10 (2): 539–549.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.060>.
82. Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116 (5): 1073–1079. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.08.027>.
83. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; (4): CD010638.
84. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE mediated food allergy. *Allergy*. 2018; 73: 799–815.
85. AAAAI current status of oral immunotherapy (ICU) for the treatment of food allergies. [accessed April 1, 2020]; available on the Internet: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/allergy-library/oit>.
86. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma. *JAMA*. 2016; 315 (16): 1715. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3964>.
87. Wang L, Wang C, Lou H, et al. Antihistamine premedication improves safety and efficacy of allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 127 (3): 363–371.
88. Lee TH, Chan JKC, Lau PC, et al. Peanut allergy and oral immunotherapy. *Hong Kong Med J*. 2019; 25 (3): 228–234. <https://doi.org/10.12809/hkmj187743>.

## ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

**Смолкин Ю. С.** — разработка дизайна публикации, проверка критически важного содержания статьи, редактирование текста рукописи.

**Трусова О. В.** — разработка дизайна публикации, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи, проверка критически важного содержания статьи.

**Алискандиева З. А., Барычева Л. Ю., Богомазов А. Д., Бочарова К. А., Емелина Ю. Н., Камаев А. В., Ларькова И. А., Мархайчук А. З., Масальский С. С., Мигачева Н. Б., Прилуцкий А. С., Стежкина Е. В., Файзуллина Р. М., Хакимова Р. Ф., Чурюкина Э. В., Шахова Н. В., Шилова Т. В.** — обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста рукописи.

## THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

**Yuri S. Smolkin** — development of the publication design, verification of the critical content of the article, editing the text of the manuscript.

**Olga V. Trusova** — development of the publication design, review of publications on the topic of the article, writing and editing the text of the manuscript, checking the critical content of the article.

**Zuleikha A. Aliskandieva, Liudmila Y. Barycheva, Alexey D. Bogomazov, Ksenia A. Bocharova, Yuliya N. Emelina, Andrey V. Kamaev, Inna A. Larkova, Aishat Z. Markhaichuk, Sergey S. Masalskiy, Natalia B. Migacheva, Aleksandr S. Prilutskiy, Elena V. Stezhkina, Rezeda M. Fayzullina, Rezeda F. Khakimova, Ella V. Churyukina, Natal'ya V. Shakhova, Tatiyana V. Shilova** — review of publications on the topic of the article, writing and editing the text of the manuscript.