

# Локальные нежелательные реакции при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии и патогенетически обоснованные методы их коррекции (обзорная статья)

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-9-17>

УДК 616-035.2+615-038

Статья поступила 07.05.2024

Статья принята в печать 08.06.2024

**Конфликт интересов:**

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Закурская В. Я.**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Россия*

**Закурская Вита Яковлевна** — ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-0837-1538, e-mail: [vias.92@mail.ru](mailto:vias.92@mail.ru).

**Аннотация**

**Введение.** Изучение вопросов эффективности и безопасности аллерген-специфической иммунотерапии сохраняет свою актуальность в связи с появлением персонализированного подхода в аллергологии и новых лекарственных форм. Нежелательные реакции при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии являются ведущей причиной прекращения лечения. Понимание механизмов развития побочных эффектов и знание способов их преодоления позволяет достичь лучшей переносимости аллерген-специфической иммунотерапии и сохранить комплаенс пациента.

**Цель обзора:** объединить имеющиеся литературные данные о частоте, характере, патогенетических основах нежелательных явлений при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии и рассмотреть варианты их профилактики и лечения.

**Ключевые слова:** аллерген-специфическая иммунотерапия, СЛИТ, нежелательные реакции, побочные эффекты.

**Для цитирования:** Закурская ВЯ. Нежелательные реакции при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии и патогенетически обоснованные методы их коррекции (обзорная статья). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 9–17. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-9-17>

## Local side effects during sublingual allergen-specific immunotherapy and pathogenetically based methods for their correction (Review)

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-9-17>

Received 07.05.2024

The article is accepted for publication 08.06.2024

**Conflict of Interest:**

The author declare that they have no competing interests.

This study was not supported by any external sources of funding

**Vita Ya. Zakurskaya**

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, 29, Nakhichevansky lane, Russia*

**Zakurskaya Vita Yakovlevna** — assistant of the Clinical Immunology and Allergology Chair, Rostov State Medical University of Russia, ORCID ID: 0000-0003-0837-1538, e-mail: [vias.92@mail.ru](mailto:vias.92@mail.ru).

**Для корреспонденции:**

Закурская Вита Яковлевна, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Россия.

E-mail: [vias.92@mail.ru](mailto:vias.92@mail.ru).**For correspondence:**

Zakurskaya Vita Yakovlevna, assistant of the Clinical Immunology and Allergology Chair, Rostov State Medical University of Russia.

Address: 344022, Rostov-on-Don, 29, Nakhichevansky lane, Russia.

E-mail: [vias.92@mail.ru](mailto:vias.92@mail.ru).

**Annotation**

**Introduction.** The study of the effectiveness and safety of allergen-specific immunotherapy remains relevant due to the emergence of a personalized approach in allergology and new dosage forms. Adverse reactions during sublingual allergen-specific immunotherapy are the leading reason of treatment discontinuation. Understanding the mechanisms of side effects and knowing how to overcome them allows us to achieve better tolerability of allergen-specific immunotherapy and maintain patient compliance.

**The aim of the review** is to combine the available literature data on the frequency, nature, and pathogenetic basis of adverse events during sublingual allergen-specific immunotherapy and to consider options for their prevention and treatment.

**Keywords:** allergen-specific immunotherapy, SLIT, adverse reactions, side effects.

**For citation:** Zakurskaya VYa. Local side effects during sublingual allergen-specific immunotherapy and pathogenetically based methods for their correction (Review). *Allergology and immunology in pediatrics*. 2024; 2: 9–17. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-9-17>

**ВВЕДЕНИЕ**

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) на сегодняшний день признана как эффективный и безопасный метод лечения таких атопических заболеваний, как аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) [1, 2]. Ключевыми преимуществами данного метода по сравнению с симптоматической фармакотерапией являются: долгосрочное облегчение симптомов, профилактика прогрессии АР в астму, возможность предотвращения расширения спектра сенсibilизации [3]. Данные эффекты достигаются путем модуляции как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа, активацией механизмов десенсибилизации, приводящих к развитию долгосрочной толерантности, сохраняющейся в течение многих лет после прекращения АСИТ [4].

Несмотря на более чем 100-летнюю историю аллерген-специфической иммунотерапии, изучение вопросов ее эффективности и безопасности по-прежнему остается актуальным. Во многом это обусловлено появлением персонализированного подхода в медицине, включающего в себя точное определение фенотипа и эндотипа заболевания, применение новых диагностических инструментов (компонентная алергодиагностика), адаптацию к личностным характеристикам пациента [5]. Кроме того, эволюционируют и лекарственные формы препаратов для АСИТ. В числе последних изобретений можно отметить таблетки для сублингвальной АСИТ (СЛИТ) на основе быстрорастворимой, диспергируемой формы (запатентованная технология Zydis®) [6, 7]. Матрица таблетки Zydis® состоит из водорастворимой смеси сахаров и полимеров, составленной для обеспечения свойств быстрой дезинтеграции и достаточной физической прочности, чтобы выдерживать воздействия внешней среды [8]. Лио-

филизованные таблетки по сравнению с твердыми продуктами характеризуются не только более быстрым (до 3 секунд) растворением, но и высоким уровнем стабильности, что допускает больший срок хранения. Быстрое высвобождение аллергена позволяет сократить время нахождения препарата под языком (1 минута), не теряя в эффективности СЛИТ.

Однако, несмотря на все преимущества, отсутствие достаточного практического опыта и принципиально новая лекарственная форма, вероятно, создают препятствия для активного распространения методики СЛИТ среди врачей. В целом распространенность метода АСИТ среди пациентов с АР и БА в России, по данным отдельных источников, составляет менее 7 %, что на фоне растущей заболеваемости аллергопатологией требует более активного внедрения этого терапевтического инструмента в практику врача аллерголога-иммунолога [9].

Высокая приверженность пациента АСИТ и строгое соблюдение режима приема препарата является важным аспектом эффективности лечения. Пациенты и (или) родители должны быть полностью проинформированы о процедуре и рисках возможных нежелательных явлений, а детали этого процесса должны быть документированы (получение добровольного информированного согласия). Местные побочные реакции на фоне СЛИТ проявляются преимущественно в фазе инициации или в течение первых недель лечения [10] и обычно проходят сами собой через несколько недель терапии [11]. Однако именно они представляют собой значимый фактор риска преждевременного прекращения терапии, особенно на этапе инициации. Особенно важен аспект субъективного комфорта для лиц детского возраста, часто испытывающих страх перед терапией и возможными нежелательными реакциями.

С учетом относительной новизны методики СЛИТ, актуальной задачей обзора явилось изучение современного взгляда на распространенность НЯ, изучение механизмов их развития и поиск патогенетически обоснованной терапии.

## КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ СЛИТ

Для выбора грамотной тактики ведения пациента с побочными эффектами на фоне СЛИТ важно дать верную оценку выявленной реакции. Все НЯ, ассоциированные с приемом СЛИТ, принято разделять на локальные (местные) и системные (общие). Местные реакции возникают в местах непосредственного контакта аллергена со слизистой оболочкой ротовой полости, глотки и пищевода. Системные — возникающие вне области введения аллергена.

По степени тяжести можно выделить [12]:

- Тяжелые НЯ: представляют потенциальную угрозу жизни, включая необходимость госпитализации;
- Умеренные (средней степени тяжести) НЯ: требующие изменения схемы терапии, дозы, применения сопутствующей симптоматической терапии;
- Легкие НЯ: не требующие дополнительного вмешательства и изменения тактики ведения СЛИТ.

Легкие системные реакции могут выражаться заложенностью носа, чиханием, зудом в носу, зудом век, покраснением глаз, слезотечением, першением в горле, сухим кашлем; реакции средней тяжести могут выражаться затруднением дыхания, появлением кожного зуда и высыпаний по всему телу. Также к системным реакциям могут быть отнесены такие, как головная боль, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боли в суставах, ощущение дискомфорта, появление которых связано с приемом препарата-аллергена. К тяжелым системным реакциям относят выраженный бронхоспазм, генерализованную крапивницу, отек гортани, анафилактический шок [12].

Местные реакции могут характеризоваться зудом, отеком и даже развитием эрозивно-язвенных дефектов в ротовой области, глотке и пищеводе. Хронические локальные поражения слизистых оболочек ротовой полости, возникающие в отсроченный период от начала СЛИТ, обычно проявля-

ются в виде участков эритемы, отека, шелушения и иногда изъязвлений. Кроме того, аллергический контактный стоматит может проявляться эрозиями с шероховатой поверхностью и неровными границами, часто окруженными красным ореолом [13]. Эрозия (erosio) — результат некроза эпителия слизистой оболочки ротовой полости. Язва (ulcus) — это более серьезный дефект слизистых оболочек в пределах дермы или собственной пластинки, поэтому заживление ткани идет с образованием рубца. Язва всегда очаг хронического воспаления с недостаточной репаративной функцией. Язвы могут возникать в результате изъязвления, эрозий при присоединении вторичной инфекции. Эти поражения могут быть неотличимы от афтозных язв, травматических язв, ожогов от горячей пищи, радиации и едких химикатов [14], что дополнительно затрудняет своевременную диагностику данного НЯ.

Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, боли в животе, изжога, зуд в области анального отверстия, вероятно, также ассоциированы с прямым контактом иммунокомпетентных клеток слизистых и аллергена [15]. Однако подобные жалобы фиксируются в единичных случаях, и сила связи между СЛИТ и подобным НЯ не подвергалась объективной оценке [16, 17].

Наиболее изученным гастроинтестинальным НЯ, достоверно ассоциированным со СЛИТ, является эозинофильный эзофагит [18]. Эозинофильный эзофагит — хроническое воспалительное заболевание, клинически характеризующееся симптомами, связанными с поражением пищевода и гистологически подтвержденным эозинофильным воспалением (более 15 эозинофилов в поле зрения при микроскопии) [15]. Данную реакцию классифицируют как тяжелую, требующую обязательного дополнительного медицинского вмешательства.

При появлении системных реакций, вне зависимости от степени тяжести, обязательно требуется изменение тактики ведения СЛИТ. Для местных же реакций пересмотр индивидуальной схемы приема предусмотрен в случае возникновения умеренных и тяжелых реакций. Важно также отметить, что наличие и выраженность местных реакций не служит предвестником развития системных реакций, о чем необходимо сообщать пациенту для уменьшения выраженности ассоциированной с этим тревоги.

## ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ АСИТ

Частота возникновения и характер нежелательных реакций при СЛИТ подвергаются оценке только в рамках отдельных клинических исследований и разнятся в зависимости от источника данных. Фактором, осложняющим возможности объективного сравнения результатов различных исследований, в том числе является отсутствие на сегодняшний день единого стандарта при производстве различных аллергенов [19, 20].

В связи с актуальностью проблемы стали появляться инструменты для регистрации НЯ на фоне АСИТ. В частности, при поддержке Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ) организован реестр нежелательных явлений АСИТ (AIT Adverse Events Registry (ADER)) [21]. Согласно первому отчету из регистра ADER, в который были включены данные по НЯ среди детей, частота всех реакций составила 9,9 %. При этом доля сообщивших о НЯ среди получавших ПКИТ была выше ( $n = 63$ ; 15,5 %), по сравнению с теми, кто перенес СЛИТ ( $n = 22$ ; 4,9 %) ( $p < 0,001$ ) [21]. В исследовании не было отмечено влияния на частоту, тяжесть и характер НЯ таких факторов как возраст, пол, аллергический диагноз, сопутствующие заболевания, моно- или полисенситизация и количество курсов АИТ. Аналогичным образом и лекарственная форма препаратов СЛИТ не влияла на частоту НЯ: реакции при приеме капель для СЛИТ (4,9 %) и таблеток (5 %) были сходными. Многомерный статистический анализ показал, что подкожный путь введения был единственным значимым фактором риска развития НЯ [21].

Важным вопросом для врача и пациента всегда является риск такой тяжелой нежелательной реакции, как анафилактический шок при проведении АСИТ. По данным другого широкомасштабного исследования 2023 года, проведенного в Японии, частота тяжелых системных реакций, требующих введения адреналина гидрохлорида, при проведении СЛИТ у 8200 пациентов составила 0,02 %, что незначительно отличалось от частоты таких реакций (0,01 %) при приеме плацебо у 7033 исследуемых [22].

Хотя риск развития неблагоприятных тяжелых системных реакций при использовании СЛИТ можно считать более низким, чем при использовании ПКИТ, в литературе описаны тяжелые реак-

ции при использовании СЛИТ [23–25]. Речь идет о таких НЯ, как эозинофильный эзофагит, боли в животе, одышка, обострение астмы, а также генерализованный зуд и анафилаксия. Однако в большинстве этих случаев лечение не соответствовало современным стандартам (нестандартизированные экстракты, ускоренные протоколы, чрезмерные дозы, пациенты, которые ранее прекратили прием ПКИТ из-за тяжелых реакций).

Таким образом, можно заключить о более высоком профиле безопасности сублингвального метода АСИТ в сравнении с подкожным, в первую очередь в отношении системных нежелательных реакций. При этом риски возникновения любых НЯ на фоне СЛИТ достоверно ассоциированы с использованием нестандартизированных препаратов, нарушением схемы приема, с указаниями на тяжелые НЯ при ПКИТ в анамнезе.

## ПАТОГЕНЕЗ МЕСТНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ СЛИТ

Известно, что развитие аллергической реакции немедленного типа опосредовано дегрануляцией сенситизированного базофила и тучной клетки (ТК) в результате IgE-опосредованной активации аллергеном [26]. Эпителий слизистой оболочки полости рта, помимо ТК, содержит клетки Лангерганса (КЛ), которые экспрессируют высокоаффинный IgE-рецептор FcεRI, липополисахаридный рецептор CD14 и Toll-подобный рецептор 4-го типа (TLR4). Клетки Лангерганса, располагающиеся в базальном и шиповатом слоях, отличаются наличием специальных гранул Бирбека. Как профессиональные антиген-представляющие клетки, они совершают эндоцитоз антигенов и представляют их в контексте антигенов главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) лимфоцитам I и II классов. Для этого клетки Лангерганса совершают постоянную адресную рециркуляцию между слизистой ротовой полости и регионарными лимфоузлами. Ответ КЛ на активацию TLR4 и FcεRI и на связывание аллергена позволяет предположить, что эти клетки могут участвовать не только в аллергических реакциях, но и в поддержании толерантности к бактериальным компонентам и аллергенам [27]. Таким образом, КЛ являются важными мишенями для аллергенов и адъювантов во время сублингвальной иммунотерапии, и их характеристика имеет решающее значение для улучшения аллерген-специфической иммунотерапии.

Соответственно, при попадании аллергена в ротовую полость при контакте с различными клетками могут отмечаться как дозозависимые аллергические реакции, так и единовременно индукция толерантности. Учитывая различную роль клеток врожденного иммунитета в развитии аллергических реакций и индукции толерантности, были проведены исследования с целью оценки распределения КЛ и ТК в ротовой полости. Самая высокая плотность ТК была обнаружена в десне, тогда как самая низкая плотность — в небе и языке. Подъязычные ТК располагались преимущественно внутри желез, что может объяснить отек подъязычной слюнной железы у некоторых пациентов со СЛИТ. Наибольшая плотность ЛК была обнаружена в вестибулярной области, что опровергает привычное понимание подъязычной области как предпочтительной зоны для СЛИТ [28]. Однако оптимальной с точки зрения удобства приема остается сублингвальная зона, экспозиция аллергена в которой должна быть не менее 1 минуты, для успешной реализации захвата аллергена КЛ. Важность удержания аллергена в течение 1–2 минут именно в сублингвальном пространстве должна быть объяснена пациенту. В случае несоблюдения этого правила возрастает риск локальных нежелательных реакций и снижается возможная эффективность СЛИТ.

Согласно инструкции к любому препарату для СЛИТ, начало терапии обязательно проходит в условиях кабинета врача аллерголога-иммунолога с последующей оценкой силы НЯ в течение 30 минут после приема. Однако часть пациентов отмечает постепенную эскалацию тяжести и числа НЯ в течение первых 7–14 дней с начала терапии. И так как дальнейший прием проводится в домашних условиях пациентом самостоятельно, то подобное явление часто является причиной отказа от терапии. Чем может объясняться данный отсроченный характер реакции?

Известно, что у больных персистирующим аллергическим ринитом степень контакта с причинно-значимым аллергеном может меняться в течение года, отсутствуя в определенные периоды. Однако доказано, что даже при отсутствии клинических проявлений сохраняется воспаление слизистой оболочки носа. Этот феномен принято называть «минимальным персистирующим воспалением», который в том числе определяет неспецифическую назальную гиперреактивность на

раздражители неаллергической природы [29]. Поэтому постоянное воздействие аллергена, не всегда вызывая симптомы, все же способно стимулировать и поддерживать воспаление. В начальный период СЛИТ в отсутствии толерантности у ряда пациентов при ежедневном получении препарата возможно развитие минимального персистирующего воспаления в ротовой полости, которое и отвечает за поздний дебют НЯ или утяжеление уже имеющихся реакций.

Известно, что АСИТ приводит к развитию иммунологической толерантности, механизмы которой пока изучены недостаточно. Однако успешная иммунотерапия всегда приводит к росту популяции толерогенных регуляторных Т-клеток, который отмечается в течение нескольких дней или недель от начала лечения (ранняя толерантность) [30].

## СПОСОБЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ ЛОКАЛЬНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ СЛИТ

Локальные НЯ на фоне СЛИТ часто вызывают тревогу и озабоченность у пациентов и (или) их родителей. Для динамического контроля возможных побочных эффектов СЛИТ у пациента должна быть возможность связаться с лечащим врачом дистанционно, например в телефонном режиме. Отсутствие личного контакта может привести к самостоятельной отмене терапии пациентом без веских оснований. В связи с высокой распространенностью и возможностью отсроченного развития реакции (через несколько дней с момента инициации) необходимо не только сообщить пациентам о возможных НЯ, но и дать предварительные рекомендации по пути их решения.

### *Сплевывание препарата СЛИТ*

Учитывая возможность развития локальных аллергических реакций вне сублингвальной области (язык, небо, гортань, пищевод) при проглатывании препарата, решением данной проблемы является сплевывание аллергена после экспозиции в подъязычной зоне. Подобный метод исключает непосредственный контакт аллергенного экстракта и скопления тучных клеток в различных анатомических областях, что предупреждает их дегрануляцию с развитием немедленной фазы аллергического ответа. Подобный подход также предупреждает и формирование поздней фазы аллергического ответа, сопровождающейся миграцией эозинофилов в ткани. Данная методика

приема СЛИТ рекомендована в первую очередь в случаях развития такого НЯ, как эозинофильный эзофагит.

Однако следует отметить, что в исследовании, изучавшем фармакокинетику двух методов, авторы пришли к выводу, что контакт со слизистой оболочкой полости рта является решающим фактором эффективности СЛИТ, а метод глотания является более подходящим способом введения аллергена, поскольку метод сплевывания приводит к частичной потере аллергена [31]. Таким образом, после преодоления нежелательной реакции рекомендуется возврат к технике глотания после сублингвальной экспозиции препарата.

*Употребление воды и полоскание ротовой полости после приема препарата СЛИТ*

Альтернативным способом уменьшения длительности контакта аллергена со слизистыми оболочками вне сублингвальной зоны может явиться употребление воды после приема препарата. Механическое смывание аллергена со слизистых неба, гортани и пищевода путем питья небольших объемов воды (маленькими глотками) позволяет в минимальной степени затронуть оставшийся в сублингвальной зоне аллерген и представляется оптимальным вариантом решения такого НЯ, как зуд и першение в горле.

Однако в ряде случаев применяется более активный вариант — удаление остатков аллергена в виде полоскания ротоглотки чистой водой. Данный метод, безусловно, облегчает выраженность местных реакций, однако сокращает концентрацию аллергена и не может применяться длительно. Согласно современным представлениям, ключевым аспектом индукции оральной толерантности является именно высокодозное воздействие аллергена на дендритные клетки слизистых оболочек [26]. Низкие же дозы аллергена, напротив, вызывают аллергическую реакцию. Поэтому долгосрочное применение этого метода (активное полоскание ротовой полости), вероятно, может снизить итоговую эффективность СЛИТ и пролонгировать локальные НЯ.

*Антигистаминные препараты*

В случае развития немедленных локальных реакций при проведении СЛИТ (в течение 15–30 минут после приема препарата), ассоциированных с такими медиаторами гранул ТК, как гистамин, целесообразным представляется применение антигистаминных препаратов (АГП) с целью профи-

лактики [32]. Согласно современным представлениям, рекомендуется прием неседативных АГП 2-го поколения. И хотя масштабных исследований не проводилось, патогенетические основы действия АГП (обратный агонизм к гистаминовым рецепторам кровеносных сосудов) и известных механизмов индукции толерантности при АСИТ не предполагают взаимного влияния, что допускает их совместное применение. Самым удачным вариантом будут являться препараты, не метаболизируемые в печени, эффективность которых не зависит от сопутствующей терапии, а максимальная концентрация достигается в кратчайшие сроки, что обеспечивает быстрое начало действия [33]. Важным аспектом будет и малый объем распределения препарата, обеспечивающий максимальную его концентрацию в сосудистом русле и минимальную в тканях [33]. Учитывая фармакокинетические особенности орального приема АГП 2-го поколения, рекомендуется применять их за 60–80 минут до непосредственного приема СЛИТ, для совпадения периода пиковой концентрации АГП в плазме крови и развития НЯ. Важно предупредить пациента, что применение АГП не влияет на эффективность АСИТ для достижения с ним комплаенса [32]. Продолжительность использования такого подхода для профилактики немедленных локальных НЯ (зуд и отек) определяется эмпирически лечащим врачом и после наступления периода ранней толерантности (2–4 неделя терапии СЛИТ) [34, 35] может быть прекращена.

*Гипоаллергенная диета*

Повышение уровня гистамина в организме может быть ассоциировано с употреблением в пищу определенных продуктов питания [36]. Гипоаллергенная диета с ограничением употребления продуктов гистаминолибераторов и перекрестных пищевых аллергенов позволит исключить влияние экзогенного гистамина на развитие НЯ при СЛИТ и должна быть рекомендована всем пациентам во время процедуры АСИТ. Перечень продуктов-гистаминолибераторов, вызывающих псевдоаллергические реакции, хорошо известен и может быть заимствован для распространения из клинических рекомендаций по диагностике и терапии различных атопических заболеваний [37]. В случае возникновения НЯ, особенно с гастроинтестинальной клиникой, рекомендована повторная оценка лечащим врачом соблюдения пациентом назначенной гипоаллергенной диеты.

### *Увеличение временного интервала между приемами препарата СЛИТ*

Учитывая возможность развития замедленной фазы аллергического ответа и минимального персистирующего воспаления, сопровождающейся миграцией эозинофилов в ткани ротовой полости, глотки, пищевода вышеописанные подходы не будут давать должного клинического результата, а сила местных реакций постепенно возрастать и пролонгироваться. Наиболее частым клиническим проявлением такого НЯ можно считать эрозии слизистой оболочки. В случае появления затяжных НЯ (более 30 минут) или контактного аллергического стоматита наиболее успешной стратегией будет увеличение интервалов между приемами СЛИТ, для снижения антигенной нагрузки на резидентные клетки врожденного иммунитета слизистой ротовой полости. Лечение таких состояний предполагает устранение контакта с препаратом аллергена до полного их исчезновения, что иногда может занять до 2 недель [38]. Интервалы между приемом очередной дозы СЛИТ могут быть увеличены с 24 ч. до 48–72 ч., для предупреждения попадания очередной порции аллергена в период активного развития поздней фазы аллергического ответа [39].

Выбор способа разрешения НЯ всегда определяется лечащим врачом в зависимости от кон-

кретной клинической ситуации, как и продолжительность избранной стратегии. Успешным будет и комбинация различных методов преодоления НЯ. Например, одновременное увеличение интервалов между приемами СЛИТ и назначение АГП 2-го поколения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Относительная новизна методики СЛИТ является причиной недостаточной изученности вопросов частоты возникновения и способов решения нежелательных реакций. Однако имеющиеся литературные данные демонстрируют высокую эффективности метода, полностью сопоставимую с хорошо знакомой подкожной АСИТ. При этом профиль безопасности СЛИТ достоверно выше. Локальные нежелательные реакции являются частой, но преодолимой особенностью СЛИТ. И они не должны оказывать влияние на выбор врачом аллергологом-иммунологом стратегии терапии аллергического заболевания. Столь значимое преимущество сублингвальной методики, как возможность получения терапии пациентом в домашних условиях, позволит увеличить число назначений АСИТ и как следствие — контроль над растущей заболеваемостью аллергопатологией.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jutel M, Brüggemann B, Richter H, Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2020; 75 (8): 2050–2058. <https://doi.org/10.1111/all.14240>.
2. Балаболкин ИИ. Поллиноз у детей и подростков: современные аспекты патогенеза и тенденции в терапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 62 (3): 6–14. [Balabolkin II. Pollinoz u detei i podrostkov: sovremennye aspekty patogeneza i tendentsii v terapii. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2020; 62 (3): 6–14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-00001>.
3. Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec; 136 (6): 1511–1516. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.038>.
4. Van der Borcht K, Brimnes J, Haspeslagh E, et al. Sublingual allergen immunotherapy prevents house dust mite inhalant type 2 immunity through dendritic cell-mediated induction of Foxp3+ regulatory T cells. *Mucosal Immunology*. 2024 Apr. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2024.03.012>.
5. Incorvaia C, Ridolo E, Bagnasco D, Scurati S, Canonica GW. Personalized medicine and allergen immunotherapy: the beginning of a new era. *Clin Mol Allergy*. 2021 Jul 7; 19 (1): 10. <https://doi.org/10.1186/s12948-021-00150-z>.
6. Yamamoto T, Ohashi-Doi K, Matsuhara H, Verhoog L, Lindholm M, Lawton S, et al. Allergen Release Profiles of Fast-Dissolving Freeze-Dried Orodispersible Sublingual Allergy Immunotherapy Tablets. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2022; 96: 100678. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2022.100678>.
7. Badgujar BP, Mundada AS. The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review. *Acta Pharm*. 2011 Jun; 61 (2): 117–139. <https://doi.org/10.2478/v10007-011-0020-8>.
8. Блынская ЕВ, Тишков СВ, Алексеев КВ, Минаев СВ, Марахова АИ. Особенности создания методом лиофилизации таблеток, диспергируемых в полости рта. *Фармация*. 2019; 68 (2): 17–23. [Blynskaya EV, Tishkov SV, Alekseev KV, Minaev SV,

- Marakhova AI. Features of the design of freeze-dried orally disintegrating tablets. *Farmatsiya (Pharmacy)*. 2019; 68 (2): 17–23. (In Russ.)] <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-02-03>.
9. Литовкина АО. Сто десять лет АСИТ: настоящее и будущее. Вестник аллерголога-иммунолога. 2021; 01 (01): 4–5. [Litovkina AO. Sto desyat' let ASIT: nastoyashchee i budushchee. Vestnik allergologa-immunologa. 2021; 01 (01): 4–5. (In Russ.)]
  10. Casale TB, Cox LS, Wahn U, Golden DBK, Bons B, Didier A. Safety Review of 5-Grass Pollen Tablet from Pooled Data of Clinical Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5: 1717–1727 e1711.
  11. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014; 7 (1): 6. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-6>.
  12. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 May; 117 (5): 1021–1035. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.02.040>.
  13. Belsito DV. The diagnostic evaluation, treatment, and prevention of allergic contact dermatitis in the new millennium. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (3): 409–420. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.104937>.
  14. Bakula A, Lugović-Mihić L, Situm M, Turcin J, Sinković A. Contact allergy in the mouth: diversity of clinical presentations and diagnosis of common allergens relevant to dental practice. *Acta Clin Croat*. 2011; 50 (4): 553–561.
  15. Pitsios C, Rossi CM, Terreehorst I, et al. Eosinophilic esophagitis as a side-effect of allergen immunotherapy: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2024; 56 (1): 4–8. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.311>.
  16. Miehleke S, Alpan O, Schröder S, Straumann A. Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol*. 2013; 7 (3): 363–368. <https://doi.org/10.1159/000355161>.
  17. Kawashima K, Ishihara S, Masuhara M, et al. Development of eosinophilic esophagitis following sublingual immunotherapy with cedar pollen extract: A case report. *Allergol Int*. 2018; 67 (4): 515–517. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.03.003>.
  18. Petroni D, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis and symptoms possibly related to eosinophilic esophagitis in oral immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120 (3): 237–240.e4. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.11.016>.
  19. Боков ДО, Смирнов ВВ. Совершенствование методов стандартизации экстрактов лечебных аллергенов: от PNU до LC-MS. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013; 4: 31–41. [Bokov DO, Smirnov VV. Sovershenstvovanie metodov standartizatsii ekstraktov lechebnykh allergenov: ot PNU do LC-MS. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2013; 4: 31–41. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14427/jipai.2013.4.31>.
  20. Невская ЛВ, Лавренчик ЕИ, Жданова МЮ, Фадейкина ОВ, Капитанова ВК. Международный опыт стандартизации препаратов аллергенов. БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 4 (64): 222–229. [Nevskaya LV, Lavrenchik EI, Zhdanova MYU, Fadeikina OV, Kapitanova VK. Mezhdunarodnyi opyt standartizatsii preparatov-allergenov. BIO-preparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2017; 4 (64): 222–229. (In Russ.)]
  21. Asllani J, Mitsias D, Konstantinou G, et al. The Allergen Immunotherapy Adverse Events Registry: Setup & methodology of a European Academy of Allergy and Clinical Immunology taskforce project. *Clin Transl Allergy*. 2023; 13 (6): e12266. <https://doi.org/10.1002/clt2.12266>.
  22. Nolte H, Calderon MA, Bernstein DI, et al. Anaphylaxis in Clinical Trials of Sublingual Immunotherapy Tablets. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024; 12 (1): 85–95.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.11.011>.
  23. Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. 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>.
  24. Lin SY, Azar A, Suarez-Cuervo C, et al. Role of sublingual immunotherapy in the treatment of asthma: An updated systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018; 8 (9): 982–992. <https://doi.org/10.1002/alr.22152>.
  25. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 2010 (12): CD002893. doi:10.1002/14651858.CD002893.pub2.
  26. Гущин ИС. Устранение неизбежности аллергического ответа. Пульмонология. 2010; (4): 23–33. [Gushchin IS. Ustranenie neizbezhnosti allergicheskogo otveta. Pul'monologiya. 2010; (4): 23–33. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-4-23-33>.
  27. Novak N, Allam JP. Mucosal dendritic cells in allergy and immunotherapy. *Allergy*. 2011 Jul; 66 Suppl 95: 22–24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02626.x>. PMID: 21668846.
  28. Allam JP, Stojanovski G, Friedrichs N, Peng W, Bieber T, Wenzel J, Novak N. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? *Allergy*. 2008 Jun; 63 (6): 720–727. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01611.x>. PMID: 18445186.

29. Ricca V, Landi M, Ferrero P, et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105 (1 Pt 1): 54–57. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(00\)90177-5](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(00)90177-5).
30. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar; 127 (3): 840]. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (1 Suppl): S1–S55. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.034>.
31. Passalacqua G, Villa G, Altrineti V, Falagiani P, Canonica GW, Mariani G, Bagnasco M. Sublingual swallow or spit? *Allergy*. 2001 Jun; 56 (6): 578. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.056006578.x>. PMID: 11421908.
32. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. — М: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013. — 14 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu allergen-spetsificheskoy immunoterapii. Moscow, Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov, 2013. 14 p. (In Russ.)]
33. Карева ЕН. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. *Российский Медицинский Журнал*. 2016; 12: 811–816. [Kareva EN. Vybor antigistaminnogo preparata: vzglyad farmakologa. *RMZH*. 2016; 12: 811–816. (In Russ.)]
34. Tarzi M, Klunker S, Texier C, et al. Induction of interleukin-10 and suppressor of cytokine signalling-3 gene expression following peptide immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2006; (36): 465–474. <https://doi.org/10.1111/j.13652222.2006.02469.x>.
35. Alexander C, Ying S, Kay A, Larche M. Fel d 1-derived T-cell peptide therapy induces recruitment of CD4+CD25+; CD4+ interferon-gamma + T-helper type 1 cells to sites of allergen-induced late-phase skin reactions in cat-allergic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2005; (35): 52–58. <https://doi.org/10.1111/j.13652222.2005.02143.x>.
36. Турчина МС, Карасева ЗВ. Синдром низкой резистентности к гистамину: причина или следствие патологии ЖКТ? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; (7): 152–157. [Turchina MS, Karaseva ZV. Sindrom nizkoi rezistentnosti k gistaminu: prichina ili sledstvie patologii ZHKТ? *Ehksperimental'naya i klinicheskaya gastroehnterologiya*. 2020; (7): 152–157. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-7-152-157>.
37. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы. — М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2023. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu krapivnitsy. Moscow, Rossiyskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov, 2023. (In Russ.)]
38. Каххарова ДЖ, Даминова НР, Нуруллаева ИР, Ганиев ФЗ, Махкамбаев АМ. Аллергический контактный стоматит, маскирующийся под афтозный стоматит. *Universum: медицина и фармакология*. 2024; 1 (106): 13–16. [Kakhkharova DZH, Daminova NR, Nurullaeva IR, Ganiev FZ, Makhkambaev AM. Allergicheskii kontaktnyi stomatit, maskiruyushchiysya pod aftoznyi stomatit. *Universum: meditsina i farmakologiya*. 2024; 1 (106): 13–16. (In Russ.)]
39. Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol*. 2009; 158 (3): 260–271. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04017.x>.

## ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

**Закурская В. Я.** — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

## THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

**Vita Ya. Zakurskaya** — collecting material, analyzing the data obtained, writing an article.