

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

№ 2 (77), июнь 2024 г.

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» — рецензируемое научно-практическое периодическое издание, предназначенное для педиатров, аллергологов-иммунологов, а также специалистов разного профиля, работа которых связана с областью педиатрической аллергологии и иммунологии. Журнал является официальным печатным органом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР); издается при участии ведущих специалистов страны — педиатров, аллергологов, клинических иммунологов. На страницах издания — оригинальные статьи, образовательные программы для врачей, клинические наблюдения, дискуссии, информация о последних достижениях отечественной, зарубежной науки и практики. Все публикации журнала связаны с вопросами диагностики, лечения, профилактики аллергических и других иммуноопосредованных заболеваний у детей с акцентом на детскую аллергологию. Журнал основан в 2003 году. С 2003–2004 гг. носил название «Научно-практический журнал Аллергология и иммунология в педиатрии». В 2004 году переименован и носит название «Аллергология и иммунология в педиатрии».

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕЧАТНЫЙ ОРГАН АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ (АДАИР)

Учредитель и издатель:

Общероссийская общественная организация «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России», Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, тел.: +7 495 225 71 04, www.adair.ru • adair@adair.ru

При поддержке

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Главный редактор

Ю. С. Смолкин, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, вице-президент АДАИР, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Н. А. Лян, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, ГАУЗ МНПЦ Медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ, Москва, Россия

Главный научный консультант

И. И. Балаболкин, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, НИИЦ здоровья детей, Москва, Россия

Научный консультант

Р. Я. Мешкова, д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Заместитель научного консультанта

С. С. Масальский, к.м.н., ответственный секретарь АДАИР, Общероссийская общественная организация «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России», Москва, Россия

Редакционная коллегия



РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; **И. М. Корсунская** — д.м.н., проф., ФГБУ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия; **И. М. Котиева** — д.м.н., доцент, проректор по научной работе, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; **А. В. Кудрявцева** — д.м.н., доцент, профессор кафедры детских болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **Л. В. Лусс** — д.м.н., проф., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия; **С. Г. Макарова** — д.м.н., проф., руководитель Центра профилактической педиатрии, НИИЦ здоровья детей, Москва, Россия; **Т. Г. Маланчева** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; **Н. В. Малюжнская** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; **Т. П. Маркова** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики, АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия; **Д. Ш. Мачарадзе** — д.м.н., в. н. с. клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия; **Н. Б. Мигачева** — д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **Д. Б. Мунблит** — д.м.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия, Imperial College London, Лондон, Великобритания; **Д. Ю. Овсянников** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; **А. Н. Пампура** — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; **Д. В. Печуров** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **В. А. Ревякина** — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии, ФГБУН ФИЦ Питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия; **Г. И. Смирнова** — д.м.н., проф., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **О. Б. Тамразова** — проф. РАН, д.м.н., кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН; **Р. Ф. Хакимова** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; **М. А. Хан** — д.м.н., проф., заведующий Центром медицинской реабилитации, ГБУЗ ДГКБ им. Н. Ф. Филатова ДЗМ, Москва, Россия; **А. А. Чебуркин** — д.м.н., проф., профессор кафедры детских инфекционных болезней, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; **Э. В. Чурикина** — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; **М. А. Шевцов** — д.б.н., ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, Technical University of Munich, Мюнхен, Германия; **М. Шури** — д.б.н., проф., директор отделения клинической иммунопатологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, США.

Редакция журнала

«Аллергология и Иммунология в Педиатрии» 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, офис 9, Тел.: 8(495) 225-71-04
Факс: 8(495) 225-7107. E-mail: adair@adair.ru

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Аллергология и Иммунология в Педиатрии», <https://adair.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-13>). Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические и медицинские науки). С 1.01.2024 присвоен K2 сроком на 3 года.

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Журнал отпечатан в типографии ОАО «ПФОП», Россия, 142100, г. Подольск, Революционный проспект, д. 80/42. Тираж: 1000 экз. Номер подписан в печать: 20.06.2024 г. Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons Журнал выходит 4 раза в год. Подписку на журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432. Цена свободная.

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

Volume 77 • Number 2 • June 2024

The aim of this journal is to promote and maintain professional contacts and interactions between basically and clinically oriented allergologists and immunologists. This journal is the official organ of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR). «Allergology and Immunology in Pediatrics», founded in 2003, is devoted to the wide spectrum of interests of the pediatricians, allergists and immunologists in clinical practice and related research. As the journal intends promoting productive communication between scientists engaged in the basic research and clinicians working with children, both experimental and clinical research related findings are accepted for publication. The regular format of the Journal includes original articles, concise communications, case reports, discussions, comprehensive reviews, book reviews, correspondence, news, recent advances in clinical research, and selected APAIR proceedings. The Journal also presents Selected Abstracts from other periodicals in related disciplines. Areas of interest also includes but not limited to the evaluation, management and prevention of allergic and other immune-mediated diseases with a special attention to the pediatric allergy and asthma. Furthermore, new sections and activities focusing on the continuing medical education will be introduced shortly. «Allergology and Immunology in Pediatrics» is published quarterly (4 volumes per annum). The journal was founded in 2003. From 2003–2004 it was called Scientific and Practical Journal of Allergology and Immunology in Pediatrics. From 2004 to the present time it is called «Allergology and Immunology in Pediatrics». The journal is published 4 times a year.

OFFICIAL JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)

Founder and publisher of the journal:

Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia, 6 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russian Federation, phone: +7 495 225 71 04, www.adair.ru • adair@adair.ru

With support of

Kazan State Medical University
Samara State Medical University
Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia

Editor-in-Chief

Smolkin Yuri S., Dr. of Sci., professor of Department of Clinical Immunology and Allergology, vice-president APAIR, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Associate Editor

Lyan Natalya A., Cand. of Sci., associate professor, Leading Research Associate, S.I. Spasokukotsky Moscow Centre for research and practice in medical rehabilitation, restorative and sports medicine of Moscow Healthcare Department

Chief Scientific Consultant

Balabolkin Ivan I., Dr. of Sci., professor, corresponding member of RAS, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Scientific Consultant

Meshkova Raisa Y., Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Deputy Scientific Consultant

Masalskiy Sergey S., Cand. of Sci., APAIR Secretary, Physician, Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia, Moscow, Russian Federation

Editorial Board



Belan Eleonora B. — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Belovolova Rozaliya A.** — Dr. of Sci., Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Borisova Olga V.** — Dr. of Sci., professor, Samara State Medical University, Russian Federation; **Borodulina Elena A.** — Dr. of Sci., professor, expert of RAS, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Bulgakova Vilya A.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Scientific and Information Development, Research Institute of pediatrics and children's health, Central Clinical Hospital of the RAS, Moscow, Russian Federation; **Chebуркин Andrei A.** — Dr. of Sci., professor, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Churyukina Ella V.** — Cand. of Sci., assistant professor, Head of the Department of Allergic and Autoimmune Diseases in Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Dodokhova Margarita A.** — Dr. of Sci., Head of the Central Research Laboratory, Professor of the Department of Pathological Physiology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Karaulov Aleksander V.** — Dr. of Sci., professor, RAS academician, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Khakimova Rezeda F.** — Dr. of Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Khan Maya A.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Center for Medical Rehabilitation, SBHI CCCH named after N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation; **Kondratenko Irina V.** — Dr. of Sci., professor, Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation; **Korotkiy Nikolay G.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Korsunskaya Irina M.** — Dr. of Sci., professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS, Moscow, Russian Federation; **Kotieva Inga M.** — Dr. of Sci., assistant professor, Vice-Rector for Scientific Affairs, Professor of the department Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Kudryavtseva Asya V.** — Dr. of Sci., assistant professor, Professor at the Department of Pediatrics, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Luss Ludmila V.** — Dr. of Sci., professor, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Macharadze Dali** — Doc. Sci., Leading Researcher of Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichesky Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation; **Makarova Svetlana G.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Center for Preventive Pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation; **Malanicheva Tatiana G.** — Dr. of Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Maluzhinskaya Natalia V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Markova Tatiana P.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunopathology and Immunodiagnostics, FRCC Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Migacheva Natalya B.** — Dr. of Sci., Head of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Munblit Daniil B.** — Dr. of Sci., Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, Imperial College London, London, United Kingdom; **Ovsyannikov Dmitry U.** — Dr. of Sci., assistant professor, Head of the Department of Pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **Pampura Alexander N.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Pechukurov Dmitry V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of childhood diseases, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Revyakina Vera A.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Allergology, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation; **Shevtsov Maxim A.** — Dr. of Sci., FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint Petersburg, Russian Federation; Technical University of Munich, Munich, Germany; **Shurin Michael** — Dr. of Sci., professor, Director of the Division of Clinical Immunopathology, University of Pittsburgh, USA; **Smimova Galina I.** — Dr. of Sci., professor, Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Tamrazova Olga B.** — Dr. of Sci., professor, Department of Dermatovenereology with the course of Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia; **Zakharova Irina N.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Zaytseva Olga V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, MSMSU after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation; **Zhestkov Aleksander V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Postal address:

«Allergology and Immunology in Pediatrics» 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia, phone: 8(495) 225-71-04
Fax: 8(495) 225-7107. E-mail: adair@adair.ru

The Editorial Board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the journal «Allergology and Immunology in Pediatrics»

The journal «Allergology and Immunology in Pediatrics» is registered with the Ministry of Press, Broadcasting and Mass Communications Russian Federation. Registration number: PI No. 77-17742 dated March 9, 2004. The magazine was printed in the printing house of JSC «PFOP», Russia, 142100, Podolsk, Revolutionary avenue, 80/42. Edition: 1000 copies. The issue is signed for publication: June 20, 2024. The journal materials are distributed under a Creative Commons license.

The magazine is published 4 times a year. A subscription to the journal «Allergology and Immunology in Pediatrics» can be issued at any post office in Russia.

The subscription index of the publication is 47432. The price is free.

ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА <i>Смолкин Ю.С.</i>	5
ОБЗОР	
ЛОКАЛЬНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЕ МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ) <i>Закурская В.Я.</i>	9
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ В ОТНОШЕНИИ ИНДУКЦИИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ <i>Макимова А.В.</i>	18
ЭВОЛЮЦИЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ АЛЛЕРГЕНОВ, ПРОИЗВЕДЕННЫХ В РОССИИ <i>Масальский С.С., Сакарян Е.И., Ясная М.А.</i>	26
ПРИМЕНЕНИЕ ОМАЛИЗУМАБА И АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ <i>Прилуцкий А.С., Прилуцкая О.А.</i>	38
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Баскакова Е.Ю., Тарасова А.А., Савичев Г.А., Новопольцева Е.Г., Мещерякова В.В., Шевченко А.А., Погодина Е.В., Алдабергенова А.М., Тимофеева Е.В., Ефимов Н.Е., Зотова К.Е., Давыдова М.А.</i>	50
ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С ПОЛИСЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ <i>Трусова О.В., Камаев А.В., Коростовцев Д.С.</i>	60
ЛОКАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРЕКРЕСТНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ С КЛИНИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИИ НА ПЫЛЬЦУ БЕРЕЗЫ: ПУТИ РЕШЕНИЯ <i>Лепешкова Т.С.</i>	68
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
ПАЦИЕНТ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: ВОЗМОЖНА ЛИ АСИТ? <i>Орлова Е.А., Кандрашкина Ю.А., Трушина Е.Ю., Костина Е.М.</i>	82
ОПЫТ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С ОРАЛЬНЫМИ И СИСТЕМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АЛЛЕРГИИ К ПЫЛЬЦЕ БЕРЕЗЫ <i>Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Орлова Е.А., Тиуровская А.А., Нефедова Т.А.</i>	89

EDITORIAL	
<i>Y.S. Smolkin</i>	5
REVIEW	
LOCAL SIDE EFFECTS DURING SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY AND PATHOGENETICALLY BASED METHODS FOR THEIR CORRECTION (REVIEW)	
<i>V. Ya. Zakurskaya</i>	9
NEW POSSIBILITIES OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN RELATION TO THE INDUCTION OF ANTIVIRAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA	
<i>A. V. Maksimova</i>	18
EVOLUTION OF STANDARDIZATION OF THERAPEUTIC AND DIAGNOSTIC ALLERGENS PRODUCED IN RUSSIA	
<i>S.S. Masalskiy, E.I. Sakanyan, M.A. Yasnaya</i>	26
USE OF OMALIZUMAB AND ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN AND ADULTS	
<i>A.S. Prilutskiy, O.A. Prilutskaya</i>	38
ORIGINAL ARTICLES	
FEATURES OF THE COURSE OF POLLEN ALLERGY IN CHILDREN IN THE NIZHNY NOVGOROD REGION	
<i>E. Yu. Baskakova, A.A. Tarasova, G.A. Savichev, E. G. Novopol'tseva, V. V. Meshcheryakova, A.A. Shevchenko, E. V. Pogodina, A.M. Aldabergenova, E. V. Timofeeva, N.E. Efimov, K. E. Zotova, M.A. Davydova</i>	50
THE FEASIBILITY OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH POLYSENSITIZATION	
<i>O. V. Trusova, A. V. Kamaev, D. S. Korostovtsev</i>	60
LOCAL MANIFESTATIONS OF CROSS FOOD ALLERGY IN CHILDREN WITH CLINICAL SYMPTOMS OF RESPIRATORY ALLERGY TO BIRCH POLLEN: SOLUTIONS	
<i>T.S. Lepeshkova</i>	68
MEDICAL CASES	
PATIENT WITH COMORBID PATHOLOGY: IS ASIT POSSIBLE?	
<i>E.A. Orlova, Y.A. Kandrashkina, E. Yu. Trushina, E.M. Kostina</i>	82
EXPERIENCE OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN THE PATIENT WITH ORAL AND SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF BIRCH POLLEN ALLERGY	
<i>E. Y. Trushina, E. M. Kostina, E. A. Orlova, A. A. Turovskaya, T. A. Nefedova</i>	89

О состоянии аллерген-специфической иммунотерапии в России

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-5-8>



Смолкин Ю. С.

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 91, Россия

д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, ORCID ID: 0000-0001-7876-6258, e-mail: smolkin@alerg.ru.

Конфликт интересов:

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют о конфликте интересов. Авторы входят в редакционную коллегию журнала: Смолкин Ю. С.

The state of allergen-specific immunotherapy in Russia

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-5-8>

Yuri S. Smolkin

Academy of Postgraduate Education under FSBI FSCC of FMBA of Russia, 91 Volokolamskoe Shosse, 125371, Moscow, Russia

Dr. Sci., Professor of Department of Clinical Immunology and Allergology, ORCID ID: 0000-0001-7876-6258, smolkin@alerg.ru.

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

Возрастание популярности специфической иммунотерапии (АСИТ) лечебными аллергенами среди нового поколения врачей-аллергологов и немалого числа терапевтов и педиатров можно считать уверенной положительной тенденцией в отечественной аллергологии. АСИТ смогла добиться популярности среди заинтересованной аудитории активных пациентов, ищущих на просторах интернета способы избавления от аллергической реакции. Тем не менее, если рассматривать организационные, методические и финансовые аспекты аллергологической помощи в России, практика назначения аллергенов для лечения остается очень хрупкой и слабой.

Охват иммунотерапией пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, является недопустимо низким. По данным статистических исследований, проведенных в развитых странах, использование метода составляет не более 5% от требуемого [1]. В нашей стране, к сожалению, такая статистика доступна для небольшой выборки пациентов отдельных регионов, где мы тоже не нашли обнадеживающих сведений. Внушает надежду, что, по отечественным данным, среди людей, проконсультировавшихся у специалиста-аллерголога, доля направленных на АСИТ пациентов достигает 20% [2].

В согласительном документе Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР), посвященном АСИТ, мы постарались

представить некоторые данные об эффективности этого вида лечения у детей и необходимости более широкого применения метода. Документ опубликован в нашем журнале (№ 4, 2023) и доступен для свободного скачивания и прочтения любым специалистом [3].

Можно констатировать, что, независимо от возраста, АСИТ применяется значительно реже, чем это необходимо и показано у подавляющего числа пациентов с аллергическим ринитом, конъюнктивитом, атопической бронхиальной астмой, страдающих от пылевой, бытовой, эпидермальной, грибковой сенсibilизаций. Огромная распространенность перечисленных нозологий, прогрессивно увеличивающаяся от года к году, диктует необходимость более активного внедрения современных методов диагностики и терапии в практику врачей. В первую очередь это касается АСИТ как наиболее эффективного и перспективного метода достижения реальной иммунологической толерантности к релевантным аллергенам, особенно в педиатрической популяции.

Рациональная иммунотерапия позволяет максимально быстро и одновременно достигать результата в задачах, которые ставит перед собой врач-аллерголог: максимально возможное снижение медикаментозной нагрузки, полное избавление от симптомов заболевания и стойкий профилактический эффект предупреждения эскалации

и развития более тяжелых форм заболевания, особенно тяжелой атопической бронхиальной астмы [4]. Рандомизированные исследования последнего десятилетия поддерживают возможность модифицирующего действия АСИТ и не оставляют сомнений в достоверности этих положений [5]. Все специалисты из известных аллергологических школ, которые достаточно долго применяют АСИТ в своей ежедневной практике, являются уверенными апологетами этого метода, наблюдая на протяжении многих лет великолепные отдаленные результаты АСИТ [6, 7]. Автор этих строк принадлежит к указанной когорте специалистов.

Несмотря на научно-обоснованные, убедительные данные о высочайшей эффективности АСИТ, небрежное, плохо подготовленное применение метода способно нанести непоправимый вред идее продвижения иммунотерапии. В клинической практике врача-аллерголога метод может быть дискредитирован вследствие различных проблем диагностики, низкой комплаентности пациентов и качества лечебных аллергенов. Здесь не хотелось бы подробно разбирать это, но вот что мне видится более важным. Более насущным являются неоправданные ограничения, которые сегодня мы ощущаем в плане доступности препаратов для проведения АСИТ, постоянно и повсеместно необходимых нашим пациентам. Терапия аллергенами позволяет сохранять высокое качество жизни людей, что является единственной целью деятельности врача, в том числе аллерголога. В перечне диагностических и терапевтических возможностей аллергологии-иммунологии России постоянно испытывают дефицит методов и средств, требующихся для эффективного излечения пациентов или достижения стойкой клинической ремиссии.

Ситуация с лечебными аллергенами в 2000-е годы была кардинально улучшена с появлением на нашем рынке лечебных аллергенов французской компании Stallergenes. В 2015 году произошло объединение компаний Stallergenes и Greer в единую компанию Stallergenes Greer, после чего особенно широко стали применяться лечебные аллергены «Сталораль», выпускаемые в виде капель для сублингвального способа введения. Подъязычные препараты присутствуют на нашем рынке 14 лет. Наличие СЛИТ в нашем терапевтическом арсенале, активная работа ведущих врачей-экспертов, работа самой компании позволила помочь изба-

виться от клинических проявлений и достигнуть толерантности тысячам взрослых и детей, в генезе заболеваний которых главенствующую роль играли гиперчувствительность к аллергенам пыльцы и клещей домашней пыли. По данным компании, в России за время присутствия компании пролечено более 300 тыс. пациентов с аллергией на пыльцу березы и по 50 тыс. пациентов, страдающих аллергией к клещам домашней пыли, и пациентов с гиперчувствительностью к пыльце злаковых трав.

Конечно, мы ожидали регистрации в нашей стране препаратов для проведения АСИТ аллергенами эпителия животных, спор плесневых грибов, яда перепончатокрылых, но этого, к сожалению, не произошло. Среди лечебных пыльцевых аллергенов не регистрировались средства, показанные при аллергии к сорным травам. Тем не менее АСИТ как метод терапии стала все более широко применяться врачами-аллергологами, вошел в рутинную практику многих специалистов и во многом помог нам — врачам классических аллергологических школ — развернуть работу по просвещению врачебной аудитории. Большое количество положительных отзывов от коллег и пациентов позволило преодолеть неоправданные страхи и ретроградный консерватизм группы врачей, считающих, что главными, а порой единственными терапевтическими «инструментами» врача-аллерголога являются антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды.

Регистрация и появление в апреле 2020 года препаратов-аллергенов компании ALK (АЛК-Абелло А/С) придало новый мощный импульс широкому применению АСИТ в России. Появление быстрорастворимых таблетированных лечебных аллергенов расширило арсенал возможностей для проведения АСИТ. Помимо препаратов для лечения аллергии к пыльце злаковых трав и клещам домашней пыли, мы получили сублингвальный лечебный аллерген пыльцы амброзии, что для южных регионов России всегда было принципиально важным и актуальным. «Рагвизакс» пока является единственным высокодозированным препаратом для СЛИТ одного из самых агрессивных и длительных поллинозов, часто приводящих к астме. Доля детей, страдающих аллергией на амброзию, достигает 80% среди всех поллинозов в Южном федеральном округе России [8].

Расширение возможностей для проведения АСИТ во многом предопределило дальнейшее развитие практической аллергологии в нашей стране

и растущую долю сублингвальной иммунотерапии. Новые формы аллергенов в виде быстрорастворимых таблеток без необходимости набора дозы дополнили перечень препаратов для СЛИТ. Многовариантность форм лекарственных средств двух компаний на нашем рынке повлияла на увеличение аудитории врачей, начавших применять АСИТ более активно, и на аудиторию пациентов с более высокой приверженностью данному виду терапии [9].

В настоящий момент нет возможности достоверно оценить количество пациентов, использующих СЛИТ в Российской Федерации. По ориентировочной информации производителей, основанной на источниках таможенного ввоза и результатов продаж, в России порядка 100 000 пациентов получают СЛИТ, причем половина из них — это дети. Распределение показывает высокую вовлеченность детских аллергологов-иммунологов и стремление сохранить здоровье граждан. По предварительным данным, в 2023 году 12 тысяч человек завершили АСИТ лечебными аллергенами компании ALK. К сожалению, у нас нет информации по пациентам, которые инициировали лечение АСИТ препаратами Stallergenes, но начали курс АСИТ в прошедшем году порядка 80 тысяч пациентов.

На момент написания работы у врача и пациента есть варианты выбора препаратов для АСИТ из продукции двух компаний: при аллергии к клещам домашней пыли («Сталораль Аллерген клещей» и «Акаризакс»), к пыльце злаковых трав («Гразакс» и «Оралеир»). При аллергии к пыльце позднецветущих деревьев у нас есть «Сталораль Аллерген пыльцы березы», а при амброзийном поллинозе возможно использование лечебного аллергена «Рагвизакс». Врач-аллерголог на основании всех имеющихся данных способен принять решение и сделать назначение пациенту, объясняя и аргументируя свой выбор, исходя из клинических, лабораторных, фармако-экономических, возрастных данных и ограничений.

Достаточно ли это для достижения наших целей? Конечно, недостаточно. В РФ нет зарегистрированных препаратов для избавления пациентов от гиперчувствительности к эпителию животных, яду перепончатокрылых, спорам плесневых грибов. Список препаратов для лечения пыльцевой аллергии хотелось бы расширить в отношении других семейств растений, что позволило бы получить все возможности и инструменты, предлагаемые современной медицинской промышленностью в диагностических и лечебных целях. Потребность в АСИТ остается очень высокой, необходимость расширения арсенала препаратов для АСИТ очевидна.

В этом обращении я хочу отметить, что в реально непростых условиях нашего развивающегося медицинского рынка нужно обладать очень высоким профессионализмом и энтузиазмом, быть социально ориентированными и очень убежденными профессионалами, чтобы, несмотря ни на что, поддерживать присутствие на нашем рынке высококачественных препаратов-аллергенов, соответствующих мировым стандартам. Отрадно, что упомянутые компании озабочены не столько продвижением своих коммерческих интересов, сколько популяризацией метода АСИТ. Мы очень благодарны нашим коллегам из компаний Stallergenes Greer и ALK, так как без их ежедневной работы и без препаратов этих производителей наша работа потеряла бы мощнейшие терапевтические возможности, а аллергологи остались бы только с набором фармакологических средств, не способных повлиять на иммунологическую толерантность, тем самым многих пациентов, особенно в педиатрии, мы оставили бы без перспективы преодоления аллергической гиперчувствительности со всеми вытекающими последствиями.

Главный редактор журнала, президент АДАИР, д.м.н., профессор Ю.С. Смолкин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Paoletti G, Di Bona D, Chu DK, et al. Allergen immunotherapy: the growing role of observational and randomized trial “Real-World Evidence». *Allergy*. 2021; 76(9): 2663–2672. 10.1111/all.14773.
2. Надей ЕВ, Нестерова КИ. Диагностика и аллергенспецифическая иммунотерапия у больных аллергическим ринитом в Омской области. *Российская ринология*. 2014; 22 (2):10–11. [Nadej EV, Nesterova KI. Diagnostika i allergenspecificheskay aimmunoterapiya u bol'nyh allergicheskim rinitom v Omskoj oblasti. *Rossiyskaya rinologiya*. 2014; 22 (2):10–11. (In Russ.)]
3. Смолкин ЮС, Трусова ОВ, Алискандиева ЗА, Барычева ЛЮ, et al. 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>. [Smolkin YuS, Trusova OV,

- Aliskandieva ZA, Barycheva LY, et al. 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; 4: 5–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>
4. Fritzsche B, Contoli M, Porsbjerg C, et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 13: 100275. Published 2021 Nov 30. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100275>.
 5. 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>.
 6. Vogelberg C, Klimek L, Brüggemann B, Jutel M. Real-world evidence for the long-term effect of allergen immunotherapy: Current status on database-derived European studies. *Allergy*. 2022; 77(12): 3584–3592. <https://doi.org/10.1111/all.15506>.
 7. Курбачева ОМ. Фармакоэкономический анализ аллерген-специфической иммунотерапии. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2007; 3: 8–15. [Kurbacheva OM. Farmakoeconomicheskij analiz allergen-spezificheskoy immunoterapii. Problemy standartizacii v zdravoohranenii. 2007; 3: 8–15. (In Russ.)]
 8. Барычева ЛЮ, Душина ЛВ, Масальский СС. Оценка эффективности подкожной иммунотерапии пыльцевыми аллергенами сорных трав. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 1 (68): 16–26. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-16-26>. [Barycheva LYu, Dushina LV, Masalskiy SS. Evaluation of the effectiveness of subcutaneous pollen weed pollen allergens. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 1: 16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-16-26>].
 9. Костина ЕМ, Белан ЭБ, Трушина ЕЮ и др. Сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия как оптимальный и безопасный метод лечения больных с аллергопатологией. *Практическая аллергология*. 2021; 1: 48–53. https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_48-53. [Kostina EM, Belan EB, Trushina EYu. et al. Sublingual allergen-specific immunotherapy as an optimal and safe method of treating patients with allergic pathology. *Practical Allergology*. 2021; 1:48–53. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_48-53].

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.

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.

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.**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.

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 atopических 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 эффективность 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. Vybora 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.

Новые возможности аллерген-специфической иммунотерапии в отношении индукции противовирусного иммунитета у пациентов с бронхиальной астмой

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-18-25>

УДК 615.375

Статья поступила 10.05.2024

Статья принята в печать 11.06.2024

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Максимова А. В.^{1,2}¹ *Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия*² *ООО «Институт аллергологии и клинической иммунологии» (ИАКИ), г. Москва, ул. Малая Бронная, 20, стр. 1, Россия*

Максимова Анна Владимировна — врач аллерголог-иммунолог, педиатр, к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, ведущий специалист ООО «Институт аллергологии и клинической иммунологии» (ИАКИ), ORCID ID: 0000-0002-7964-8867, e-mail: minaeva.a.v@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. В обзоре рассмотрены современные представления о иммуномодулирующем эффекте аллерген-специфической иммунотерапии в отношении повышения резистентности к инфекционным патогенам. Изложенная информация позволит клиницистам более осознанно подходить к процессу планирования терапии бронхиальной астмы, рассматривая аллерген-специфическую иммунотерапию не только как инструмент патогенетического лечения причинно-значимой сенсибилизации, но и как инструмент иммуномодулирующей терапии в отношении респираторных вирусных инфекций.

Цель работы: систематизация накопленного опыта с целью предоставления информации для практикующего врача.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия, IL-6, IL-33, ИФН- β , вирусная инфекция.

Для цитирования: Максимова АВ. Новые возможности аллерген-специфической иммунотерапии в отношении индукции противовирусного иммунитета у пациентов с бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 18–25. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-18-25>

New possibilities of allergen-specific immunotherapy in relation to the induction of antiviral immunity in patients with bronchial asthma

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-18-25>

Received 10.05.2024

The article is accepted for publication 11.06.2024

Competing interests:

The author declares that he has no competing interests.

This study was not supported by any external sources of funding.

Anna V. Maksimova^{1,2}¹ *Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, st. Miklouho-Maclay, 6, Russia*² *Institute of Allergy and Clinical Immunology LLC (IACI), Moscow, st. Malaya Bronnaya, 20/1, Russia*

Anna Vladimirovna Maksimova, allergist-immunologist, pediatrician, candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Leading specialist of the Institute of Allergy and Clinical Immunology LLC (IACI), ORCID ID: 0000-0002-7964-8867, e-mail: minaeva.a.v@mail.ru.

Для корреспонденции:

Максимова Анна Владимировна, врач аллерголог-иммунолог, педиатр, к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы.

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия.

E-mail: minaeva.a.v@mail.ru.

For correspondence:

Anna Vladimirovna Maksimova, allergist-immunologist, pediatrician, candidate of medical sciences, Associate Professor of the department of clinical immunology, allergology and adaptology, FNMO MI Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

Address: 117198, Moscow, st. Miklouho-Maclay, 6, Russia.

E-mail: minaeva.a.v@mail.ru

Annotation

Relevance. The review examines modern ideas about the immunomodulatory effect of allergen-specific immunotherapy in relation to increasing resistance to infectious pathogens. The information presented will allow clinicians to take a more conscious approach to the process of planning therapy for bronchial asthma, considering allergen-specific immunotherapy not only as a tool for pathogenetic treatment of causally significant sensitization, but also as a tool for immunomodulatory therapy against respiratory viral infections.

Purpose of the work: systematization of accumulated experience in order to provide information for the practicing physician.

Keywords: bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, IL-6, IL-33, IFN- β , viral infection.

For citation: Maksimova AV. New possibilities of allergen-specific immunotherapy in relation to the induction of antiviral immunity in patients with bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 2: 18–25. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-18-25>

АКТУАЛЬНОСТЬ. Хорошо известно, что подавляющее большинство обострений бронхиальной астмы (БА), особенно в педиатрической практике, провоцируется острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Также отмечается, что частота ОРВИ у пациентов с БА значительно выше, чем у здоровых людей [1]. Данный факт объясняется особенностями иммунного ответа при атопии, где основные изменения характеризуются преобладанием Th2 иммунного ответа и связанного с ним каскада иммунных реакций (эозинофилия и повышенная выработка IL-4, IL-5, IL-13 в ответ на триггер). Однако в последнее время все большее внимание исследователей приковано к особенностям системы интерферонов у пациентов с аллергическими заболеваниями, в частности при БА, а также к роли различных классов интерферонов в патогенезе обострений БА и к поиску новых возможностей использования рекомбинантных интерферонов в терапии и профилактике обострений БА [2].

На сегодняшний день неоднократно было продемонстрировано, что у пациентов, страдающих БА, имеются определенные особенности функционирования в системе интерферонов, которые, в первую очередь, характеризуются недостаточной секрецией противовирусного интерферона β (ИФН- β), основными продуцентами которого являются фибробласты и эпителиоидные клетки [3]. Наиболее сильными индукторами ИФН- β являются вирусные РНК, однако в условиях первоначальной ИФН-недостаточности у пациентов с БА становится понятной столь высокая частота обострений заболевания на фоне вирусной инфекции [4].

Повышенная восприимчивость к вирусным инфекциям у пациентов с БА была впервые описана Corne et al. При изучении пар, сожителей, живущих между астматиками и не астматиками,

было замечено, что как пациенты с астмой, так и не астматики сообщали об одинаковых случаях риновирусных инфекций. Тем не менее у пациентов с БА отмечалась более продолжительная симптоматика со стороны нижних дыхательных путей, а также более тяжелое течение риновирусной инфекции [5]. В более поздних исследованиях, в 2005 году, Wark et al. культивировали первичные эпителиальные клетки бронхов (НВЕС) из бронхоальвеолярных лаважей у взрослых пациентов с БА и здоровых добровольцев *ex vivo*. В дальнейшем ученые инфицировали полученные клетки риновирусом и лечили их лигандом TLR3 полиинозин: полицитидиловая кислота (poly I:C). Данная кислота является иммуностимулятором и, взаимодействуя с toll-подобным рецептором 3 (TLR3), который экспрессируется на эндосомальной мембране В-клеток, макрофагов и дендритных клеток, активно используется для имитации вирусных инфекций в клинических исследованиях [6]. Poly I:C структурно подобен двуцепочечной РНК, которая присутствует в некоторых вирусах и является «естественным» стимулятором TLR3. Таким образом, poly I:C можно считать синтетическим аналогом двуцепочечной РНК, которая является обычным инструментом научных исследований иммунной системы [7].

НВЕС от пациентов с БА, после стимуляции poly I:C, продуцировали более низкие уровни ИФН- β , имели более низкие уровни вирус-индуцированного апоптоза и более высокую риновирусную нагрузку с течением времени. Уровни провоспалительных цитокинов (IL-6) между двумя группами были одинаковыми, а клетки пациентов с БА продуцировали нормальные уровни репликации риновируса при предварительной обработке экзогенным ИФН- β . Авторы пришли к выводу, что у пациентов с БА наблюдался специфический дефицит продукции ИФН- β [2].

В более поздних исследованиях Djukanović R. et al. наглядно продемонстрировали, что вдыхание ингаляционного ИФН- β приводило к увеличению утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) и улучшению показателей качества жизни (АСQ-6) на фоне вирусной инфекции у пациентов с БА [8]. Еще до публикации Djukanović R. et al. отечественными исследователями была проведена работа по изучению комбинированного использования индуктора интерферона меглюмина акридоната и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) у пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом (САР).

В ходе исследования было наглядно продемонстрировано, что комбинированное применение местной иммунотерапии и сублингвальной АСИТ у пациентов с САР значительно снижает выраженность симптомов в сезон поллинозиса причинно-значимых растений, а также в разы снижает объем необходимой симптоматической терапии, повышая качество жизни пациентов [9].

Таким образом, система интерферонов в целом, а также адекватный уровень ИФН- β , в частности, играет одну из ключевых ролей в осуществлении адекватных врожденных противовирусных иммунных функций. А потенциальная роль ИФН- β в предотвращении вирусно-индуцированного обострения БА открывает новые возможности в терапии [10].

БА — заболевание полиэтиологическое, где основной причиной развития патогенетических изменений со стороны слизистой нижних дыхательных путей является предварительная сенсibilизация к различным респираторным аллергенам [11]. Очевидно, что параллельное воздействие причинно-значимых аллергенов и вирусной инфекции значительно повышают риск обострения БА [12]. Эпителий дыхательных путей обеспечивает первую линию защиты от раздражителей окружающей среды и играет важную роль в формировании врожденных и адаптивных иммунных реакций на патогены и аллергены [11]. Как вирусные инфекции, так и протеолитические аллергены, например аллергены клещей домашней пыли (КДП), вызывают повреждение эпителиальных клеток бронхов и индуцируют зависимую от toll-подобных рецепторов (TLR) активацию NF κ B в atopических дыхательных путях [13]. Это синергетическая активация распознавания образов способствует Т2-воспалению и может привести к неконтролируемому высвобождению цитокинов эпителиального про-

исхождения и тревожных сигналов, включая тимус стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-33, которые играют ключевую роль в развитии и поддержании аллергического воспаления на слизистых нижних дыхательных путей [14, 15].

Основу терапии БА, направленной на создание толерантности по отношению к причинно-значимому аллергену и предотвращающей ухудшение состояния, составляет АСИТ. Грамотно подобранная АСИТ, отдельно или в комбинации с базисной противовоспалительной терапией, позволяет в максимально короткие сроки добиться контролируемого течения заболевания и значительно улучшить качество жизни пациента. По данным клинических наблюдений, неоднократно отмечалось, что пациенты, получающие АСИТ, значительно реже страдают респираторными вирусными инфекциями. Так, например, Woehlk C et al. продемонстрировали, что АСИТ достоверно снижает частоту эпизодов респираторных инфекций, требующих применения антибактериальной терапии, а также частоту обострений как сезонной, так и круглогодичной БА [16].

Механизм действия АСИТ, модифицирующий течение заболевания и способствующий повышению толерантности к инфекционным триггерам, все еще не до конца изучен. Однако отдельные взаимодействия дендритных, Т-, В- и эпителиальных клеток, по-видимому, способствуют их развитию [17]. Доказанные пути развития иммунотолерантности следующие:

- 1) прямая десенсибилизация тучных клеток и базофилов;
- 2) подавление подслизистого Т2-воспаления путем индукции TGF- β и толерантных IL-10⁺ Treg;
- 3) индукция IgE-блокирующих антител IgG4 [18, 19].

Кроме того, показано, что начальная терапия вызывает широкий спектр воспалительных реакций, опосредованных IL-8, CXCL-1, CXCL-2 и IL-1 α , однако реакция на вирусные инфекции остается нераскрытой [17].

В недавних исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с БА, сенсibilизированных к КДП, снижена экспрессия ИФН- β , индуцированная poly I:C, по сравнению с пациентами с БА, не чувствительными к КДП [20]. Экспериментально показано, что аллергическое воспаление на фоне сенсibilизации влияет на ИФН-ответы на многих уровнях Т2-каскада: на уровне сигнально-

го белка (IL-33) [21], на уровне Т2-цитокинов (IL-4/13) [22, 23] и на уровне оси аллерген-IgE. Связь между атопией и aberrантными реакциями на вирусные инфекции дополнительно подтверждается влиянием анти-IgE-терапии (Омализумаб) на риск вирусно-индуцированных обострений БА у детей. Согласно данным исследования, связывание свободного IgE улучшало ответ ИФН- α на риновирус, что в дальнейшем ассоциировалось с меньшим количеством обострений БА [24].

Таким образом, иммуномодулирующий эффект АСИТ в отношении повышения резистентности к респираторным вирусным инфекциям может иметь аналогичный эффект, повышая толерантность эпителиальных клеток бронхов за счет повышения выработки IFN, тем самым усиливая противовирусный иммунитет [25]. Данное утверждение легло в основу рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием пациентов, страдающих БА и сенсibilизированных к КДП. Согласно протоколу исследования, в течение 24 недель испытуемые получали сублингвальную аллерген-иммунотерапию (СЛИТ) таблетированными аллергенами клещей домашней пыли компании ALK (препарат «Акаризакс») (HDM-SLIT (Acarizax 12-SQ) или плацебо. В дальнейшем было проведено сравнение влияния этого лечения на реакцию *in vitro* в ответ на имитацию вирусной инфекции с помощью poly I:C в клетках бронхиального эпителия человека (HBECS) (исследование VITAL). Основной задачей исследования было изучение изменения экспрессии гена IFN- β в бронхиальных эпителиальных клетках до начала СЛИТ и спустя 24 недели лечения. В качестве вспомогательной цели оценивалось изменение экспрессии гена IFN- λ [26].

Исследование проводилось в больнице Биспелберг, Копенгаген, Дания, с 1 по январь 2020 г. по 28 февраля 2022 г.

Критерии включения в исследование:

- Некурящие пациенты (18–65 лет);
- С диагностированной БА, получающие постоянную терапию ИГКС, сенсibilизированные к КДП;
- С персистирующим АР, обусловленным сенсibilизацией к КДП, среднетяжелого и тяжелого течения (согласно руководству ARIA2);
- С положительной кожной пробой с аллергенами КДП (прик-тест >3 мм) или уровнем специфических IgE $>0,7$ kUA/l.



Woehlck C. Am J Respir Crit Care Med. 2023; 207 (9): 1161–1170 [26].

* После забора клетки стимулировались poly I:C (10 μ g/ml) в течение 3 и 24 часов.

** 3 пациента досрочно завершили участие в исследовании в связи с побочными эффектами СЛИТ (n = 1), личными причинами (n = 1), беременностью (n = 1, группа плацебо).

Рис. 1. Схема дизайна исследования

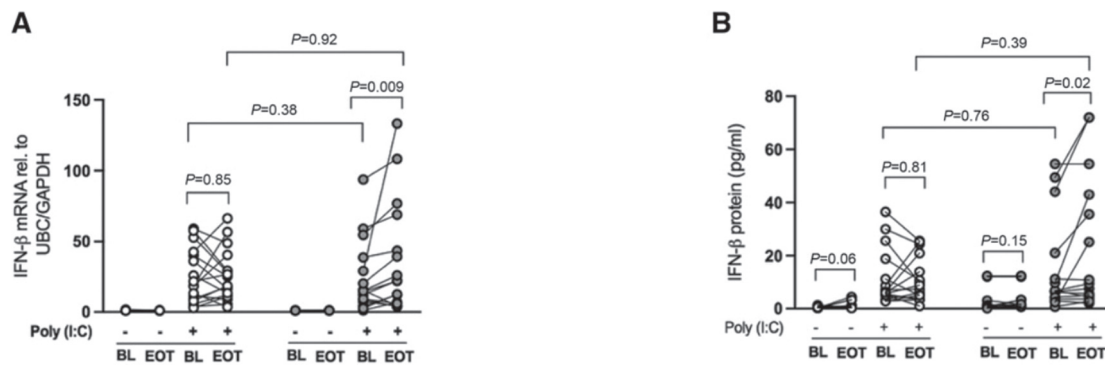
Fig. 1. Research design scheme

Критерии исключения:

- Прием пероральных ГКС в течение последних 8 недель;
- Прием антибиотиков в течение последних 6 недель;
- Прием иммуносупрессивной терапии в течение последних 3 месяцев;
- Применение препаратов крови или иммуноглобулинов в течение последних 30 дней;
- Применение моноклональных антител в течение последних 6 месяцев или 5 периодов полувыведения препарата;
- Предшествующий опыт применения АСИТ.

Схематично дизайн исследования выглядел следующим образом (рис. 1).

В результате исследования было наглядно продемонстрировано повышение уровня стимулиро-



Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma [26].

* Повышение уровня стимулированного IFN-β (IFN I типа) относительно исходного на уровне экспрессии гена (рис. А, $P = 0,009$) и продукции белка (рис. В, $P = 0,020$).

* BL — исходный уровень, EOT — конец лечения.

Рис. 2. Уровень стимулированного IFN-β относительно исходного на фоне СЛИТ

Fig. 2. The level of stimulated IFN-β relative to the initial level on the background of AIT

ванного IFN-β (IFN I типа) относительно исходного у пациентов, получавших СЛИТ (рис. 2).

Аналогичным образом, отмечалось повышение уровня стимулированного IFN-λ (IFN III типа) относительно исходного у пациентов, получавших СЛИТ (рис. 3).

Интерфероны, в частности ИФН-β, индуцируют транскрипцию с генов, продукты которых способны подавлять репликацию вирусов и репликацию собственной ДНК клетки и, следовательно, пролиферацию клеток. Также ИФН-β

вместе с IFN-λ активирует естественные киллерные клетки (НК) к лизису вирус-инфицированных клеток [27].

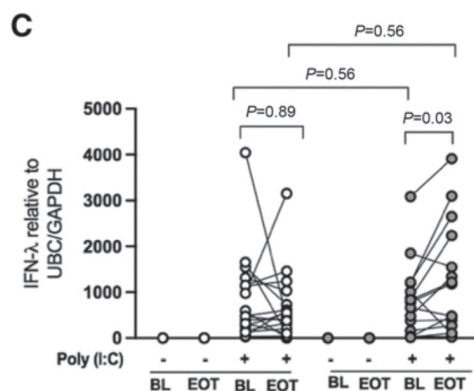
Важной функцией IFN-λ является индукция экспрессии на клетках белков МНС I и МНС II типа, тем самым способствуя представлению антигенов для Т-лимфоцитов. Кроме того, ИФН-γ, продуцируемый CD8⁺ цитотоксическими лимфоцитами, вносит свой вклад в их противовирусное действие [28].

Также отмечалась тенденция к снижению уровня стимулированного IL-33 относительно исходного у пациентов, получавших СЛИТ. При этом снижение экспрессии IL-33 было значительным при сравнении с группой контроля (рис. 4, 5).

IL-33 является мощным индуктором провоспалительных медиаторов тучных клеток и стимулирует выработку IL-6, IL-1β, TNFα, IL-8, IL-13 из тучных клеток человека, а также потенцирует патофизиологические эффекты IgE [29, 30]. Также IL-33 индуцирует дегрануляцию эозинофилов, продуцирование IL-8 и супероксидного аниона, что, в свою очередь, усиливает адгезию эозинофилов [31].

Уменьшение уровня IL-33 на фоне приема СЛИТ свидетельствует о снижении выраженности воспалительных реакций со стороны слизистых дыхательных путей, что в дальнейшем может привести к повышению резистентности в отношении причинно-значимых аллергенов и инфекционных триггеров.

Уровень продукции стимулированного IL-6 относительно исходного повышался у пациентов,



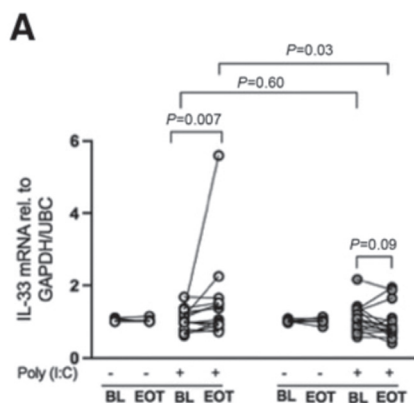
Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma [26].

* Повышение уровня стимулированного IFN-λ (IFN III типа) относительно исходного на уровне экспрессии гена (рис. С, $P = 0,030$).

* BL — исходный уровень, EOT — конец лечения.

Рис. 3. Уровень стимулированного IFN-λ относительно исходного на фоне СЛИТ

Fig. 3. The level of stimulated IFN-λ relative to the initial one on the background of AIT



Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma [26].

* Тенденция к снижению уровня стимулированного IL-33 относительно исходного на уровне экспрессии гена ($P = 0,090$).

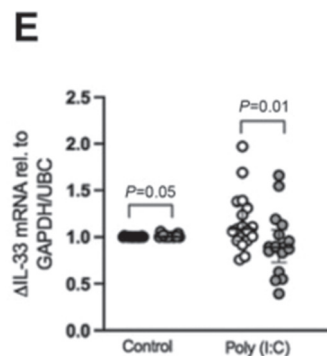
* BL — исходный уровень, EOT — конец лечения.

Рис. 4. Уровень стимулированного IL-33 относительно исходного на фоне СЛИТ

Fig. 4. The level of stimulated IL-33 relative to the initial background of AIT

получавших СЛИТ, при этом именно повышение продукции IL-6 было наиболее значительным при сравнении с группой контроля (рис. 6, 7).

IL-6 является мощным противовоспалительным цитокином, основная биологическая роль которого заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток,



Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma [26].

* Значительное изменение уровня экспрессии IL-33 при сравнении с группой контроля.

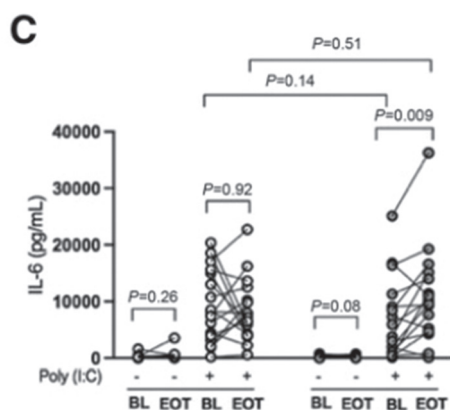
* BL — исходный уровень, EOT — конец лечения.

Рис. 5. Уровень экспрессии IL-33 на фоне стимуляции poli I:C

Fig. 5. IL-33 expression level on the background of stimulation poli I:C

созревание В-клеток, синтез С-реактивного белка в печени, усиление гемопоэза). Таким образом, увеличение его уровня в процессе проведения СЛИТ свидетельствует о повышении резистентности эпителиальных клеток в отношении инфекционных триггеров.

Данное исследование проводилось в течение короткого промежутка времени (24 недели), что



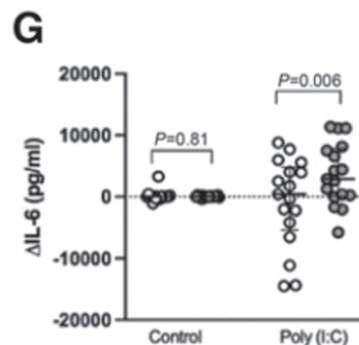
Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma [26].

* Повышение уровня стимулированного IL-6 относительно исходного на уровне экспрессии гена ($P = 0,009$).

* BL — исходный уровень, EOT — конец лечения.

Рис. 6. Уровень стимулированного IL-6 относительно исходного на фоне СЛИТ

Fig. 6. The level of stimulated IL-6 relative to the initial background of AIT



Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma [26].

* Значительное изменение уровня экспрессии IL-6 при сравнении с группой контроля.

* BL — исходный уровень, EOT — конец лечения.

Рис. 7. Уровень экспрессии IL-6 на фоне стимуляции poli I:C

Fig. 7. IL-33 expression level on the background of stimulation poli I:C

не сопоставимо с продолжительностью стандартного курса АСИТ (3–5 лет) и потенциально ограничивает диапазон изменений между группами. Однако, учитывая физиологические эффекты исследуемых цитокинов, полученные данные могут свидетельствовать об улучшении противовирусного иммунитета на фоне СЛИТ аллергенами КДП. А также открывают новые возможности для использования СЛИТ у иммунокомпрометированных пациентов с БА не только в отношении развития толерантности к причинно-значимому

аллергену, но и в отношении повышения резистентности к инфекционным триггерам.

Бремя атопических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей ежегодно увеличивается. Поэтому проведение дальнейших исследований в отношении индукции толерантности и повышения резистентности к респираторным аллергенам и инфекционным патогенам является ключевой задачей современной аллергологии, что в значительной степени позволит улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Papadopoulos NG, Psarras S, Manoussakis E, Saxoni-Papageorgiou P. The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3 (1): 39–44. <https://doi.org/10.1097/00130832-200302000-00007>.
2. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*. 2005; 201 (6): 937–947. <https://doi.org/10.1084/jem.20041901>.
3. Johnston SL. IFN Therapy in Airway Disease: Is Prophylaxis a New Approach in Exacerbation Prevention? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (1): 9–11. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1850ED>.
4. Валиев ТТ. Клиническое применение интерферонов: современный взгляд на вопросы эффективности и безопасности. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020; 3: 95–104. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.3.200286>. [Valiev TT. Interferon clinical use: modern view on efficacy and safety. Literature review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020; 3: 95–104. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.3.200286>. (In Russ.)]
5. Corne JM, Marshall C, Smith S, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002; 359 (9309): 831–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07953-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07953-9).
6. Fortier ME, Kent S, Ashdown H, Poole S, Boksa P, Luheshi GN. The viral mimic, polyinosinic: polycytidylic acid, induces fever in rats via an interleukin-1-dependent mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287 (4): R759–R766. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00293.2004>.
7. Li Y, Xu XL, Zhao D, et al. TLR3 ligand Poly IC Attenuates Reactive Astrogliosis and Improves Recovery of Rats after Focal Cerebral Ischemia. *CNS Neurosci Ther*. 2015; 21 (11): 905–913. <https://doi.org/10.1111/cns.12469>.
8. Djukanović R, Harrison T, Johnston SL, et al. The effect of inhaled IFN- β on worsening of asthma symptoms caused by viral infections. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190 (2): 145–154. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2235OC>.
9. Татаурщикова НС. Рациональная фармакотерапия патологии иммунитета слизистой оболочки носа у больных с аллергическим ринитом. *Вестник оториноларингологии*. 2013; 78 (5): 93–97. [Tataurshchikova NS. Rational pharmacotherapy of the pathologically changed immune system of nasal mucosa in the patients presenting with allergic rhinitis. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013; 78 (5): 93–97. (In Russ.)]
10. Watson A, Spalluto CM, McCrae C, et al. Dynamics of IFN- β Responses during Respiratory Viral Infection. Insights for Therapeutic Strategies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (1): 83–94. <https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0214OC>.
11. Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, Weckmann M, Zissler UM, Wegmann M. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020; 11: 761. Published 2020 Apr 28. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761>.
12. Woehlk C, von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. Allergic asthma is associated with increased risk of infections requiring antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120 (2): 169–176.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.11.015>.
13. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med*. 2012; 18 (5): 684–692. Published 2012 May 4. <https://doi.org/10.1038/nm.2737>.
14. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BM, et al. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190 (12): 1373–1382. <https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1039OC>.
15. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2019 May 23; 380 (21): 2082]. *N Engl J Med*. 2017; 377 (10): 936–946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>.

16. Woehlk C, Von Bülow A, Ghanizada M, Søndergaard MB, Hansen S, Porsbjerg C. Allergen immunotherapy effectively reduces the risk of exacerbations and lower respiratory tract infections in both seasonal and perennial allergic asthma: a nationwide epidemiological study. *Eur Respir J*. 2022; 60 (5): 2200446. Published 2022 Nov 17. <https://doi.org/10.1183/13993003.00446-2022>.
17. Zissler UM, Jakwerth CA, Guerth FM, et al. Early IL-10 producing B-cells and coinciding Th/Tr17 shifts during three year grass-pollen AIT. *EBioMedicine*. 2018; 36: 475–488. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.09.016>.
18. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2023; 23 (5): 317–328. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00786-1>.
19. O'Hehir RE, Gardner LM, de Leon MP, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180 (10): 936–947. <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0686OC>.
20. Cerps S, Sverrild A, Ramu S, et al. House dust mite sensitization and exposure affects bronchial epithelial anti-microbial response to viral stimuli in patients with asthma. *Allergy*. 2022; 77 (8): 2498–2508. <https://doi.org/10.1111/all.15243>.
21. Lynch JP, Werder RB, Simpson J, et al. Aeroallergen-induced IL-33 predisposes to respiratory virus-induced asthma by dampening antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138 (5): 1326–1337. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.039>.
22. Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS, et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130 (2): 489–495. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.023>.
23. Gill MA, Bajwa G, George TA, et al. Counterregulation between the FcεRI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*. 2010; 184 (11): 5999–6006. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901194>.
24. Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136 (6): 1476–1485. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.008>.
25. 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>.
26. Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma (VITAL Study): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 207 (9): 1161–1170. <https://doi.org/10.1164/rccm.202209-1708OC>.
27. Ершов ФИ, Новохатский АС. Интерферон и его индукторы. — М.: Медицина, 1980. — 27 с. [Ershov FI, Novokhatsky AS. Interferon and its inductors. — M.: Medicine, 1980. — 27 p. (In Russ.)]
28. Вавиленкова ЮА. Современные представления о системе интерферона. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2012; 2: 74–82. [Vavilenkova YuA. Modern ideas about the interferon system. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2012; 2: 74–82. (In Russ.)]
29. Iikura M, Suto H, Kajiura N, et al. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Lab Invest*. 2007; 87 (10): 971–978. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700663>.
30. Silver MR, Margulis A, Wood N, Goldman SJ, Kasaian M, Chaudhary D. IL-33 synergizes with IgE-dependent and IgE-independent agents to promote mast cell and basophil activation. *Inflamm Res*. 2010; 59 (3): 207–218. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0088-5>.
31. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121 (6): 1484–1490. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.005>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Максимова А. В. — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Anna V. Maksimova — collecting material, analyzing the data obtained, writing an article.

Эволюция стандартизации лечебно-диагностических аллергенов, произведенных в России

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-26-37>

Статья поступила 05.05.2024

Статья принята в печать 06.06.2024

УДК 615.375

Конфликт интересов.

Авторы заявляют о конфликте интересов: Масальский С. С. — член редакционной коллегии журнала «Аллергология и иммунология в педиатрии»; Саканян Е. И., Ясная М. А. — сотрудники АО «Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген».

**Масальский С. С.^{1,2}, Саканян Е. И.³, Ясная М. А.⁴**¹ Московский медицинский университет «Реавиз», 125466, г. Москва, ул. Соколово-Мещерская, д. 29, Россия² Ставропольский государственный университет Минздрава России, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия³ Акционерное общество «Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген», 2-й Волконский переулок, д. 10, Москва, 127473, Россия⁴ НПО «Аллерген», филиал АО «Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген», ул. Биологическая, д. 20, Ставрополь, 355019, Россия

Масальский Сергей Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и педиатрии Медицинского университета «Реавиз», ассистент кафедры иммунологии с курсом дополнительного послевузовского образования Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.

Саканян Елена Ивановна — д. ф. н., профессор, директор по науке АО «НПО «Микроген», ORCID ID: 0000-0002-1693-2422, e-mail: e.i.sakanjan@microgen.ru.

Ясная Мария Анатольевна — к. х. н., начальник отдела регистрации лекарственных средств НПО «Аллерген», филиала АО «НПО «Микроген» в г. Ставрополе, ORCID ID: 0000-0002-4486-4834, e-mail: m.a.yasnaya@microgen.ru.

Аннотация

Аллерген-специфическая иммунотерапия — метод лечения, основанный на формировании индуцированной толерантности у пациентов. В качестве лечебных аллергенов во всем мире чаще всего используются натуральные экстракты.

В статье представлена информация о новых подходах к биологической стандартизации лекарственных препаратов аллергенов для подкожного введения. Установлено, что отечественные аллергены обладают специфической аллергенной активностью, которая была определена на сенсibilизированных пациентах-добровольцах. В РФ применяются собственные единицы — ЕАА (единицы аллергенной активности). 100 000 ЕАА/мл соответствуют размеру уртикария при прик-тестировании, равного 8 мм. Стандартные образцы предприятия (СОП) аллергенной активности пыльцевых аллергенов «Микроген» имеют различную специфическую активность в зависимости от вида аллергена. Серии, поступающие в обращение, имеют аллергенную (специфическую) активность, чаще всего в пределах 150 000 — 200 000 ЕАА/мл.

Контроль специфической активности выпускаемых лекарственных препаратов аллергенов осуществляется методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием специфических сывороток, содержащих IgE-антитела, относительно действующего аттестованного стандартного образца предприятия (СОП).

Кроме того, СОП аллергенной активности препаратов — пыльцевых аллергенов аттестуются по трем дополнительным характеристикам: содержание общего белка (методом Бредфорд); белковый профиль (методом электрофореза в полиакриламидном геле с натрия додецилсульфатом в восстанавливающих условиях); подлинность по наличию главных специфических компонентов — методом вестерн-блот с использованием сывороток, содержащих IgE-антитела к соответствующему аллергену.

В настоящее время в РФ стандартизация лечебно-диагностических аллергенов одновременно ведется по двум показателям: по содержанию белкового азота, выраженному в единицах белкового азота PNU (Protein Nitrogen Unit) и по аллергенной (специфической) активности, выраженной в единицах аллергенной активности (ЕАА/мл). Так как показатель PNU не в полной мере отражает аллергенные (специфические) свойства препарата, то назрела необходимость исключения PNU из показателей качества лекарственных препаратов аллергенов, что повлечет за собой изменения нормативной документации и инструкций к препаратам аллергенов. При оценке аллергенной (специфической) активности аллергенов в данный момент рекомендуется ориентироваться на единицы ЕАА.

Постоянство состава и представленность белков в препарате обеспечивает повышенную безопасность и эффективность терапии и позволяет осуществлять сравнение препаратов.

Ключевые слова: стандартизация, аллергены, «микроген», аллерген-специфическая иммунотерапия.

Для цитирования: Масальский СС, Саканян ЕИ, Ясная МА. Эволюция стандартизации лечебно-диагностических аллергенов, произведенных в России. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 26–37. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-26-37>

Для корреспонденции:

Масальский Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», ответственный секретарь Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.

Адрес: 117513, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 6.

E-mail: masalskysergey@yandex.ru.

For correspondence:

Sergey S. Masalskiy, candidate of science, Executive Secretary of Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia (APAIR), allergist-immunologist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology.

Address: 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia.

E-mail: masalskysergey@yandex.ru.

Evolution of standardization of therapeutic and diagnostic allergens produced in Russia

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-26-37>

Received 05.05.2024

The article is accepted for publication 06.06.2024

Conflict of interest.

The authors declare a conflict of interest: Sergey S. Masalskiy — member of the editorial board of the journal «Allergology and Immunology in Pediatrics», Elena I. Sakanyan, Maria A. Yasnaya — employees of Microgen Scientific Industrial Company for Immunobiological Medicines. This study was not supported by any external sources of funding.

Sergey S. Masalskiy^{1,2}, Elena I. Sakanyan³, Maria A. Yasnaya⁴

¹ Moscow Medical University "Reaviz", 29 Sokolovo-Meshcherskaya st., 125466, Moscow, Russian Federation

² Stavropol state medical university, 310 Mira st., Stavropol, 355017, Russian Federation

³ Microgen Scientific Industrial Company for Immunobiological Medicines, 10^{2nd} Volkonsky LN., Moscow, 127473, Russian Federation

⁴ Allergen, Branch of Microgen Scientific Industrial Company for Immunobiological Medicines, 20 Biologicheskaya st., Stavropol, 355019, Russian Federation

Sergey Sergeevich Masalskiy — Cand. Sci., Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Moscow Medical University "Reaviz", Assistant of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University, Russia, Stavropol, ORCID ID: 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.

Elena Ivanovna Sakanyan — Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Director for Science at SPO Microgen, ORCID ID: 0000-0002-1693-2422, e-mail: e.i.sakanjan@microgen.ru.

Maria Anatolievna Yasnaya — Cand. Sci. (Chem.), Head of the Regulatory Affairs department at SPO Allergen, SPO Microgen's branch in Stavropol, ORCID ID: 0000-0002-4486-4834, e-mail: m.a.yasnaya@microgen.ru.

Annotation

Allergen-specific immunotherapy is based on the development of induced tolerance in patients. Natural extracts are most often used as therapeutic allergens worldwide.

The article presents new approaches to biological standardization of subcutaneous administered allergens. It is established that own standard allergens have specific allergenic activity, which was determined on sensitized patients-volunteers. The Russian Federation uses its own units — EAA (Units of Allergenic Activity). 100 000 EAA/mL corresponds to the size of wheal in prick test equal to 8 mm. The internal reference material (RM) of allergenic activity of pollen allergens "Microgen" have different specific activity depending on the type of allergen. The most common series have allergenic (specific) activity in the range of 150,000 — 200,000 EAA/mL.

The control of the specific activity of allergen drugs is carried out in accordance with the current certified standard samples of the company's standards. A method of competitive enzyme-linked immunosorbent assay using specific sera containing specific IgE antibodies is used for this purpose.

In addition, the specific activity of allergen preparations is certified through three additional characteristics: total protein content (using the Bradford method), protein profile (through electrophoresis in a polyacrylamide gel with sodium dodecyl sulfate under reducing conditions), and authenticity through the presence of major specific components, which is determined by the Western blot method using sera containing IgE antibodies specific for the corresponding allergen.

Currently, in the Russian Federation, the standardization of therapeutic and diagnostic allergens is conducted simultaneously according to two indicators: protein nitrogen content, expressed in Protein Nitrogen Units (PNU), and allergenic (specific) activity expressed in units of allergenic activity per milliliter (EAA/mL). While the PNU indicator partially reflects the allergenic properties of the drug, it does not fully capture these properties, making it necessary to remove PNU from the list of quality indicators for allergen medicines. This would require changes to regulatory documentation and instructions for allergens.

When evaluating the allergenic activity of allergens, it is now recommended to focus on units of EAA. The consistency of the protein composition and presentation in the drug ensures increased safety and efficacy of therapy, as well as allows for comparison between drugs.

Keywords: standardization, allergens, "microgene", allergen specific immunotherapy.

For citation: Masalsky SS, Sakanyan EI, Yasnaya MA. Evolution of standardization of therapeutic and diagnostic allergens produced in Russia. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 2: 26–37. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-26-37>

ВВЕДЕНИЕ

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — метод лечения, основанный на формировании индуцированной толерантности к аллергенам у пациентов с atopическими заболеваниями. Причинно-значимый чужеродный антиген вызывает патологическую иммунную реакцию после связывания с ранее сформированными ре-

цепторами на иммунных клетках. Формирование невосприимчивости к аллергенам предотвращает развитие проявлений заболевания путем формирования пула регулирующих Т-клеток и синтеза блокирующих антител. Процесс может происходить естественным путем, что характерно для пищевых аллергенов, или в результате индуцированного воздействия после терапии. Толерантность чаще

Список сокращений/list of abbreviations:

IR:	индексы реактивности (специфическая активность, Staller-genes Greer).
PNU:	белковые единицы азота.
АСИТ:	Аллерген-специфическая иммунотерапия.
АФС:	активная фармакологическая субстанция.
ЕАА:	единицы аллергенной активности (Микроген).
КИФА:	конкурентный иммуноферментный анализ.
ЛП:	лекарственный препарат.
ПКИТ:	подкожная иммунотерапия.
СЛИТ:	сублингвальная иммунотерапия.
СОП (RM):	стандартный образец предприятия.
ЭФ в ПААГ:	электрофорез в полиамидном геле.

возникает, если определенные дозы антигена систематически попадают в организм, минуя барьерные ткани, которые богаты связанными с Т2 типом воспаления антиген-презентирующими клетками [1].

Введение лечебных препаратов аллергенов подкожно (ПКИТ) и сублингвально (СЛИТ) стало стандартными путями использования терапии. Практическим путем исследователи пришли к выводам, что АСИТ имеет дозозависимый характер и для достижения стойкого эффекта необходимы повторные введения аллергена на протяжении нескольких лет, причем для СЛИТ дозы аллергена должны быть в сотни раз выше по сравнению с ПКИТ. Промышленное производство и широкое использование лечебных аллергенов, в том числе и в амбулаторной практике, потребовало изменения лекарственных форм и технологии производства биопрепаратов, а следовательно, сделало необходимым обеспечение постоянства состава и активности лечебных аллергенов [2].

В статье мы рассмотрим новые подходы к стандартизации лечебно-диагностических аллергенов производства «Микроген», дадим короткую характеристику процессам стандартизации в РФ, США и Евросоюзе.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАНДАРТИЗАЦИИ

Под стандартизацией аллергенов понимают приведение препарата к некоторому эталону либо

выражение его иммуногенности в общепринятых единицах, что позволяет оценить активность лекарственного аллергена. Процедура используется не только при производстве препарата, но необходима для обеспечения безопасности и эффективности терапии, поскольку позволяет точно дозировать аллергены при АСИТ и предотвращать появление препаратов ненадлежащего качества. Вариабельность активности лекарственных препаратов аллергенов сопряжена с проблемами эффективности и безопасности терапии [3].

Возможны два основных варианта стандартизации аллергена:

1. Исследование биологической активности препарата с помощью проведения исследований на сенсibilизированных добровольцах *in vivo*, методом кожных проб, и сравнение их с положительным контролем или с эталонным аллергеном.
2. Стандартизация аллергена *in vitro* с помощью различных лабораторных методов, направленных на определение количества и качественного состава иммуногенных компонентов, основанных на использовании соответствующих стандартных образцов.

Практически во всем мире реализована схема производства аллергена, при которой используется комплексный подход к стандартизации: производитель определяет необходимую концентрацию аллергена в препарате, стандартизует аллерген биологическим способом (провокационные пробы на добровольцах), а далее в процессе производства каждой серии происходит аналитический контроль качества продукта [4].

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПО ВИДУ АЛЛЕРГЕНА

В случае химически синтезированных активных фармацевтических субстанций (АФС) они представлены одной молекулой, имеющей установленную структуру. При этом, фармакологическая активность лекарственного препарата (ЛП) на основе таких АФС имеет линейную зависимость от количества АФС и предсказуема по фармакокинетике. Концентрация в конечном препарате зависит от чистоты химического синтеза и внедрения на производстве стандартных процедур, поэтому такие препараты стандартизуют по количественному содержанию субстанции. В то же время биологические препараты, получаемые из натурального сырья, требуют принципиально другого подхода.

Большинство ЛП аллергенов не синтезируют, а получают из природного сырья, подверженного значительной вариабельности в отношении состава аллергизирующих компонентов [3, 4].

Исторически первым способом стандартизации был объемный метод разведения натурального экстракта пыльцы и проведение последующего конъюнктивного тестирования у каждого пациента. От подобного подхода в большинстве стран пришлось отказаться в связи с проблемой безопасности и воспроизводимости экстракта. Первоначально не было понимания, что аллергены — это сложная смесь компонентов, чаще всего белковой природы, поэтому ранее использовался простой сбор одного вида пыльцы или шерсти и т. д. В первой половине XX века считалось, что для получения качественного продукта достаточно обеспечить чистоту сырья и его микробиологическую и химическую безопасность.

Требования к чистоте сырья, актуальные и до настоящего времени присутствуют в отечественной и зарубежных фармакопеях, регламентирующих производство аллергенов, сбор и очистку сырья. Согласно «ОФС.1.7.1.0001.15 Аллергены», для получения аллергенов пыльцы требуется собрать чистое сырье (один вид) от дикорастущих или культивируемых растений, обеспечив содержание не более 10% примесей, и после этого провести экстракцию. Для производства клещевых аллергенов представителей рода *Dermatophagoides* культивируют в течение 3–4 мес., после чего исходное сырье измельчают и экстрагируют аллергены, обеспечивая их естественную экспозицию. Нестандартизированный аллерген, собранный из чистого сырья, считался качественным и пригодным к использованию. В практике США до настоящего времени используются объемные разведения нативных аллергенов по типу 1 грамм на 100 мл растворителя, а в Европе, и реже в РФ, активно используются кожные пробы с натуральными аллергенами пищи и с растворенными ЛП [5].

При производстве аллергенов животного происхождения сразу встает вопрос о представленности разных протеинов в полученном аллергене. Аллергены животных, по современным данным, не ограничиваются поверхностными частицами эпидермиса и шерсти: значимую роль играют аллергены слюны (секреторные альбумины), желез внешней секреции (липокаины, утероглобины), простатические половые антигены (аргининовая эстераза) и др. Сенсибилизация к сывороточным альбуминам, находящимся в крови, моче, мясе, встречаются

у 35% пациентов с аллергией на собак и в 14–23% случаев при гиперчувствительности к кошкам, что объясняется перекрестной реактивностью между компонентами аллергенов. Кроме того, некоторые особи продуцируют больше аллергена в связи с видовыми и породными особенностями, а также в зависимости от физиологического состояния организма [6]. В работе Мачарадзе Д. Ш. на популяции школьников г. Москвы показана значительная разница при проведении кожного тестирования между двумя аллергенами различного производства, изготовленными из шерсти и эпителия кошки [7].

Содержание аллергенов при получении препаратов из домашней пыли будет вариабельно и зависит от характера меняющегося во времени акарокомплекса. За 20 лет наблюдений в домашней пыли из помещений г. Москвы доля клещей амбарно-зерновой группы уменьшилась с 14% до 1%, а также изменилось соотношение долей рода *Dermatophagoides*: *D. pteronyssinus* уменьшился в 2 раза, напротив, *D. farinae* увеличился в 2,6 раза [8]. Состав пыли существенно зависит от питания в семье и сезона сбора сырья. Зачастую в домашней пыли, кроме неорганических волокон и минеральных включений, обнаруживаются частицы аллергенов пищи и пыльцы растений [9].

Исследованиями отечественных авторов показано, что для домашней пыли помещений крупных городов России независимо от проживания животного характерно наличие основного аллергена кошки Fel d 1, причем концентрация варьировалась от практически нулевой до высокой [10].

Следовательно, для сложных аллергенов необходимо точно понимать, какие аллергены входят в состав препарата и насколько активно они вызывают симптомы аллергии. Использование подобных экстрактов в диагностике и терапии скорее носит исторический характер. Феномен содержания разнородных соединений в аллергене, полученном из одного источника, послужил поводом для следующего этапа стандартизации: определение точной дозы аллергена и присутствия в препарате строго определенных соединений, ответственных за развитие аллергии.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПО ДОЗЕ

Чужеродные антигены представлены чаще всего белками или их комплексами с липидами и полисахаридами. Одним из общепризнанных методов стандартизации по дозе стала стандартизация аллергенов по общей массе белка в ЛП. Логичным было подсчитать

массу белка и в дальнейшем поддерживать эту дозировку для эффективного лечения. Стандартизация по единицам белкового азота была общепринятой с 60–70-х годов XX века. При таком способе аллергены получают маркировку PNU (protein nitrogen unit, *англ.* — «единица белкового азота»). 1 PNU принимается равным 10^{-5} мг азота или, по данным литературы, примерно 0,06 мкг белка. Значения белка в препарате указаны не точно, поскольку, в зависимости от метода определения PNU, они значительно ($\approx$ в 2 раза) отличались в одном образце: метод Бредфорда показывал низкие концентрации протеина по сравнению с методами Лоури и Несслера [11]. Маркировка PNU сохраняется для отечественных и некоторых зарубежных аллергенов, согласно утвержденной документации и фармакопее.

Выполненные в последние десятилетия сравнительные исследования специфической активности ЛП аллергенов и их массы (PNU) наглядно демонстрируют, что в целом ряде случаев они не совпадают. То есть при низкой специфической активности отмечаются высокие значения PNU, и наоборот. Феномен объясняется тем, что не все содержащиеся в ЛП белки являются аллергенами и, более того, не все аллергены представлены белками. Следовательно, стандартизация ЛП аллергенов по PNU не отражает степени выраженности аллергенной активности.

В США используется в актуальных рекомендациях объемный метод сравнения дозы и определение общего белка PNU, когда активность препарата просто определяется его разведением от маточного раствора [12]. Причем работа Dua B. (2021), сравнивая два этих метода, отдает предпочтение PNU, который применяется и в России. Рекомендации Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI) поддерживают использование концентрации аллергенов для ПКИТ от 1:100 до 1:200 массы на объем или от 3000 до 5000 единиц PNU, оба в объеме 0,5 мл в качестве поддерживающих доз [13]. Отечественные аллергены, согласно актуальным инструкциям, возможно использовать в концентрации 1000 PNU/мл 1–2 раза в неделю, основываясь на индивидуальной переносимости препарата пациентом. Подобная разница в рекомендациях объяснима не только различными методами определения массы белка (PNU), но и неодинаковой специфической активностью препаратов.

В конце 80-х годов группой европейских исследователей было проведено изучение 43 аллерген-

ных экстрактов и сделано заключение о том, что аллергены с одинаковой концентрацией PNU обнаруживают разный размер уртикарии при кожном тестировании, что говорит о различной специфической аллергенной биологической активности экстрактов. Причем разницу показывали ЛП как различных производителей, так и серии одного препарата [14].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ

При производстве аллергенов оказалось невозможным провести стандартизацию просто по массе по причинам зависимости активности экстракта от первоначального качества и однородности натурального сырья. Особенности технологии производства могут приводить к изменениям конформации молекул и потери аллергенности эпитопов антигенов. При определении только массовых параметров белка неизбежно часть массы будет представлена инертными неаллергенными протеинами, что приведет к вариабельной биологической активности.

Для приведения препаратов к единому эталону стали использовать биологическую стандартизацию и ввели понятие специфической аллергенной активности — способности вызывать реакцию *in vivo* у сенсibilизированных лиц. По способности вызывать аллергическую реакцию можно сделать вывод о достаточной активности и представленности аллергенных компонентов в ЛП. В США применяют внутрикожные пробы с разведенным аллергеном, в Европе и России с учетом безопасности было выбрано кожное прик-тестирование, проводимое по стандартной процедуре [15]. Результаты кожного тестирования оценивают, после чего значения размеров кожных реакций переводят в единицы аллергенной активности [16].

Европейский, равно как и отечественный регулятор, не установил строгих критериев включения в «эталонную» группу пациентов: размер выборки, степень сенсibilизации, заболевание и пр. [17]. Более того, все вендоры используют отличающийся способ описания размеров волдыря, положительный контроль (гистамин, кодеин, аллерген) и способ тестирования. Общим является принцип: после проведения сравнительной оценки результатов кожных проб *in vivo* происходит их перевод в единицы специфической (аллергенной) активности, особенной для каждого производителя, что делает невозможным сравнение доз и схем введения препаратов [18]. В ходе этих стандартных процедур формируются внутренние, не сравнимые единицы

специфической активности аллергенов. Разные методы оценки вызывают разумные опасения в отношении безопасности и эффективности препаратов при необходимости эквивалентной замены одного аллергена на аналог другого производителя. Однако использование биологически стандартизованного препарата внутри одной продуктовой линейки вполне приемлемо.

При сравнении препаратов различных западных производителей наблюдали значительные колебания в специфической аллергенной активности и массе мажорных белков аллергенов. Для коммерческих экстрактов аллергена тимopheевки нескольких производителей обнаружено, что в диагностических аллергенах ($n = 5$) белок колебался от 15 до 427 мкг/мл, концентрация Phl p 5 от 0,15 до 18,3 мкг/мл. В лечебных препаратах для сублингвального использования ($n = 10$) общая концентрация белка находилась в диапазоне от 5 до 153 мкг, а содержание Phl p 5 варьировалось от 0,2 до 21,6 мкг [19]. Различное содержание мажорных белков оказывает влияние на схемы использования препаратов и на конечную эффективность ЛП.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ АЛЛЕРГЕНОВ

В настоящее время разработана система биологической стандартизации лечебных аллергенов и аллергоидов, позволившая добиваться высокой стабильности состава и воспроизводимости между сериями.

Отечественные аллергены ранее отставали от западных образцов, используя стандартизацию в PNU. Ситуация изменилась в 2020-х, когда была проведена стандартизация аллергенов *in vivo* и разработана методология стандартизации ЛП аллергенов методом конкурентного иммуноферментного анализа (КИФА) по степени ингибирования иммунологической реакции в сравнении со стандартным образцом. Мы можем заключить, что для большинства пыльцевых аллергенов выполнен переход от стандартизации экстрактов в PNU к биологически стандартизованным лекарственным препаратам.

Биологическая стандартизация в России в зависимости от вида аллергена проходила на популяциях с высокой региональной сенсibilизацией, использовались клинические базы в Ставрополе, Санкт-Петербурге и Саратове. Определение специфической (аллергенной) активности первой серии СОП (внутреннего референса произведе-

ля) проводили в соответствии с рекомендованной методикой ОФС.1.7.2.0040.185. Использовали метод постановки кожных проб (прик-тест) у 15–20 лиц в возрасте от 18 до 60 лет, сенсibilизированных к исследуемому аллергену, в период ремиссии заболевания (аллергический ринит, atopический конъюнктивит и бронхиальная астма). Учитывался размер пробы с гиперемией у пациентов или без таковой (у представителей контрольной группы).

В России производятся лечебные и диагностические аллергены для накожного скарификационного нанесения, внутрикожного и подкожного введения. Именно они послужили в качестве первых серий стандартных образцов предприятия (СОП). К сожалению, не существует эталонных биологически стандартизованных международных референсов аллергенов, с которыми можно было провести сравнение. Проект ВОЗ, направленный на стандартизацию образцов, находится в стагнации. Ограниченный список пыльцевых (береза (*Birch pollen*, *Betula verrucosa*), тимopheевка (*Timothy-grass pollen*, *Phleum pratense*), амброзия (*Short Ragweed pollen*, *Ambrosia artemisiifolia*), эпидермальных (шерсть собаки (*Dog Hair Dander*, *Canis familiaris*) и бытовых (клещи *Der. Pteromyssinus* (House Dust Mite)) аллергенов хранится в Великобритании в Национальном институте биологических стандартов и контроля (NIBSC). Международный эталон ВОЗ определенного аллергена (Международный стандартный образец — МСО) представляет собой водный раствор, содержащий 1 мг аллергена в 1 мл растворителя (например, 1 мг пыльцы березы или тимopheевки одного вида, собранные в Великобритании в 1986 г.). Аллергенность эталона ВОЗ установлена 100 000 IU (International Units — международных единиц), но она не исследована биологически и по методу приготовления представляет собой объемный тип стандартизации аллергена.

МСО экстракта пыльцы тимopheевки луговой, по информации NIBSC, был аттестован различными методами (RAST, количественный иммуноэлектрофорез, изоэлектрическое фокусирование, высвобождение гистамина и др.). Информация об аттестации МСО методом кожных проб отсутствует. В прилагаемой информации, сопровождающей МСО, отсутствуют аттестованные значения содержания общего белка, белкового профиля (определены только мажорные аллергены Phl p 1 и Phl p 2) и содержания аллергенных компонентов, активности, определенной методом кожных проб.

Независимые исследователи проводили биологическое тестирование нескольких видов МСО и выявили, что они способны вызвать специфическую кожную реакцию. Количество сухого вещества аллергена в МСО, необходимого для проявления одинаковой кожной реакции, было неодинаковым: масса аллергена МСО березы, ольхи, лещины, тимopheевки, ржи, полыни, *D. farinae* отличалась в 3 раза. Для аллергена *Cladosporium herbarum*, чтобы вызвать одинаковую биологическую реакцию требовалась масса аллергена в 30 раз большая, чем для клещей *Dermatophagoides* [20]. Прослеживаемость метрологической характеристики аллергенной активности СОП аллергена тимopheевки луговой «Микроген» к метрологической характеристике МСО отсутствует в связи с тем, что определение аллергенной активности кандидата в СОП и Международного стандартного образца (МСО) проводилось разными способами. Более того, в исследовании Martínez A. (1992) в референсах МСО тимopheевки при исследовании методом иммунноблота прослеживались не все белки, а в МСО *Dermatophagoides pteronyssinus* почти не обнаруживался хромогенным методом Der p 2 [21]. Содержание основных аллергенных белков в международных экстрактах, исходя из приведенной информации, не может быть эталоном для сравнения.

Таким образом, аттестация СОП аллергенной активности, например аллергена пыльцы тимopheевки, относительно Международного стандартного образца (МСО) WHO International Standard Timothy Pollen Extract (NIBSC code: 82/520) невозможна в силу указанных выше причин, основной из которых является отсутствие у МСО аттестации аллергенной (специфической) активности, как методами *in vivo*, так и *in vitro*. Международные стандартные образцы могут быть использованы в качестве образцов сравнения при определении подлинности образцов лекарственных препаратов из пыльцы тимopheевки, но не их аллергенной (специфической) активности.

По результатам проведения кожного тестирования (prick-тест) на выборке пациентов для препаратов пыльцевых аллергенов производства «Микроген» аллергенную (специфическую) активность выражали в ЕАА/мл, где в качестве активности 100 000 ЕАА/мл принимали значение разведения, которое вызывало развитие кожной реакции у высоко сенсибилизированных лиц (основная группа) в виде уртикария размером 8 мм. Для расчета единиц аллергенной активности (ЕАА/мл) были учте-

ны результаты кожного тестирования у основной группы лиц ($n = 10$), выраженность кожной реакции которых соответствовала размеру папулы — не менее 8 мм. Дальнейший расчет соотношения активности и усредненных диаметров реакции проводился с помощью математического алгоритма для вычисления результатов.

Первые серии СОП аллергенной активности аллергенов не стандартизовались относительно каких-либо других стандартов (в частности, МСО). Показатели аллергенной (специфической) активности первых серий СОП были определены впервые непосредственно по результатам кожных проб (биологический метод стандартизации). Например, после тестирования первой серии экстракта из пыльцы тимopheевки луговой была определена аллергенная активность 138 700 ЕАА/мл. В ходе подобной стандартизации получен локальный эталон — первичный стандартный образец предприятия (СОП) аллергенной активности аллергена из пыльцы тимopheевки луговой.

Документация производителя приведена в соответствии с XIV изданием Государственной фармакопеи Российской Федерации и выполнена стандартизация внутренних СОП аллергенной активности для группы пыльцевых аллергенов. Установлены следующие специфические аллергенные активности: ржи посевной (177 300 ЕАА/мл), полыни горькой (204 000 ЕАА/мл), березы висячей (112 800 ЕАА/мл), ежи сборной (235 700 ЕАА/мл), орешника (149 600 ЕАА/мл), дуба черешчатого (148 300 ЕАА/мл), ольхи клейкой (112 000 ЕАА/мл), амброзии полыннолистной (170 000 ЕАА/мл), овсяницы луговой (131 400 ЕАА/мл), костра прямого (100 000 ЕАА/мл), мятлика лугового (101 300 ЕАА/мл), подсолнечника однолетнего (101 800 ЕАА/мл), одуванчика лекарственного (118 800 ЕАА/мл) [26]

Разница активности между аллергенами изначально рассчитывалась из разницы в размере реакции, полученной при кожном прик-тестировании. В связи с высоким коэффициентом пересчета отклонение диаметра кожной пробы от референсных 8 мм на 1–2 мм в результате пересчета ЕАА/мл будет отличаться уже на заметные значения. Значения специфической аллергенной активности (ЕАА), определенные для СОП, нужны для последующей стандартизации маточных экстрактов и ЛП аллергенов.

Можно отметить, что стандартные образцы действительно имеют разную биологическую активность (ЕАА/мл), установленную в ходе регистрации различных СОП, т. к. активность препарата связана с количественным составом основных аллергенов и их соотношением в извлекаемом комплексе. По этой же причине различаются и установленные нормативные значения аллергенной активности для выпускаемых аллергенов: рожь посевная — 200 000 ЕАА/мл, полынь горькая — 250 000 ЕАА/мл, береза висячая — 150 000 ЕАА/мл, ежа сборная — 250 000 ЕАА/мл, орешник — 150 000 ЕАА/мл, дуб черешчатый — 150 000 ЕАА/мл, ольха клейкая — 120 000 ЕАА/мл, амброзия полынно-листная — 170 000 ЕАА/мл, овсяница луговая — 150 000 ЕАА/мл, костер прямой — 100 000 ЕАА/мл, мятлик луговой — 110 000 ЕАА/мл, подсолнечник однолетний — 110 000 ЕАА/мл, одуванчик лекарственный — 130 000 ЕАА/мл, циклахена дурнишниковидная — 70 000 ЕАА/мл, и другие.

Следующие серии СОП оценивали методом КИФА *in vitro*, используя специфические сыворотки с IgE-антителами, относительно установленного нормативного уровня ЕАА/мл.

В настоящее время в РФ стандартизация лечебно-диагностических аллергенов ведется по обоим показателям (PNU и ЕАА), т. к. исключение PNU потребует изменения нормативной документации и инструкций к препаратам аллергенам. При оценке аллергенной активности аллергенов в данный момент рекомендуется ориентироваться на единицы ЕАА, а не на соотношение PNU/ЕАА, т. к. это разные, не связанные между собой величины.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПО СОСТАВУ

Актуальные ЛП аллергенов представляют собой натуральные экстракты, значительно отличающиеся по содержанию аллергенных компонентов. Часть молекул иммунологически инертна, другая может вызвать IgE-зависимый ответ у большинства пациентов в первые годы аллергического заболевания, сенсibilизация к некоторым протеиновым группам развивается через много лет после первичного заболевания. Аллергенные компоненты, к которым развивается чувствительность у более чем 50% пациентов, называются «мажорными» или главными. Они являются предикторами хорошего ответа на аллерген-специфическую иммунотерапию у статистического большинства пациентов, вызывают хороший иммунный ответ и толерантность после лечения.

Гиперчувствительность к некоторым белкам повсеместная, другие являются триггерами патологических реакций реже, причем их значимость может варьироваться в зависимости от региона — на Юге чаще, чем в холодных регионах, сенсibilизация представлена LTP-белками и профиллинами [22]. Для некоторых аллергенов их важность в развитии заболевания устанавливается. Так, неожиданно высокая частота встречаемости сенсibilизации к аллергену Bet v 6 у детей г. Москвы была уточнена в работах, опубликованных в нашем журнале в последний год, и составила почти 54,9% от обследованных [23]. Для достижения индуцированной толерантности особое значение придается соответствию ЛП аллергена и естественного, релевантного для заболевания.

Содержание мажорных аллергенных компонентов в готовом препарате может отличаться у разных производителей, в том числе в США и в странах ЕС, что влияет на исходы и эффективность терапии [24]. При производстве лекарственных препаратов аллергенов для поддержания стабильной специфической активности биопрепарата необходимо, во-первых, сохранить структуру эпитопа триггерной аллергенной молекулы, а во-вторых, обеспечить присутствие основных аллергенных компонентов, статистически часто ответственных за сенсibilизацию [25].

При производстве отечественных препаратов внедрены процессы контроля качества состава аллергена. В статье Саканян Е. И. [26] приведен пример стандартизации СОП аллергенной активности аллергена из пыльцы тимopheевки луговой. Белковый профиль определяли методом электрофореза в полиакриламидном геле с натрия додецилсульфатом в восстанавливающих условиях (ЭФ в ПААГ), подлинность аллергена была определена по наличию главных специфических компонентов методом вестерн-блот с использованием сывороток, содержащих IgE-антитела к аллергенам из пыльцы тимopheевки луговой. Сравнение белкового профиля препаратов аллергенов из пыльцы тимopheевки луговой «Микроген» с международным стандартом аллергена из пыльцы тимopheевки луговой (NIBSC code: 82/520) показало высокую степень сходства по специфическим аллергенным компонентам [26]. Выявлены полосы преципитации белков с ожидаемыми для главных и второстепенных аллергенных компонентов с молекулярной массой в областях 45–65, 27–35 и менее 20 кДа. Мажорный аллерген

тимофеевки Phl p 1 (beta-expansin) имеет молекулярную массу 27 кДа; Phl p 5 — 32 кДа, Phl p 2 — 10–12 кДа. Массовые характеристики указанных аллергенов укладываются в диапазоны, определенные для стандартного образца.

Стандартизация аллергенов для подкожной иммунотерапии — сложный и трудоемкий процесс, требующий контроля стерильности и остаточной токсичности препарата, поскольку при экстрагировании из сырья используется диэтиловый эфир или ацетон. Низкая загрязненность токсическими веществами обеспечивает высокую химическую безопасность. Современные методы определения остаточных органических растворителей (газожидкостная хроматография) реализованы в производстве отечественных ЛП аллергенов, что позволило добиться рекомендуемого остаточного количества растворителей (<0,5%). В лекарственных аллергенах для ПКИТ содержание диэтилового эфира 0,0053–0,0524%, ацетона — 0,0029–0,0994% [26, 27].

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение 120 лет методика лечения ЛП аллергенами используется специалистами во всем мире, но механизмы возникновения аллергии и обратного ее развития при использовании АСИТ не вполне изучены. В связи с этим не установлены референсные количества аллергенов, необходимые для лечебного воздействия. Стандартизация аллергенов по составу и биологической активности позволяет работать стабильными составами. Постоянство аллергенов для ПКИТ крайне необходимо, поскольку выраженность нежелательных явлений при таком методе лечения традиционно выше по сравнению с сублингвальным приемом [28].

Изучение толерантности показало, что для большинства пациентов существует условно «пороговая» доза, после которой толерантность формируется с одинаковой скоростью, но превышение «порога» ведет к нарастанию нежелательных явлений. Например, в исследовании Larsen T. при изучении применимости сублингвальных таблеток луговых трав лечебный эффект дозы 500 и 300 IR оказался сравним, но было показано, что повышение дозы препарата в 2 раза приводит к достоверному повышению нежелательных реакций: серьезные отеки гортани наблюдались только в группе пациентов, получавших дозу 500 IR, по сравнению с дозой 300 IR, где отмечали только локальные легкие реакции [29]. Напротив, уменьшение содержания

мажорной молекулы Phl p 1-5b до 5–7 мкг привело к клинически неэффективной терапии, а повышение суточной дозы до 15–25 мкг показало значимое улучшение течения заболевания [30].

Особенно это проблематично, когда в натуральном экстракте значимую сенсibilизацию обеспечивают два и более мажорных аллергена с гиперчувствительностью к каждому из них. По этой причине каждый производитель подбирает дозу лечебных аллергенов в процессе исследований II–III фазы на пациентах. К сожалению, это приводит к субъективизации терапии — доза, подобранная на одной популяции, экстраполируется на остальных, что особенно значимо для неделимых таблеток аллергенов. Препараты с гибким режимом дозирования в этом аспекте имеют преимущество в отношении гибкого дозирования. В Японии наблюдается высокая сенсibilизация к клещам домашней пыли, поэтому установленные дозы таблеток для педиатрической популяции в Европе (12 HDMSLIT) оказались плохо переносимы, и производитель уменьшал дозы вдвое [31]. Позднее были проведены исследования постепенного введения высоких доз АСИТ в Японии и постанализ — сравнение с мировыми данными, в ходе которого авторы делают выводы о сопоставимости безопасности терапии у детей при условии постепенного введения препарата, но пример показателен в отношении важности дозирования аллергена [32].

Стабильность содержания аллергена между сериями особенно важна для препаратов с подкожным путем введения, поскольку частота побочных реакций при этом методе выше, но и при сублингвальной иммунотерапии до 30% пациентов испытывают локальные нежелательные явления, которые в некоторых случаях могут приводить к отказу от терапии [33]. Врачебное сообщество и редакция журнала надеется, что современные методы стандартизации будут поддерживать высокое качество отечественных аллергенов. Следующим шагом должно быть переосмысление стандартизации: от локальной производственной к общей. Основные надежды в этом направлении на возвращение стандартизации по массе белка, но избирательно, по его активным фракциям — наиболее статистически частым релевантным «мажорным» аллергенам.

Около 20 лет назад стартовал проект CREATE, целью которого являлась унификация методов измерения мажорных аллергенов в референсных образцах. К 2008 году к окончанию проекта было стан-

дартизировано определение только 2 аллергенов Bet v 1 и Phl p 5, которые вошли в Европейскую фармакопею, но и этот тип стандартизации не применяется в Европе повсеместно [34]. Уверенность врача, что в используемом препарате есть определенное точное количество мажорного аллергена позволит более точно дозировать препарат и, вероятно, оценивать эффективность лечения. В настоящее время несмотря на то, что методы определения подлинности и аллергенной активности подтверждают качество препарата, проведение сравнительных метаанализов эффективности АИТ затруднено, т. к. количество одного и того же аллергенного компонента в препаратах различных производителей отличается.

Особенность подкожной иммунотерапии состоит в возможности гибкого дозирования. Подбор первичной дозы в подкожной иммунотерапии проводится методом аллергометрического титрования, что позволяет установить биологическую аллергическую активность препарата и начать терапию с необходимой дозы. При проведении АСИТ достигаемая поддержи-

вающая терапевтическая доза устанавливается индивидуально, что позволяет эффективно проводить терапию, используя визуальный контроль волдыря и клинические симптомы. Однако если ЛП будет плохо стандартизован, то переход на другую серию будет сопряжен с нежелательными реакциями при условии повышенного содержания аллергена или примесных минорных белков в новом препарате либо со снижением эффективности в противном случае. Одновременно стабильные препараты с гарантированным содержанием основных мажорных аллергенных компонентов дают возможность использования четких и понятных схем иммунотерапии и позволяют перейти к продленным схемам лечения, обеспечивающим большую эффективность [35].

Авторы надеются на продолжение работы по повышению качества отечественных ЛП аллергенов, расширение представленности перечня диагностических наборов и появление современных стандартизованных сублингвальных форм препаратов, доступных для использования в педиатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Павлова КС и др. Актуальные представления о механизмах аллерген-специфической иммунотерапии, потенциальных маркерах эффективности и путях совершенствования. Российский аллергологический журнал. 2017; 14 (4–50): 5–17. <https://doi.org/10.36691/RJA290>. [Pavlova KS et al. Actual conception of allergen-specific immunotherapy mechanisms, potential biomarkers of efficacy and ways of enhancement. Russian Journal of Allergology. 2017; 14 (4–50): 5–17. (In Russ.)]
2. Скороходкина ОВ, Архипова СА, Лунцов АВ, Зайнетдинова ГМ, Волкова ДА. Оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у детей и взрослых с аллергическим ринитом. Вестник оториноларингологии. 2020; 85 (6): 60–65. <https://doi.org/10.17116/otorino20208506160>. [Skorokhodkina OV, Arkhipova SA, Luntsov AV, Zaynetdinova GM, Volkova DA. Assessment of efficacy of allergen immunotherapy in children and adults with allergic rhinitis. Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii. 2020; 85 (6): 60–65. (In Russ.)]
3. Смолкин ЮС, Трусова ОВ, Алискандиева ЗА, Барычева ЛЮ и др. 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>. [Smolkin YS, Trusova OV, Aliskandieva ZA, Barycheva LY et al. 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. (In Russ.)] <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>.
4. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Москва: АДАИР, 2021; Подольск: ОАО «Подольская Фабрика Офсетной Печати», 2021. — 198 с. [Allergen-specificheskaya immunoterapiya u detej (na pravah rukovodstva). Soglasitel'nyj dokument Associacii detskih allergologov i immunologov Rossii. Moskva: ADAIR, 2021; Podol'sk: ОАО «Podol'skaya Fabrika Ofsetnoj Pechati», 2021. — 198 s.]
5. Назарова ЕВ, Примак АС. Использование раствора таблетки-лиофилизата смеси клещей домашней пыли с целью проведения кожных прикестов для подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли. Российский аллергологический журнал. 2023; 20 (1): 9–18. <https://doi.org/10.36691/RJA3911>. [Nazarova EV, Primak AS. Tablet-lyophilizate containing a mixture of house dust mites usage for skin prick testing to confirm house dust mites sensitization. Russian Journal of Allergy. 2023; 20 (1): 9–18. (In Russ.)] <https://doi.org/10.36691/RJA3911>.
6. Ramadour M, Guetat M, Guetat J, El Biaze M et al. Dog factor differences in Can f 1 allergen production. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2005; 60 (8): 1060–1064. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00824.x>.

7. Мачарадзе ДШ, Беридзе ВД. Аллергия к домашним животным: особенности диагностики и лечения. Лечащий врач. 2009; (11): 11180909. [Macharadze DSh, Beridze VD. Allergiya k domashnim zhivotnym: osobennosti diagnostiki i lecheniya. Lechashchij vrach. 2009; (11): 11180909. (In Russ.)]
8. Желтикова ТМ, Антропова АБ, Мокроносова МА. Многолетняя динамика акарокомплекса домашней пыли и структуры сенсibilизации к бытовым аллергенам у atopических больных. Иммунология. 2016; 37 (1): 25–28. [Zheltikova TM, Antropova AB, Mokronosova MA. Long-term dynamics of house dust acarocomplex and sensitization to indoor allergens in atopie patients. Immunologiya. 2016, 37: 25–28. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2016-37-1-25-28>.
9. Bertelsen RJ, Faeste CK, Granum B et al. Food allergens in mattress dust in Norwegian homes — a potentially important source of allergen exposure. Clin Exp Allergy. 2014; 44 (1): 142–149. <https://doi.org/10.1111/cea.12231>.
10. Мокроносова МА, Ахапкина ИГ, Басс ЕА, Желтикова ТМ. Мажорный аллерген кошки (Fel d 1) в пыли жилых помещений. Иммунология. 2017; 38 (4): 209–213. <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-209-213>. [Mokronosova MA, Akhapkina IG, Bass EA, Zheltikova TM. Major cat allergen (Fel d 1) in house dust. Immunologiya. 2017; 38 (4): 209–213. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-209-213>.
11. Бержец ВМ. Сравнительная характеристика методов определения концентрации белка в клещевых аллергенах. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2004; 4: 99–103. [Berzhec VM. Sravnitel'naya harakteristika metodov opredele-niya koncentracii belka v kleshchevyh allergenah. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2004; 4: 99–103. (In Russ.)]
12. Dua B, Park J, Kim H. Comparison of weight per volume and protein nitrogen units in non-standardized allergen extracts: implications for prescribing subcutaneous immunotherapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2021; 17 (1): 92. Published 2021 Sep 16. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00588-5>.
13. Cox L et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127 (1 Suppl): S1–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.034>.
14. Björkstén F, Haahtela T, Backman A, Suoniemi I. Assay of the biologic activity of allergen skin test preparations. J Allergy Clin Immunol. 1984; 73 (3): 324–331. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(84\)90404-4](https://doi.org/10.1016/0091-6749(84)90404-4).
15. Балаболкин ИИ, Мачарадзе ДШ. Кожные пробы: показания и противопоказания. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (3): 31–37. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.678>. [Balabolkin II, Macharadze DSh. Skin tests: indications and contraindications. Current Pediatrics. 2013; 12 (3): 31–37. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.678>.
16. Радунская СФ, Лавренчик ЕИ, Невская ЛВ, Мосягин ВД, Иванов ВБ. Проблемы оценки подлинности и специфической активности препаратов аллергенов. Биопрепараты. 2013; 2: 14–17. [Radunskaya SF, Lavrenchik EI, Nevskaya LV, Mosyagin VD et al. Problems associated with assessment of identity and specific activity of allergen preparations. Biopreparation (Biopharmaceuticals). 2013; 2: 14–17. (In Russ.)]
17. 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).
18. Невская ЛВ, Лавренчик ЕА, Вдовиченко МВ, Жданова МЮ. Сравнительная оценка белкового и антигенного профилей препаратов аллергенов. Российский аллергологический журнал. 2018; (15): 67–69 [Nevskaya LV, Lavrenchik EA, Vdovichenko MV, Zhdanova MYu. Sravnitel'naya ocenka belkovogo i antigennogo profilej preparatov allergenov. Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2018; (15): 67–69 (In Russ.)]
19. Sander I, Fleischer C, Meurer U, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Allergen content of grass pollen preparations for skin prick testing and sublingual immunotherapy. Allergy. 2009; 64 (10): 1486–1492. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02040.x>.
20. Dreborg S, Belin L, Eriksson NE et al. Results of biological standardization with standardized allergen preparations. Allergy. 1987; 42 (2): 109–116. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1987.tb02368.x>.
21. Martínez A, Martínez J, Llamazares A, Palacios R. Comparison of in-house reference extracts of Dermatophagoides pteronyssinus and Phleum pratense with the WHO International Standards. Allergol Immunopathol (Madr). 1992; 20 (3): 106–112.
22. Хабибулина ЛР, Власова НВ, Манжос МВ, Кавеленова ЛМ. Анализ роли аллергокомпонентов в комплексной диагностике поллиноза и прогнозировании эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. РМЖ. 2019; 3: 7–10. [Habibulina LR, Vlasova NV, Manzhos MV, Kavelenova LM. Analiz roli allergokomponentov v kompleksnoj diagnostike pollinoza i prognozirovaniy effektivnosti allergen-spezificheskoy immunoterapii. RMZh. 2019; 3: 7–10. (In Russ.)]
23. Сновская МА, Семикина ЕЛ, Макарова СГ, Ерешко ОА и др. Анализ профилей антител IgE к пищевым и пыцевым растительным аллергенам у детей с аллергией на березу и оральным аллергическим синдромом. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2023; (2): 57–59. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-57-59>. [Snovskaya MA, Semikina EL, Makarova

- SG, Ereshko OA, Yasakov DS, Galimova AA. Analysis of IgE antibody profiles to food and pollen plant allergens in children with birch allergy and oral allergic syndrome. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; (2): 57–59. (In Russ.)] <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-57-59>.
24. Невская ЛВ, Лавренчик ЕИ, Жданова МЮ, Фадейкина ОВ, Капитанова ВК. Международный опыт стандартизации препаратов аллергенов. БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17 (4): 222–229. [Nevskaya LV, Lavrenchik EI, Zhdanova MYu, Fadeykina OV, Kapitanova VK. International practice of allergen products standardization. BIO preparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2017; 17 (4): 222–229. (In Russ.)]
25. Игнатов АА, Раменская ГВ, Смирнов ВВ. Современные тенденции в стандартизации препаратов аллергенов. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2015; 1: 16–20. [Ignatov AA, Ramenskaya GV, Smirnov VV. Current trends in the standardization of preparations of allergens. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2015; 1: 16–20. (In Russ.)]
26. Саканян ЕИ, Ясная МА, Вуль ВФ, Бубенчиков РА и др. Лекарственные препараты пыльцевых аллергенов: современные аспекты стандартизации. БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2023; 23 (3–1): 367–378. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-367-378>. [Sakanyan EI, Yasnaya MA, Vul VF, Bubenchikov RA et al. Pollen allergen products: current standardisation issues. Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2023; 23 (3–1): 367–378. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-367-378>.
27. ОФС.1.1.0008.15 Остаточные органические растворители. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.: 2018. Веб-ресурс: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-1/ostatochnye-organicheskie-rastvoriteli/> (время доступа 20.05.2024).
28. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Airways Group, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Published online August 4, 2010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001186.pub2>.
29. Larsen TH, Poulsen LK, Melac M et al. Safety and tolerability of grass pollen tablets in sublingual immunotherapy — a phase-1 study. *Allergy*. 2006; 61: 1173–1176. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01203.x>.
30. Demoly P, Calderon MA. Dosing and efficacy in specific immunotherapy. *Allergy*. 2011; 66 (Suppl 95): 38–40. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02631.x>.
31. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy*. 2018; 73 (12): 2352–2363. <https://doi.org/10.1111/all.13544>.
32. Horn A, Bernstein DI, Okubo K et al. House dust mite sublingual immunotherapy tablet safety in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Worldwide clinical trial results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023; 130 (6): 797–804.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.03.006>.
33. Курбачева ОМ, Павлова КС. Высокодозная сублингвальная иммунотерапия: целесообразность и безопасность. Российский аллергологический журнал. 2014; 11 (3): 61–65. [Kurbacheva OM, Pavlova KS. High-dose sublingual allergen immunotherapy: advisability and safety. Russian Journal of Allergy. 2014; 11 (3): 63–67. (In Russ.)] <https://doi.org/10.36691/RJA529>.
34. 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>.
35. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane ENT Group, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews. Published online December 8, 2010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002893.pub2>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Масальский С. С. — написание текста, литературный обзор.

Саканян Е. И. — редакция статьи, осуществление научного и методического руководства рабочей группы по стандартизации аллергенов.

Ясная М. А. — редакция статьи, член рабочей группы по стандартизации аллергенов.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Sergey S. Masalskiy — writing a text, literary review.

Elena I. Sakanyan — editorial board of the article, implementation of scientific and methodological guidance of the working group on standardization of allergens.

Maria A. Yasnaya — the editorial board of the article, a member of the working working group on the standardization of allergens.

Применение омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии для лечения респираторных аллергических заболеваний у детей и взрослых

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-38-49>

УДК 616.21-021.3-053.2/.8+615.218+615.24:615.3И75

Статья поступила 10.05.2024

Статья принята в печать 12.06.2024

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Прилуцкий А. С., Прилуцкая О. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16, Россия

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

Прилуцкая Ольга Александровна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 4 ФГБОУ ВО ДонГМУ имени М. Горького Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-2175-7841, e-mail: set1999@mail.ru.

Аннотация

Аллерген-специфическая иммунотерапия является методом лечения и профилактики респираторных аллергических заболеваний. Проведение ее изменяет, улучшает течение аллергических болезней. Одним из перспективных и новых подходов является комбинация аллерген-специфической иммунотерапии с одним из биологических препаратов — омализумабом. В настоящее время таких исследований в мире проведено немного. Из международных баз данных (eLibrary.ru, PubMed, Elsevier, Embase, Cochrane, Web of Science) выбраны 14 работ. Проанализированы и обобщены их результаты. Дана характеристика данных исследований, дизайн их. Описаны полученные результаты безопасности и эффективности сочетанного применения аллерген-специфического лечения и анти-IgE-терапии. Показано, что в большинстве случаев (12 из 14) терапия омализумабом предшествует аллерген-специфической иммунотерапии. Однако длительность комбинированного лечения и схемы применения препаратов, особенности наблюдения за пациентами значительно варьируются. Во всех исследованиях установлены разнообразные положительные эффекты комбинированного применения омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии (улучшение течения болезней, увеличение возможности проведения лечения аллергенами, хорошая переносимость препаратов и др.). Данные исследования очень перспективны. Требуется продолжение их. Необходимо уточнение наиболее рациональных схем применения комбинированного использования анти-IgE- и аллерген-специфической иммунотерапии.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, дети, взрослые, омализумаб, биологические препараты, анти-IgE-терапия, ринит, астма, аллергены, лечение.

Для цитирования: Прилуцкий АС, Прилуцкая ОА. Применение омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии для лечения респираторных аллергических заболеваний у детей и взрослых. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 38–49. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-38-49>

Use of omalizumab and allergen-specific immunotherapy for the treatment of respiratory allergic diseases in children and adults

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-38-49>

the article received 10.05.2024

The article is accepted for publication 12.06.2024

Conflict of Interest:

The authors declare that they have no competing interests.

This study was not supported by any external sources of funding.

Aleksandr S. Prilutskiy, Olga A. Prilutskaia

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Donetsk State Medical University named after M. Gorky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 83003, Donetsk, Ilyich ave., 16, Russia

Для корреспонденции:

Прилуцкий Александр Сергеевич, д. м. н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО ДонГМУ имени М. Горького Минздрава России.

Адрес: 283003, Донецк, пр. Ильича 16, Россия.

E-mail: aspr@mail.ru.

For correspondence:

Prilutskiy Aleksandr Sergeevich, Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology FSBEI HE DonSMU of MOH of Russia.

Address: 16 Ilyicha ave., Donetsk, 283003, Russia.

E-mail: aspr@mail.ru.

Prilutskiy Aleksandr Sergeevich — Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, ORCID ID: 0000-0003-1409-504X, e-mail: aspr@mail.ru.

Prilutskaia Olga Aleksandrovna — Cand. Of Medical Sci., Associate Professor of the Department of Therapy No 4, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia, ORCID ID: 0000-0002-2175-7841, e-mail: set1999@mail.ru.

Annotation

Allergen-specific immunotherapy is a method of treatment and prevention of respiratory allergic diseases. Carrying it out changes and improves the course of allergic diseases. One of the promising and new approaches is the combination of allergen-specific immunotherapy with one of the biological drugs, omalizumab. Currently, few such studies have been carried out in the world. 14 works were selected from international databases (eLibrary.ru, PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science). Their results were analyzed and summarized. The characteristics of these studies and their design are given. The results of the safety and effectiveness of the combined use of allergen-specific treatment and anti-IgE therapy are described. It was shown that in most cases (13 out of 14), omalizumab therapy precedes allergen-specific immunotherapy. However, the duration of combination treatment, drug regimens, and patient monitoring vary significantly. All studies have established a variety of positive effects of the combined use of omalizumab and allergen-specific immunotherapy (improvement of the course of diseases, increased possibility of treatment with allergens, good tolerability of drugs, etc.). These studies are very promising. Their continuation is required. It is necessary to clarify the most rational schemes for the combined use of anti-IgE and allergen-specific immunotherapy.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, children, adults, omalizumab, biological drugs, anti-IgE therapy, rhinitis, asthma, allergens, treatment.

For citation: Prilutskiy AS, Prilutskaia OA. The use of omalizumab and allergen-specific immunotherapy for the treatment of respiratory allergic diseases in children and adults. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 2: 38–49. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-38-49>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время количество и тяжесть течения аллергических заболеваний и в том числе респираторных аллергических болезней (аллергического ринита, бронхиальной астмы) неуклонно возрастает. Это показано во многих работах, в различных регионах мира [1–5]. В данных условиях особенно актуальными становятся методы лечения и профилактики, способные улучшить течение аллергического заболевания, обеспечить предупреждение его, прекращение прогрессирования аллергического процесса, развитие его осложнений. Первостепенной по значимости становится разработка и обоснование новых подходов для эффективного лечения различных аллергических болезней, их профилактики от методов исключения или ограничения контакта с причинно-значимыми аллергенами до медикаментозных и интервенционных методов, в том числе аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и новых биологических препаратов [6–10]. В связи с многочисленностью работ, а также недостаточной информированностью медицинских работников о возможности и результатах комбинированного применения одного из них — омализумаба (О) совместно с АСИТ (О + АСИТ) — приводим анализ имеющихся в мировой литературе результатов данных исследований при респираторной аллергии.

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Аллерген-специфическая иммунотерапия является специфическим патогенетическим методом лечения аллергических заболеваний. Многочисленными исследованиями подтверждена ее эффективность [8, 11, 12, 13]. АСИТ считается единственным средством способным модифицировать течение аллергического процесса [13]. Однако ее эффективность отличается у различных больных и при различных аллергических заболеваниях. В ряде случаев проведение ее невозможно из-за трудностей получения стабильной ремиссии болезни, достижения целевой дозы терапии. Противопоказаниями к проведению АСИТ является, например, тяжелое и неконтролируемое течение бронхиальной астмы, сопутствующее лечение β -блокаторами и др. [11, 14, 15]. Кроме того, при проведении аллерген-специфической иммунотерапии регистрируются местные и общие реакции, которые в ряде случаев не дают возможности проведения ее и служат одной из причин отказа от данного метода лечения [15]. Чаще всего тяжелые аллергические реакции, в процессе аллерген-специфической иммунотерапии, регистрируются во время наращивания дозы ее. Больше количество их наблюдается при проведении ускоренных или ультраускоренных курсов АСИТ [16]. Имеются и другие факторы, увеличивающие частоту аллер-

гических реакций при аллерген-специфической иммунотерапии.

В последнее время одним из перспективных методов проведения АСИТ стало проведение ее в сочетании с новыми иммунобиологическими препаратами, блокирующими развитие 2-го типа иммунного ответа. Одним из препаратов этого ряда является омализумаб.

ОМАЛИЗУМАБ

Омализумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело класса IgG1, которое связывает свободный IgE, ингибируя его связывание с рецепторами IgE, имеющими высокую и низкую аффинность (соответственно FcεRI и FcεRII). Это первый биологический препарат, имеющий антиаллергическое действие, одобренный в 2003 году в США. Он имеет плеiotропный эффект и образует тримеры и гексамеры при связывании со свободным IgE в доменах Cε3 с более высокой аффинностью связывания, чем связи между иммуноглобулином E и его рецептором [17, 18]. Все вышеизложенное предотвращает связывание FcεRI с IgE на тучных клетках и базофилах, блокируя их активацию и дегрануляцию. Кроме того, при применении омализумаба наблюдаются и другие эффекты, включая снижение экспрессии высокоаффинных рецепторов IgE, диссоциацию уже связанных иммуноглобулинов E и др. [19, 20, 21]. Это обуславливает эффективность омализумаба при лечении многих аллергических заболеваний, в том числе аллергического ринита, бронхиальной астмы различной степени тяжести (вплоть до тяжелой), дает эффект при лечении пациентов страдающих сочетанием вышеуказанных болезней [22, 23, 24]. Кроме того, показана безопасность применения его у лиц, страдающих данными заболеваниями, в том числе и в детском возрасте [25]. Успешные результаты анти-IgE-терапии, а также трудности проведения иммунизации специфическими аллергенами послужили стимулом к исследованию комбинированных методов лечения с использованием комбинации вышеуказанных лекарственных средств.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДЫ ПОИСКА И АНАЛИЗА

Для того чтобы найти опубликованные научные работы, в которых исследовались результаты комбинированного применения аллерген-специ-

ческой иммунотерапии и омализумаба у больных аллергическим ринитом и аллергической астмой, проведен тщательный поиск в международных научных базах данных: eLibrary.ru, PubMed, Elsevier, Embase, Cochrane, Web of Science. В вышеуказанных базах мы искали научные статьи, используя такие ключевые слова и их сочетания, как «аллергический ринит», «астма», «респираторная аллергия», «аллерген-специфическая иммунотерапия», «дети», «подростки», «взрослые», «омализумаб» и др. на русском и английском языках. На основании критериев отбора и аннотаций статей было выбрано 195 исследований. Из них, при последующем анализе, в конечном счете было отобрано 14 научных работ, в которых анализировались проведенные исследования (как двойные слепые плацебо контролируемые, так и обсервационные и др.) комбинированного применения аллерген-специфической иммунотерапии и омализумаба. Окончательный список литературы был дополнен научными исследованиями, необходимыми для характеристики актуальности, механизмов действия омализумаба и АСИТ и др.

АНАЛИЗ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В 14 приведенных исследованиях (табл. 1) оценивалась эффективность и безопасность комбинированного применения омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии при использовании различных ингаляционных аллергенов у пациентов с респираторной аллергией (аллергический ринит, риноконъюнктивит и/или астма). Семь работ по результатам двойных слепых плацебо контролируемых исследований были опубликованы авторами из Германии (5) и США (2). Результаты трех из них были ретроспективными (Германия). Следует отметить, что несколько использованных в обзоре исследований, проведенных в Германии, основаны на изучении тех же контингентов, что и в первой опубликованной работе. Это работы Kuechr J. et al. (2002), Rolinck-Werninghaus C. et al (2004) и Kamin W. et al. (2010) и исследования Kopp M. V. et al. (2009, 2013). В связи с ценностью данных исследований (рандомизированные двойные слепые плацебо контролируемые с большим контингентом обследуемых лиц), освещением в них различных эффектов, проведенного комбинированного лечения, в том числе в различные периоды его (часть

Таблица 1. Характеристика проведенных исследований комбинированного применения омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии у детей и взрослых, страдающих респираторной аллергией

Table 1. Characteristics of the studies conducted on the combined use of omalizumab and allergen-specific immunotherapy in children and adults suffering from respiratory allergies

№	Авторы (№ источника)	Год	Страна	Дизайн исследования	Характеристика обследованных			
					N	Возраст (лет)	Заболевания	Аллергены
26	Kuechr J. et al.	2002	Германия	Рандомизиро- ванное ДСПК	221	6–17	Сезонный аллергиче- ский ринит	Пыльца березы, 6 трав
27	Rolinck- Werninghaus C. et al.	2004	Германия	Рандомизиро- ванное ДСПК ретроспективное	221	6–17	Сезонный аллергиче- ский ринит	Пыльца березы, 6 трав
28	Kamin W. et al.	2010	Германия	Рандомизиро- ванное ДСПК ретроспективное	221	6–17	Сезонный аллергиче- ский ринит	Пыльца березы, 6 трав
29	Casale T. B. et al.	2006	США	Рандомизиро- ванное ДСПК	159	18–50	Сезонный аллергиче- ский ринит	Пыльца амбро- зии
30	Kopp M. V. et al.	2009	Германия	Рандомизиро- ванное ДСПК	140	11–46	Сезонный аллергиче- ский ринит, сезонная бронхиальная астма*	Тимофеевка, райграс, ежа, мятлик, овсяни- ца, рожь
31	Kopp M. V. et al.	2013	Германия	Рандомизиро- ванное ДСПК ретроспективное	140	11–46	Сезонный аллергиче- ский ринит, сезонная бронхиальная астма*	Тимофеевка, райграс, ежа, мятлик, овсяни- ца, рожь
32	Massanari M. et al.	2010	США	Рандомизиро- ванное ДСПК	248	18–55	Бронхиальная астма средней тяжести *	Кошки, собаки, клещи домашней пыли
33	Stelmach I. et al.	2015	Польша	Обсервационное	17	7–18	Бронхиальная астма, тяжелая, круглого- дичная	Клещи домаш- ней пыли (n = 15) и плесневые грибы (n = 2)
34	Lambert N. et al.	2015	Франция	Обсервационное	6	11–21	Бронхиальная астма, тяжелая, круглого- дичная	Клещи домашней пыли
35	Наконечная А. Д., Галимова А. А.	2021	Россия	Описание от- дельного случая	1	9	Сезонный аллергиче- ский ринит, конъюн- ктивит, тяжелый	Пыльца березы, злаков (timoфе- евка и др.)
36	Valdesoiro- Navarrete L. et al.	2022	Испания	Ретроспективное обсервационное	29	4–17	Бронхиальная астма, тяжелая, аллергиче- ский ринит сопутству- ющий (66%)	Клещи домаш- ней пыли (51%), гриб <i>Alternaria</i> <i>alternate</i> (37,9%) или пыльца (10,3%)
37	Bozek A. et al.	2022	Польша	Обсервационное	9	26–39	Круглогодичный тяжелый локальный аллергический ринит	Клещи домашней пыли
38	Bozek A. et al.	2023	Польша	Рандомизиро- ванное, плаце- бо-контролиру- емое	52	14–38	Бронхиальная астма, круглогодичная, лег- кая и средней степени тяжести, сочетающая- ся с аллергическим ринитом (в 64%)*	Клещи домашней пыли
39	Bozek A. et al.	2024	Польша, Италия	Рандомизиро- ванное, плаце- бо-контролиру- емое	82	15–34	Бронхиальная астма, круглогодичная, лег- кая и средней степени тяжести, сочетающая- ся с аллергическим ринитом (в 67%)*	Клещи домашней пыли

Примечание: ДСПК — двойное слепое плацебо-контролируемое; * — неадекватно контролируемое фармакотерапией заболевание; N — количество обследованных.

из них ретроспективны), и получением в них оригинальных результатов и выводов мы анализируем их отдельно, вместе с тем с учетом общности исследованных контингентов и динамического наблюдения [соответственно работы 26, 27, 28 и 30, 31]. Два рандомизированных плацебо контролируемых исследования были осуществлены в последние годы в Польше [38, 39]. Кроме того, по анализируемой теме нами найдены еще четыре обсервационных исследования [33, 34, 36, 37]. Они были выполнены в Польше (2), Франции (1) и Испании (1). Одно из этих исследований проведено ретроспективно [36]. Кроме того, еще одна найденная при поиске работа (Россия) описывает случай комбинированного применения омализумаба и АСИТ у ребенка 9 лет [35].

В использованных работах (табл. 1) анализировались результаты проведенных исследований, полученные в группах, состоящих: из детей, подростков и взрослых (3 источника); детей и подростков (5 работ). Еще 2 работы по комбинированному применению АСИТ и омализумаба были выполнены среди подростков и взрослых лиц. И только 3 работы по исследованию безопасности и эффективности комбинированного лечения с использованием аллерген-специфической иммунотерапии и омализумаба были проведены у взрослых лиц. В одной работе в России описан отдельный случай применения АСИТ на фоне введения омализумаба у ребенка 9 лет [35], страдающего тяжелым сезонным риноконъюнктивитом, вызванным пыльцевой аллергией. Результаты лечения оценивались среди лиц, страдающих аллергическим ринитом (как сезонным, так и круглогодичным), бронхиальной астмой, и среди групп пациентов, имеющих в ряде случаев сочетание данных заболеваний. Одно исследование было проведено в процессе лечения тяжелого локального ринита [37]. В 6 работах эффект и безопасность терапии оценивались у больных с круглогодичной бронхиальной астмой, которые в основном имели аллергию к бытовым аллергенам. В 3 из этих исследований эффект и безопасность комбинированного лечения описаны у лиц, в большинстве своем страдающих сочетанием круглогодичной бронхиальной астмы и аллергического ринита. Результаты комбинированного лечения анализировались при применении омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии с бытовыми аллергенами (7 работ) аллергенами пыльцы трав, березы (7 работ). Одно

обсервационное наблюдение из вышеуказанных 7 работ было осуществлено у пациентов, страдающих плохо контролируемой бронхиальной астмой средней степени тяжести, вызванной аллергенами домашних животных и клещами домашней пыли [32].

Следует отметить, что в подавляющем большинстве исследований аллерген-специфическая иммунотерапия проводилась с применением подкожного метода введения причинно-значимых бытовых, пыльцевых аллергенов. Только в работах по лечению больных локальным аллергическим ринитом и при описании отдельного случая тяжелого сезонного аллергического риноконъюнктивита при изучении эффективности и безопасности комбинированного применения АСИТ и омализумаба использовался сублингвальный метод (слАСИТ) введения аллергенов [35, 37]. Подкожное введение аллергенов осуществлялось по обычным и ускоренным схемам аллерген-специфической иммунотерапии. Ускоренные методы АСИТ с введением основной дозы аллергена в 1-й день [29, 30, 31] и кластерно [32, 34, 36] были использованы почти в половине опубликованных материалов (6 работ). Ускоренная АСИТ применялась у взрослых с сезонным аллергическим ринитом [29], а также среди лиц в возрасте от 11 до 46 лет, имеющих сезонные симптомы аллергического ринита и легкие, но плохо контролируемые в предыдущие 2 сезона ингаляционными глюкокортикостероидами проявления бронхиальной астмы [30, 31]. Кроме того, в данных исследованиях в АСИТ [30, 31] использовался осветленный, модифицированный глютаровым альдегидом алергоид (Депигоид). Почти во всех опубликованных наблюдениях омализумаб назначался до начала проведения АСИТ, кроме первого проведенного исследования комбинированного применения подкожной аллерген-специфической иммунотерапии по обычной схеме, в которой до сезона, примерно за 2 недели, достигалась целевая доза и далее проводилось поддерживающее лечение аллергенами с назначением анти-IgE-терапии [26, 27, 28]. Также при лечении тяжелого локального аллергического ринита [37] сначала, в течение года, осуществлялась сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия с использованием антиаллергических препаратов, а затем, в течение 18 месяцев, вводился омализумаб одновременно с продолжающейся слАСИТ. В других,

более ранних исследованиях АСИТ назначалась при лечении сезонных ринитов и бронхиальной астмы, соответственно после начала применения омализумаба через 9 и 2 недели [29, 30]. Проведение анти-IgE-терапии в этих работах начиналось также до сезона обострения, соответственно за 3 и 8 недель [29, 30]. В данных исследованиях при лечении сезонного аллергического ринита и аллергической астмы омализумаб назначался в дозе $\geq 0,016$ мг/кг/IgE. Введение его проводилось с интервалами в 2–4 недели в зависимости от веса пациента и количества общего IgE [26–31]. При лечении круглогодичной тяжелой или имеющей нестабильное течение бронхиальной астмы, в том числе с сопутствующим аллергическим ринитом, в ряде последующих опубликованных работ назначались те же дозы [32, 33, 36]. В других исследованиях, посвященных комбинированной терапии, при лечении тяжелой или нестабильной астмы, в том числе сочетающейся в ряде случаев с аллергическим ринитом, использовались дозы омализумаба от 150 до 350 мг в месяц [34, 37, 38, 39]. При описании случая тяжелого аллергического риноконъюнктивита у ребенка 9 лет авторы использовали введение даже более высоких количеств данного препарата [35].

БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АСИТ И ОМАЛИЗУМАБА

В первом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором принял участие 221 ребенок и подросток с аллергическим ринитом, побочные эффекты, в связи с первым таким исследованием и применением омализумаба у детей, анализировались особенно тщательно. Было показано, что у 80% лиц наблюдаются побочные реакции. Наиболее частыми во всех исследуемых группах были кашель и головная боль (примерно 25% пациентов), инфекции верхних дыхательных путей (примерно 15%). Серьезных побочных реакций зарегистрировано не было (табл. 2). Местные реакции при введении как аллергенов, так и омализумаба (такие как покраснение, отек, уплотнение, боль или любые их сочетания) существенно не различались. Частота регистрации приступов астмы была выше в 3,6 раза среди лиц, получавших АСИТ и плацебо, в сравнении с группой лиц с АСИТ и анти-IgE-терапией [26]. Среди лиц, получавших терапию омализумабом, в процессе лечения не регистрировались экзематозные пора-

жения. Во второй объединенной группе их было 6,5%. Авторы на основании результатов о реакциях в индукционный период АСИТ делают вывод о том, что это повышение не связано с применением омализумаба. В работе, основанной на результатах ретроспективных исследований в данной обследованной группе, также показана хорошая переносимость АСИТ и омализумаба (у 82% испытуемых в группах пролеченных омализумабом, в том числе в комплексе с АСИТ) [28]. Ни одного случая анафилаксии и никаких других тяжелых реакций, связанных причинной связью с используемыми препаратами, в течение всего периода наблюдения (первого и второго этапов) зарегистрировано не было. При ретроспективном анализе влияния омализумаба (сравнение анти-IgE-терапии с плацебо) авторы [28] обнаружили доказательства положительного эффекта данного препарата на местные реакции при проведении АСИТ. Добавление данных второго периода исследования показали, что с увеличением доз омализумаба пациенты, получающие это лекарственное средство имеют лучшую переносимость аллерген-специфической иммунотерапии. При 4-м, 5-м и 6-м визите реакции в месте введения аллергенов (покраснение и отек) регистрировались значительно чаще в группе плацебо. Количество местных реакций снижалось также при применении омализумаба и в других исследованиях, проведенных у больных сезонным аллергическим ринитом с использованием ускоренной аллерген-специфической иммунотерапии (в 1,3–3 раза), но статистической значимости не достигало [30]. При ретроспективном наблюдении и продолжении АСИТ через 1, 2 года после окончания курса омализумаба различий в частоте реакций зарегистрировано не было [31]. Вместе с тем, в другом исследовании, применение анти-IgE-лечения при проведении ускоренной аллерген-специфической иммунотерапии снижало

существенно количество (в 5 раз) и тяжесть нежелательных явлений, анафилаксии, частоту использования эпинефрина в сравнении с введением аллергенов отдельно [29]. Использование омализумаба в комплексном лечении также снижало количество тяжелых системных аллергических реакций и использование средств неотложной помощи при кластерном методе введения алерговакцины [32]. В работах Stelmach I. et al. (2015) и Bozek A. et al. (2022) на фоне проведе-

ния анти-IgE-терапии, соответственно, при лечении в первом случае обычной схемой подкожной АСИТ больных тяжелой круглогодичной бронхиальной астмой и во втором случае — применением сублингвальной терапии у лиц, страдающих локальным аллергическим ринитом, — побочных реакций не отмечалось [33, 37]. Lambert N. et al. (2015) описали, что после отмены омализумаба кластерная АСИТ продолжалась примерно в течение двух лет и хорошо переносилась наблюдаемыми пациентами [34]. Тяжелые побочные реакции отсутствовали. При комбинированном лечении не отмечалось осложнений и в других работах [38, 39]. При этом в данных исследованиях отдельные реакции регистрировались среди лиц, которым проводили изолированную аллерген-специфическую иммунотерапию. Однако реакции не были тяжелыми и лечение продолжалось. Вместе с тем в ретроспективном исследовании (Испания) среди 29 детей и подростков, страдающих тяжелой бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом (66%), при проведении кластерной АСИТ на фоне введения омализумаба, после начала ее во время стабилизации клинического состояния, в фазе наращивания дозы, были зарегистрированы побочные реакции 3-й степени — крапивница (1 пациент) и 2 эпизода бронхоспазма [36]. При этом госпитализация не потребовалась и аллерген-специфическую иммунотерапию и проведение анти-IgE-терапии продолжили.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ АСИТ И ОМАЛИЗУМАБА

В таблице 2 представлены результаты опубликованных исследований эффективности применения аллерген-специфической иммунотерапии и омализумаба. В исследованиях показан разнообразный положительный эффект АСИТ и применения гуманизированных анти-IgE-антител в виде уменьшения частоты и тяжести клинических симптомов аллергических заболеваний, улучшения контроля болезни, снижения количества обострений и госпитализаций, применяемых ингаляционных глюкокортикостероидов и других лекарственных препаратов и прочее (табл. 2). В ряде работ отмечено, что использование омализумаба в комплексе лечения обеспечило возможность начала и успешного проведения аллерген-специфической иммунотерапии многим лицам, имеющим некон-

тролируемое или частично контролируемое течение бронхиальной астмы и аллергического ринита, позволило достичь целевой дозы большему количеству пролеченных пациентов [32, 33 и др.]. В ряде исследований показано, что эффект комбинированного применения АСИТ и омализумаба превосходит эффект использования каждого метода лечения по отдельности [26, 28 и др.] и лучше эффекта изолированной АСИТ [30 и др.]. Работы, посвященные отдаленным результатам применения омализумаба, после прекращения его использования и продолжения аллерген-специфической иммунотерапии, дали более противоречивые результаты. Так, Корр М. V. et al. (2009) при продолжении исследований через 1–2 года после отмены омализумаба показали [30, 31], что многие различия в эффективности лечения между группой комбинированного лечения (О + АСИТ) в сравнении с данными детей и взрослых, пролеченных ранее только аллерген-специфической иммунотерапией, исчезли. Остались только улучшение FEV₁ и показателей контроля бронхиальной астмы (по результатам опроса исследователей). В отличие от результатов этого исследования в другой работе зарегистрирован длительный эффект ранее примененного в лечении омализумаба [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные о положительном влиянии омализумаба на переносимость и эффективность аллерген-специфической иммунотерапии накапливаются. Следует отметить влияние анти-IgE-терапии при комбинированном лечении на течение аллергических респираторных заболеваний, проявляющееся различными эффектами, в том числе снижением количества и интенсивности симптомов их, улучшением контроля болезни, повышением качества жизни больных, улучшением показателей инструментальных и лабораторных исследований [40, 41 и др.]. При этом очень важным моментом является расширение числа лиц с возможностью проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Показано, что применение омализумаба также может обеспечивать более быстрое достижение целевых показателей АСИТ, уменьшает количество лиц с отказами от проведения ее в связи с развитием поствакцинальных реакций. Вместе с тем следует отметить нерешенность многих вопросов. В настоящее время имеется недостаток данных, обосновывающих длительность

Таблица 2. Результаты комбинированного применения омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии у детей и взрослых

Table 2. Results of combined use of omalizumab and allergen-specific immunotherapy in children and adults

№	Авторы	Год	Основные полученные результаты	
			Безопасность	Эффективность
26	Kuechr J. et al.	2002	Тяжелых побочных реакций не зарегистрировано. Местные реакции, при введении как аллергенов, так и О, сравнимы с группой плацебо	Комбинированная терапия превосходит результаты использования АСИТ и омализумаба в отдельности
27	Rolinck-Werninghaus C. et al.	2004	Дополнительно не изучалась	—/— (снижает частоту и тяжесть симптомов ринита, конъюнктивита, дополнительное назначение медикаментов)
28	Kamin W. et al.	2010	Омализумаб ↓ частоту местных реакций при АСИТ, повышена частота гиперемии, отека в месте введения аллергенов в группе плацебо	Эффект комбинации омализумаба и АСИТ превосходит эффект этих лекарств, использованных отдельно
29	Casale T. B. et al.	2006	Отдельная УАСИТ достоверно увеличивала (в 5 раз) риск нежелательных реакций, повышала частоту анафилаксии, использование эпинефрина в сравнении с применением УАСИТ + О	Тяжесть течения аллергии в сезон амброзии была стабильно ниже в группе О + АСИТ по сравнению с монотерапией омализумабом
30	Kopp M. V. et al.	2009	↓ количества местных (зуда, боли и др.) реакций, но статистической значимости не достигало	В группе О + АСИТ в сравнении с АСИТ меньше тяжесть симптомов, лучше качество жизни при БА, риноконъюнктивите (тенденция), контроль течения БА
31	Kopp M. V. et al.	2013	Через 1–2 года после окончания курса О реакции при введении аллергенов в группах не отличались	Нет различий тяжести симптомов, качества жизни. Через 1–2 года после окончания курса О улучшение FEV ₁ , показателей GETA по результатам исследователей, но не пациентов в группе О + АСИТ / АСИТ
32	Massanari M. et al.	2010	Использование О + АСИТ ↓ количество лиц, у которых наблюдались тяжелые системные реакции, их количество	О + АСИТ / АСИТ — ↓ тяжести симптомов БА, отказов от АСИТ, β ₂ -агонистов, посещений для наращивания дозы, увеличило к-во лиц, достигших целевых доз
33	Stelmach I. et al.	2015	Все пациенты переносили введение О + АСИТ хорошо. Побочные эффекты не описаны	↓ к-во обострений, госпитализаций, доз ИГК; использования антагонистов рецепторов лейкотриенов, длительно действующих β ₂ -агонистов; у 5 человек (не могли проводить) после коррекции О успешно АСИТ проведена
34	Lambert N. et al.	2015	При отмене О и продолжении АСИТ (25,5 мес.) она хорошо переносилась, тяжелые реакции отсутствовали. Лишь 1 пациент прекратил АСИТ из-за неконтролируемой астмы	↑ контроля БА, ↓ потребности поддерживающего лечения, обеспечение возможности проведения АСИТ, хорошая, длительная переносимость АСИТ в последующем, даже при отмене омализумаба
35	Наконечная А., Галимова А.	2021	Из-за сильных местных и общих реакций долго не могли провести слАСИТ (местные на АлБ), позже крапивница (на злаки). Использование О снизило частоту и тяжесть побочных реакций	Применение омализумаба дало возможность проведения слАСИТ. Повысило эффективность проводимого лечения. Симптомы в весенне-летний сезон стали минимальными
36	Valdesoiro-Navarrete L. et al.	2022	Три системные реакции (при наращивании дозы) 3-й степени (4,6%) (крапивница, 2 бронхоспазма), госпитализация не требовалась, АСИТ была продолжена	↑ контроля астмы (опросник CAN), поддерживающего лечения и FEV ₁ , в течение 1, 2 лет лечения О + АСИТ; ↓ количества обострений

Таблица 2. Результаты комбинированного применения омализумаба и аллерген-специфической иммунотерапии у детей и взрослых

Table 2. Results of combined use of omalizumab and allergen-specific immunotherapy in children and adults

37	Bozek A. et al.	2022	Местные и системные реакции не отмечены	О + слАСИТ — ↑ состояния больных, ↓ к-ва используемых препаратов (в сравнении с слАСИТ или О отдельно)
38	Bozek A. et al.	2023	Одна легкая системная реакция наблюдалась в течение второго месяца лечения после инъекции аллергена в группе, получавшей АСИТ	О + АСИТ — более значительное ↑ клинического состояния пациентов (GETE), ↓ тяжести БА (TASS), использования препаратов, в т. ч. экстренной помощи, СГК; отдельно ИГК
39	Bozek A. et al.	2024	Две легкие системные реакции (первая степень тяжести) наблюдались во время поддерживающего лечения у пациентов в группе АСИТ. Реакции не требовали медицинского вмешательства, и иммунотерапия продолжилась	В течение 24 месяцев лечения к-во обострений БА снизилось во всех группах по отношению к группе плацебо, причем наиболее значимое ↓ было зарегистрировано в группе О + АСИТ. Наибольшее ↓ у них было тяжести БА, к-во ИГК, улучшался контроль БА (шкала ACQ)

Примечания: АлБ — аллергены березы; АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия; АР — аллергический ринит; АРК — аллергический риноконъюнктивит; БА — бронхиальная астма; ИГК — ингаляционные глюкокортикостероиды; О — омализумаб; О + АСИТ — комбинированное лечение О и АСИТ; О + АСИТ / АСИТ — сравнение результатов групп с комбинированным лечением омализумабом и аллерген-специфической иммунотерапией с результатами группы изолированного применения АСИТ; САР — сезонный аллергический ринит; слАСИТ — сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия; СГК — системные глюкокортикостероиды; УАСИТ — ускоренная аллерген-специфическая иммунотерапия; ↓ — уменьшение; ↑ — улучшение.

терапии омализумабом. Необходимо выяснение примерной продолжительности его действия после его отмены. Требуют уточнения и оптимизации также сроки начала терапии омализумабом. Необходимо учитывать, что терапия данным лекарственным средством дорогостоящая. В связи с этим, учитывая быстроту начала действия омализумаба и длительный период полувыведения его, для кратковременных целей (например, для создания толерантности к аллерговакцинации) возможно будет применение более коротких курсов подготовительной терапии (может быть, даже 1 или несколько инъекций вышеуказанного препарата). Конечно же, это требует проведения дополнительных исследований и организацию тщательного клинического и лабораторного наблюдения. Следует также указать на определенный, в ряде уже цитированных исследований, аддитивный эффект сочетанного применения аллерген-специфической иммунотерапии и омализумаба. Вместе с тем необходимо отметить, что не все пациенты в приведенных нами исследованиях удовлетворительно отвечают на терапию омализумабом [33, 34]. Данные вопросы также требуют выяснения причин и при

необходимости коррекции схем лечения. Конечно же, интенсивность и длительность курса омализумаба может варьироваться и зависеть от тяжести течения болезни, степени компенсации и стабильности показателей больного. Кроме того, помимо веса пациента и концентрации общего IgE, схема может изменяться в зависимости от конкретных задач. Сроки предполагаемых сезонных обострений, доза АСИТ, способ введения аллергенов, индукционная мощность вводимого аллергена, его схема введения также будут вносить вклад в планирование длительности анти-IgE-терапии. Несомненно, исследования комбинированного применения аллерген-специфической иммунотерапии и омализумаба перспективны и требуют продолжения. Необходимо отметить наших исследователей [6], которые в самом начале проведения данных работ в мире заметили эффект сочетанного применения АСИТ и анти-IgE-терапии, значимость данных работ для практики здравоохранения. Целесообразно всячески способствовать разработке и созданию отечественных анти-IgE-антител и клиническому внедрению их для решения многих вопросов, связанных с гиперергическими реакциями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karol MH. Respiratory allergy: what are the uncertainties? Toxicology. 2002; 181–182: 305–310. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00298-6.x](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00298-6.x).
2. Schiavoni G, D'Amato G, Afferni C. The dangerous liaison between pollens and pollution in respiratory allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2017; 118 (3): 269–275. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.12.019>.

3. Linneberg A. The increase in allergy and extended challenges. *Allergy*. 2011; Suppl 95: 1–3. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02619.x>.
4. Di Lorenzo G, Melluso M, Rodolico A, Seidita A. Allergic Diseases in the Elderly. *Transl Med UniSa*. 2023; 25 (2): 52–62. <https://doi.org/10.37825/2239-9747.1046>.
5. Moitra S, Mahesh PA, Moitra S. Allergic rhinitis in India. *S. Clin Exp Allergy*. 2023; 53 (7): 765–776. <https://doi.org/10.1111/cea.14295>.
6. Ильина НИ, Курбачева ОМ, Павлова КС. Возможности комбинированного применения аллерген-специфической иммунотерапии с параллельным введением анти-IgE антител в лечении пациентов с atopическими заболеваниями. *Российский аллергологический журнал*. 2008; 2: 17–27. [Il'ina NI, Kurbacheva OM, Pavlova KS. Vozmozhnosti kombinirovannogo primeneniya allergen-spetsificheskoy immunoterapii s parallel'nym vvedeniyem anti-IgE antitel v lechenii patsiyentov s atopicheskimi zabolevaniyami. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2008; 2: 17–27. (In Russ.)]
7. Семенова ИВ, Новиков ДК, Ищенко ОВ. Медиаторная терапия пыльцевой гиперчувствительности. Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации: Материалы 73-й научной сессии ВГМУ. 29–30 января 2018 г., Витебск, Белоруссия. Витебский государственный медицинский университет. 2018: 226–228. [Semenova IV, Novikov DK, Ishchenko OV. Mediatornaya terapiya pyl'tsevoy giperchuvstvitel'nosti. Dostizheniya fundamental'noy klinicheskoy meditsiny i farmatsii: Materialy 73-y nauchnoy sessii VGMU. 29–30 yanvarya 2018 g., Vitebsk, Belorussiya. Vitebskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. 2018: 226–228. (In Russ.)]
8. Татауршчикова НС, Максимова АВ. Аллерген-специфическая иммунотерапия: поиск эффективных решений. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (26): 34–42. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-26-34-42>. [Tataurshchikova NS, Maksimova AV. Allergen-spetsificheskaya immunoterapiya: poisk effektivnykh resheniy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023; 19 (26): 34–42. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-26-34-42>. (In Russ.)]
9. Tiligada E, Gafarov D, Zaimi M, Vitte J, Levi-Schaffer F. Novel Immunopharmacological Drugs for treatment of Allergic Diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024; 64: 481–506. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051623-091038>.
10. Arshad H, Lack G, Durham SR, Penagos M, Larenas-Linnemann D, Halken SJ. Prevention Is Better than Cure: Impact of Allergen Immunotherapy on the Progression of Airway Disease. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2024; 12 (1): 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.10.013>.
11. 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>. [Smolkin YUS, Trusova OV, Aliskandiyeva ZA, Barycheva LYU, Bogomazov AD, Bocharova KA, Yemelina YUN, Kamayev AV, Lar'kova IA, Markhaychuk AZ, Masal'skiy SS, Migacheva NB, Prilutskiy AS, Stezhkina YEV, 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>. (In Russ.)]
12. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int*. 2020; 69 (4): 549–560. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.08.002>.
13. Matsuda M, Terada T, Kitatani K, Kawata R, Nabe T. Roles of type 1 regulatory T (Tr1) cells in allergen-specific immunotherapy. *Front Allergy*. 2022; 3: 981126. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.981126>.
14. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113 (6): 1129–1136. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.02.006>.
15. Bernstein DI, Epstein TEG. Safety of allergen immunotherapy in North America from 2008–2017: Lessons learned from the ACAAI/AAAAI National Surveillance Study of adverse reactions to allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc*. 2020; 41 (2): 108–111. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.200001>.
16. Winslow AW, Turbyville JC, Sublett JW, Sublett JL, Pollard SJ. Comparison of systemic reactions in rush, cluster, and standard-build aeroallergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117 (5): 542–545. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.09.005>.
17. Belliveau PP. Omalizumab: a monoclonal anti-IgE antibody. *Med Gen Med*. 2005; 7 (1): 27.

18. Sutton BJ, Davies AM. Structure and dynamics of IgE-receptor interactions: FcεRI and CD23/FcεRII. *Immunol Rev.* 2015; 268 (1): 222–235. <https://doi.org/10.1111/imr.12340>.
19. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2017; 72 (4): 519–533. <https://doi.org/10.1111/all.13083>.
20. Maggi L, Rossetti B, Montaini G, Matucci A, Vultaggio A, Mazzoni A, Palterer B, Parronchi P, Maggi E, Liotta F, Annunziato F, Cosmi L. Omalizumab dampens type 2 inflammation in a group of long-term treated asthma patients and detaches IgE from FcεRI. *Eur J Immunol.* 2018; 48 (12): 2005–2014. <https://doi.org/10.1002/eji.201847668>.
21. Poddighe D, Vangelista L. Effects of omalizumab on basophils: Potential biomarkers in asthma and chronic spontaneous urticarial. *Cell Immunol.* 2020; 358: 104215. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104215>.
22. Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, Alonso-Coello P, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, Corren J, Del Giacco S, Eiwegger T, Firinu D, Gern JE, Hamelmann E, Hanania N, Mäkelä M, Martín IH, Nair P, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Papi A, Park HS, Pérez de Llano L, Quirce S, Sastre J, Shamji M, Schwarze J, Canelo-Aybar C, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines — recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020; 75 (5): 1043–1057. <https://doi.org/10.1111/all.14235>.
23. Buhl R, Bel E, Bourdin A, Dávila I, Douglass JA, FitzGerald JM, Jackson DJ, Lugogo NL, Matucci A, Pavord ID, Wechsler ME, Kraft M. Effective Management of Severe Asthma with Biologic Medications in Adult Patients: A Literature Review and International Expert Opinion. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10 (2): 422–432. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.059>.
24. Bayar Muluk N, Cingi C. Biologics in allergic rhinitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023; 27 (5 Suppl): 43–52. https://doi.org/10.26355/eurev_202310.
25. Yu L, Zhang H, Pan J, Ye L. Pediatric usage of Omalizumab: A promising one. *World Allergy Organ J.* 2021; 14 (12): 100614. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100614>.
26. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, Leupold W, Bergmann KC, Rolinck-Werninghaus C, Gräve M, Hultsch T, Wahn U. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109 (2): 274–280. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.121949>.
27. Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, Kulig M, Koetz K, Gerstner B, Kuehr J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, Hammermann J, Weinkauff B, Weidinger G, Stenglein S, Wahn U. Omalizumab Rhinitis Study Group. Allergy. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy.* 2004; 59 (9): 973–979. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00552.x>.
28. Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21 (1 Pt 2): e160–5.
29. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, Mokhtarani M, Seyfert-Margolis V, Asare A, Bateman K, Deniz Y. Immune Tolerance Network Group Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117 (1): 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.036>.
30. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, Stenglein S, Seyfried S, Wahn U. DUAL study group. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (2): 271–279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03121.x>.
31. Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Klein C, Wahn U. DUAL study group. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24 (5): 427–433. <https://doi.org/10.1111/pai.12098>.
32. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, Zeldin RK. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 383–389. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.022>.
33. Stelmach I, Majak P, Jerzyńska J, Bojo M, Cichalewski L, Smejda K. Children with severe asthma can start allergen immunotherapy after controlling asthma with omalizumab: A case series from Poland. *Arch Med Sci.* 2015; 11 (4): 901–904. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.48546>.
34. Lambert N, Guiddir T, Amat F, Just J. Pre-treatment by omalizumab allows allergen immunotherapy in children and young adults with severe allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 25: 829–832. <https://doi.org/10.1111/pai.12306>.

35. Наконечная АД, Галимова АА. Опыт проведения аллерген-специфической иммунотерапии на фоне анти-IgE терапии у ребенка с поллинозом. Российский педиатрический журнал. 2021; 24 (S): 41. [Nakonechnaya AD, Galimova AA. Opyt provedeniya allergen-spetsificheskoy immunoterapii na fone anti-IgE terapii u rebenka s pollinozom. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2021; 24 (S): 41. (In Russ.)]
36. Valdesoiro-Navarrete L, León ME, Rodríguez M, Indiveri M, Ayats R, Larramona H, González MG, de la Cruz ÒA, García MB. Combination therapy of specific aeroallergens immunotherapy and omalizumab, in children with severe asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 2022; 50 (2): 1–6. <https://doi.org/10.15586/aei.v50i2.469>.
37. Bozek A, Kozłowska R, Misiolek M, Ścierański W, Gawlik R. Omalizumab added to allergen immunotherapy increased the effect of therapy in patients with severe local allergic rhinitis. Hum Vaccin Immunother. 2022; 18 (6): 2097818. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2097818>.
38. Bożek A, Fischer A, Bogacz-Piaseczynska A, Canonica GW. Adding a biologic to allergen immunotherapy increases treatment efficacy. ERJ Open Res. 2023; 9 (2): 00639–2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00639-2022>.
39. Bozek A, Rogala B, Miodonska M, Canonica GW. Progressive clinical effects of the combination omalizumab and HDM — allergen immunotherapy in asthma. J Asthma. 2024; 61 (6): 532–538. <https://doi.org/10.1080/02770903.2023.2293057>.
40. Bez C, Schubert R, Kopp M, Ersfeld Y, Rosewich M, Kuehr J, Kamin W, Berg AV, Wahu U, Zielen S. Effect of anti-immunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy. 2004; 34 (7): 1079–1085. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01998.x>.
41. Klunker S, Saggar LR, Seyfert-Margolis V, Asare AL, Casale TB, Durham SR, Francis JN. Combination treatment with omalizumab and rush immunotherapy for ragweed-induced allergic rhinitis: Inhibition of IgE-facilitated allergen binding. Immune Tolerance Network Group. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120 (3): 688–695. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.034>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Прилуцкий А. С. — разработка концепции, дизайна статьи, отбор работ, написание текста, редактирование текста.

Прилуцкая О. А. — сбор литературных данных по теме статьи, отбор работ, написание текста.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Aleksandr S. Prilutskiy — development of the concept and design of the article, selection of articles, writing and editing texts.

Olga A. Prilutskaia — collection of literary data on the topic of the article, selection of articles, text writing.

Особенности течения пыльцевой аллергии у детей в Нижегородской области

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-50-59>

УДК 616.211-002.193-053.2(470.341)

Статья поступила 16.05.2024

Статья принята в печать 17.06.2024

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.



Баскакова Е. Ю.¹, Тарасова А. А.¹, Савичев Г. А.¹, Новопольцева Е. Г.¹, Мещерякова В. В.¹, Шевченко А. А.¹, Погодина Е. В.¹, Алдабергенова А. М.¹, Тимофеева Е. В.², Ефимов Н. Е.², Зотова К. Е.², Давыдова М. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Россия

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», 603136, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211, Россия

Баскакова Евгения Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0004-0905-1899, e-mail: enya83@yandex.ru.

Тарасова Алла Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-2591-6571, e-mail: taras.al@mail.ru.

Савичев Георгий Андреевич — студент 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0009-7578-4683, e-mail: savi4ev.georgy@gmail.com.

Новопольцева Екатерина Геннадьевна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-8492-1509, e-mail: eknovopol@mail.ru.

Мещерякова Вера Викторовна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-8784-784, e-mail: vvfmes@yandex.ru.

Шевченко Анна Александровна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0002-8056-8060, e-mail: anna-sevchenko@mail.ru.

Погодина Елена Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0008-7964-4824, e-mail: elena-pogodina@mail.ru.

Алдабергенова Айжана Муратбековна — клинический ординатор 1-го года обучения по специальности «Аллергология и иммунология» ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0007-7854-6600, e-mail: ajana_aldabergenova@mail.ru.

Тимофеева Елена Владимировна — заведующий отделением аллергологии и иммунологии, врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ НО НОДКБ ORCID ID: 0009-0004-8139-2444, e-mail: etimofeeva_allergo@mail.ru.

Ефимов Николай Евгеньевич — врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ НО НОДКБ, ORCID ID: 0009-0006-2645-6235, e-mail: nefimov-allergo@mail.ru.

Зотова Кристина Евгеньевна — врач-педиатр ГБУЗ НО НОДКБ, ORCID ID: 0009-0004-8699-5359, e-mail: kzotova_pediatria-tion@mail.ru.

Давыдова Мария Александровна — клинический ординатор 2-го года обучения по специальности «Аллергология и иммунология» ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0000-7342-8647, e-mail: bysinka155@bk.ru.

Аннотация. В связи с повсеместным распространением проблема пыльцевой аллергии не теряет своей актуальности для практического здравоохранения: разнообразие клинических форм, возможность поливалентной сенсibilизации и проведение патогенетического лечения в виде аллерген-специфической иммунотерапии определяют важность изучения ее клинико-эпидемиологических особенностей.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 119 выписных эпикризов детей с диагнозами «аллергический риноконъюнктивит», «бронхиальная астма», «атопический дерматит», имеющих сопутствующую клинически значимую пыльцевую сенсibilизацию в анамнезе, проживающих на территории Нижегородской области, в период 2015–2022 гг. Оценивались профиль сенсibilизации, преобладающая симптоматика, атопическая коморбидность.

Результаты. Для пыльцевой аллергии характерно многообразие клинических проявлений, которые представлены преимущественно аллергическим риноконъюнктивитом, бронхиальной астмой, а также оральным аллергическим синдромом.

Для корреспонденции:

Баскакова Евгения Юрьевна, к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 603005, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Россия.

E-mail: enya83@yandex.ru.

For correspondence:

Baskakova Evgenia Yurievna, Cand. of Sci, associate professor of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia.

Address: 603005, Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, pl. Minina and Pozharsky, 10/1, Russia.

E-mail: enya83@yandex.ru.

В проведенном исследовании у большинства пациентов поливалентная сенсibilизация сочеталась с выраженным разнообразием продуктов — провокаторов орального аллергического синдрома. Проявления пыльцевой аллергии, требующие обращения за медицинской помощью, потребовались с одинаковой частотой как жителям крупного мегаполиса Нижнего Новгорода, так и районов области.

Выводы. Клинико-эпидемиологические особенности течения пыльцевой аллергии представляют большой интерес для практикующего врача. Многообразие проявлений пыльцевой аллергии определяет необходимость выбора эффективного, современного, относительно-безопасного метода лечения, которым на сегодняшний день является АСИТ. Одной из потребностей современного здравоохранения является повышение информированности врачей первичного звена об atopических заболеваниях, в том числе пыльцевой аллергии, с целью своевременного направления пациентов к узкому специалисту. В настоящее время аллерген-специфическая иммунотерапия является наиболее эффективным методом лечения проявлений пыльцевой аллергии, оказывая модифицирующее влияние на болезнь.

Ключевые слова: пыльцевая аллергия, аллерген-специфическая иммунотерапия, аллергический ринит, бронхиальная астма, оральная аллергия, атопический дерматит.

Для цитирования: Баскакова ЕЮ, Тарасова АА, Савичев ГА, Новопольцева ЕГ, Мещерякова ВВ, Шевченко АА, Погодина ЕВ, Алдабергенова АМ, Тимофеева ЕВ, Ефимов НЕ, Зотова КЕ, Давыдова МА. Особенности течения пыльцевой аллергии у детей в Нижегородской области. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 50–59. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-50-59>

Features of the course of pollen allergy in children in the Nizhny Novgorod region

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-50-59>

Received 16.05.2024

The article is accepted for publication 17.06.2024

Competing interests.

The authors declare that they have no competing interests.

This study was not supported by any external sources of funding.

Evgenia Yu. Baskakova¹, Alla A. Tarasova¹, Georgy A. Savichev¹, Ekaterina G. Novopoltseva¹, Vera V. Meshcheryakova¹, Anna A. Shevchenko¹, Elena V. Pogodina¹, Aizhana M. Aldabergenova¹, Elena V. Timofeeva², Nikolay E. Efimov², Kristina E. Zotova², Maria A. Davydova¹

¹ "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia, 603005, Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, pl. Mini-na and Pozharsky, 10/1, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Russia 603136, Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Vaneeva St., 211, Russia

Evgenia Yurievna Baskakova — Cand. of Sci., associate professor of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0009-0004-0905-1899, e-mail: enya83@yandex.ru.

Alla Anatolyevna Tarasova — Doc. Of Sci., professor of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0000-0002-2591-6571, e-mail: taras.al@mail.ru.

Georgy Andreevich Savichev — 5th year pediatrics student, ORCID ID: 0009-0009-7578-4683, e-mail: savi4ev.georgy@gmail.com.

Ekaterina Gennadiyevna Novopoltseva — Doc. Of Sci., professor, head of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0000-0001-8492-1509, e-mail: eknovopol@mail.ru.

Vera Viktorovna Meshcheryakova — Cand. Of Sci., associate professor of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0000-0002-8784-784, e-mail: vvfmesh@yandex.ru.

Anna Aleksandrovna Shevchenko — Cand. Of Sci., associate professor of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0009-0002-8056-8060, e-mail: anna-sevchenko@mail.ru.

Elena Valerievna Pogodina — Cand. Of Sci., Associate Professor of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0009-0008-7964-4824, e-mail: elena-pogodina@mail.ru.

Aizhana Muratbekovna Aldabergenova — clinical resident of 1st year of study in the specialty "Allergology and immunology", ORCID ID: 0009-0007-7854-6600, e-mail: aijana_al dabergenova@mail.ru.

Elena Vladimirovna Timofeeva — Head of the Department of Allergology and Immunology, allergologist-immunologist, Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, ORCID ID: 0009-0004-8139-2444, e-mail: etimofeeva_allergo@mail.ru.

Nikolay Evgenievich Efimov — allergologist-immunologist of the Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, ORCID ID: 0009-0006-2645-6235, e-mail: nefimov-allergo@mail.ru.

Kristina Evgenievna Zotova — pediatrician of the Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, ORCID ID: 0009-0004-8699-5359, e-mail: kzotova_pediatriation@mail.ru.

Maria Alexandrovna Davydova — clinical resident of 2nd year of study in the specialty "Allergology and immunology", ORCID ID: 0009-0000-7342-8647, e-mail: bysinka155@bk.ru.

Annotation. Due to its widespread distribution, the problem of pollen allergy does not lose its relevance for practical healthcare: the variety of clinical forms, the possibility of polyvalent sensitization and pathogenetic treatment in the form of allergen-specific immunotherapy determine the importance of studying its clinical and epidemiological features.

Materials and methods. A retrospective analysis of 119 discharge summaries of children with diagnoses of “Allergic rhinoconjunctivitis”, “Bronchial asthma”, “Atopic dermatitis”, occurring with clinically significant pollen sensitization, was carried out in the period 2015–2022. The prevalence, clinical features, prevailing symptoms and atopic comorbidity of patients with pollen allergy living in the Nizhny Novgorod region were assessed.

Results. Pollen allergy is characterized by a variety of clinical manifestations, which are mainly represented by allergic rhinoconjunctivitis, bronchial asthma, and oral allergic syndrome. In the study, in the majority of patients, polyvalent sensitization was combined with a pronounced variety of products that provoke oral allergic syndrome. Manifestations of pollen allergies requiring seeking medical help are equally distributed among residents of Nizhny Novgorod and the region's villages.

Conclusions. Clinical and epidemiological features of the course of pollen allergy are of great interest to the practicing physician. The variety of manifestations of pollen allergies determines the need for a clinically effective treatment method, which today is ASIT. One of the needs of modern healthcare is to increase the awareness of primary care physicians about atopic diseases, incl. pollen allergy, with the aim of timely referral of patients to a specialist. Currently, allergen-specific immunotherapy is the most effective method of treating manifestations of pollen allergies.

Keywords: pollen allergy, allergen-specific immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma, food-pollenallergic syndrome, atopic dermatitis.

For citation: Baskakova EY, Tarasova AA, Savichev GA, Novopoltseva EG, Meshcheryakova VV, Shevchenko AA, Pogodina EV, Aldabergenova AM, Timofeeva EV, Efimov NE, Zotova KE, Davydova MA. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 2: 50–59. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-50-59>

ВВЕДЕНИЕ

Пыльцевая аллергия (ран. поллиноз, от *англ.* pollen — пыльца) — широко распространенная группа аллергических заболеваний, характеризующаяся выраженным клиническим полиморфизмом. Течение этого состояния проявляется в сезонных обострениях, обусловленных контактом с пыльцой растений, и зависит от некоторых факторов: разнообразия флоры и сроков цветения, степени аллергенности пыльцы. Пыльцевая аллергия не является самостоятельным диагнозом и объединяет в себе ряд нозологий, характеризующихся острыми воспалительными изменениями в слизистых оболочках, дыхательных путях и пищеварительном тракте, симптомы которых возникают при контакте с пыльцевыми аллергенами [1, 2, 3].

В настоящее время отмечается повсеместное увеличение распространенности пыльцевой аллергии во всем мире. Одним из возможных объяснений данному факту являются климатические изменения — глобальное потепление, вследствие которого в атмосферном воздухе возрастает количество поллютантов, оказывающих не только влияние на продолжительность периода вегетации и разнообразие пыльцевого спектра, но и на проницаемость слизистой оболочки респираторного тракта [3, 4].

Как фоновый компонент атмосферного воздуха, пыльца встречается практически во всех климатических зонах, при этом основной особенностью пыльцевой аллергии является разнородность состава причинно-значимых аллергенов у пациентов, про-

живающих в разных регионах [5, 6]. Известно более 700 видов растений, пыльца которых может выступать в качестве причины развития заболевания. Наибольшее значение имеют пыльца деревьев, луговых трав и злаков, причем для каждого вида характерны свои пики пыления, степень выраженности вызываемой реакции и возможности ведения пациентов, в особенности проведение аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [7, 8, 9].

АСИТ является единственным патогенетически обоснованным методом лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний, по причине того, что ее действие ориентировано не на симптомы аллергии, а на патогенез самого заболевания. Многочисленными исследованиями показано, что проведение как подкожной (ПКИТ), так и сублингвальной (СЛИТ) аллерген-специфической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами является эффективным методом лечения основных проявлений пыльцевой аллергии. Оптимальный возраст для инициации АСИТ любым методом составляет 5 лет. Доступные на сегодняшний день препараты для ПКИТ и СЛИТ позволяют осуществлять персонифицированный подход к терапии основного заболевания пациента, с учетом его профиля сенсibilизации [10, 11, 12].

Несмотря на то что изолированное течение пыльцевой аллергии, в особенности риноконъюнктивальной формы, возможно, зачастую ее проявления сочетаются с другими атопическими заболеваниями, с различным профилем сенсibilизации, причем как

Таблица 1. Распространенные пыльцевые аллергены и перекрестно реагирующие с ними продукты [22]

Table 1. Common clinically relevant PFAS allergens [22]

Причинно-значимый аллерген	Продукт, определяющий клинику ОАС
Реакции, обусловленные белками-профилинами	
Береза	Яблоко (Mal d 4)
Полынь	Морковь (Dau c 4)
Амброзия	Персик (Pru p 4)
	Сельдерей (Api g 4)
	Киви (Act d 9)
	Соя (Gly m 3)
	Ананас (Ana c 1)
	Арахис (Ara h 5)
	Банан (Mus a 1)
Реакции, обусловленные белками PR-10	
Береза (Bet v 1)	Персик (Pru p 1)
Дуб (Que a 1)	Яблоко (Mal d 1)
	Арахис (Ara h 8)
	Фундук (Cor a 1)
	Соя (Gly m 4)
	Сельдерей (Api g 1)
Реакции, обусловленные LTP-белками	
Амброзия (Amb a 6)	Киви (Act d 10)
Полынь (Art v 3)	Арахис (Ara h 9)
	Фундук (Cor a 8)
	Латекс (Hev b 12)
	Грецкий орех (Jug r 3)
	Пшеница (Tri a 14)
	Персик (Pru p 3)

среди таксонов причинно-значимых растений, так и среди различных групп аллергенов — это определяет сложность в ведении таких пациентов не только на этапе выявления основного причинно-значимого аллергена, но и при подборе терапии [13, 14, 15].

Представляет интерес и патогенез пыльцевой аллергии, а именно этап ее инициации. В традиционном представлении местом первичного контакта с аэроаллергенами считается эпителий респираторного тракта, конъюнктивы, слизистая оболочка полости рта. В отдельных работах сообщается о возможности участия в этом и кожных покровов, в особенности на фоне хронического повреждения при атопическом дерматите [16, 17].

С увеличением числа пациентов с пыльцевой сенсibilизацией растет и процент детей с проявлениями орального аллергического синдрома (ОАС). ОАС — совокупность клинических проявлений IgE-опосредованных аллергических реакций на слизистой оболочке рта и глотки у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией при употреблении в пищу различных фруктов, овощей, орехов и специй [18, 19]. В патогенезе орального аллергического синдрома

участвуют группы белков, имеющие схожую молекулярную структуру и содержащиеся одновременно в пыльцевом зерне и некоторых структурах плодов растений. К ним относятся белки профилины, PR-10 (pathogenesis-related class 10 — патогенез-реализующие белки) и LTP (lipid transfer proteins — белки — переносчики липидов), обладающие разными свойствами и температурной устойчивостью, которой обуславливается переносимая степень термической обработки продукта — провокатора ОАС [20]. Истинная распространенность орального аллергического синдрома не определена, поскольку она чрезвычайно варьируется в зависимости от географического положения. В детской когорте ОАС встречается преимущественно среди подростков, а общая его распространенность составляет до 20% пациентов с установленной пыльцевой сенсibilизацией среди жителей Европейских стран [21, 22]. Одним из компонентов тактики ведения пациентов с оральным аллергическим синдромом является исключение из рациона продуктов-провокаторов, причинно-значимых в отношении развития проявлений ОАС у конкретного пациента, что диктует необходимость коррекции нутритивного статуса, с учетом потенциального дефицита витаминов и микронутриентов [23, 24, 25].

Выявление этиологических факторов, способствующих возникновению и формированию заболевания, позволяет оптимизировать терапию и предотвратить прогрессирование болезни.

Таким образом, рост распространенности, полиморфизм клинических проявлений, возможность поливалентной сенсibilизации и коморбидного течения определяют необходимость изучения клинко-эпидемиологических характеристик пыльцевой аллергии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить распространенность, особенности клинического течения, превалирующую симптоматику и атопическую коморбидность пациентов с пыльцевой аллергией, проживающих на территории Нижегородской области в период 2015–2022 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ выписных эпикризов 119 детей, находившихся на лечении в отделении аллергологии и иммунологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (НОДКБ) с диагнозами «аллерги-

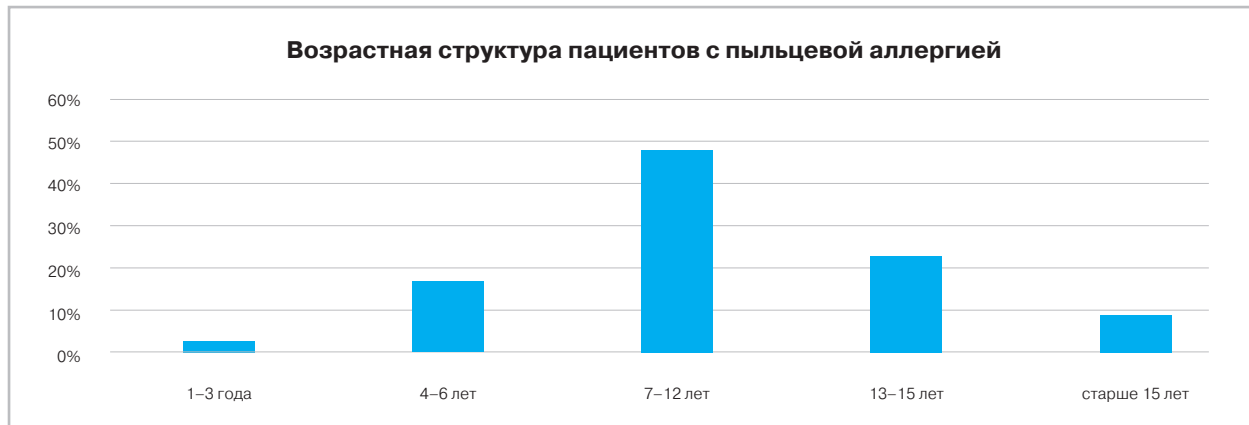


Рис. 1. Возрастная структура пациентов с пыльцевой аллергией в ГБУЗ НО НОДКБ 2014–2022 гг. (n = 119)

Fig. 1. Age structure of patients with pollen allergies in Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital (n = 119)

ческий ринит», «аллергический конъюнктивит», «бронхиальная астма» и «атопический дерматит», с подтвержденной пыльцевой сенсibilизацией, госпитализированных в период с 2015 по 2022 г.

Критериями включения в исследование являлись достижение ребенком возраста двух лет, клинически значимая пыльцевая сенсibilизация, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Исследование проводилось согласно нормативно-правовым документам Российской Федерации после получения одобрения локального этического комитета ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России.

У пациентов оценивались профиль сенсibilизации к пыльцевым аллергенам, клиническая картина пыльцевой аллергии, объем проводимой терапии, характер наследственной отягощенности и коморбидность в отношении других atopических заболеваний.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). В исследовании принимало участие 119 человек. Оцениваемые показатели в процентном соотношении в различных возрастных группах (младше 3 лет, 4–6 лет, 7–12 лет, 13–15 лет, старше 15 лет). Популяционный возраст манифестации проявлений и постановки диагноза осуществлялся путем определения медианы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени причина развития atopических заболеваний остается окончательно неясной. Описываемое свойство выхлопных га-

зов изменять состояние слизистых оболочек дыхательных путей, увеличивая их проницаемость, формирует представление о том, что городское население в большей степени подвержено развитию пыльцевой аллергии. Однако в проведенном исследовании среди 119 детей 49% (58 человек) проживали на территории Нижнего Новгорода, 51% (61 человек) в Нижегородской области, что соответствует равной обращаемости пациентов с пыльцевой аллергией за оказанием медицинской помощи как городских, так и сельских жителей.

Возрастная структура распределилась следующим образом: 1–3 года — 3% (4 человека), 4–6 лет — 17% (20 человек), 7–12 лет — 48% (57 человек), 13–15 лет — 23% (27 человек), старше 15 лет — 9% (11 человек).

Средний возраст начала сезонных проявлений у детей, принимавших участие в исследовании, составил 4 года, а средний возраст первичного обращения к профильному специалисту и постановка ведущего диагноза, протекающего с подтвержденной пыльцевой сенсibilизацией, соответствовал 8 годам.

Отмечается разнородность клинической картины. У подавляющего большинства пациентов исследуемой группы проявления пыльцевой аллергии были представлены аллергическим риноконъюнктивитом (АР + АК) — 99% (118 человек) и бронхиальной астмой (БА) — 62% (74 человека), которые сочетались с оральным аллергическим синдромом (ОАС), имевшим место у 26% пациентов (31 человек), atopическим дерматитом (АтД) — 10% (12 человек) и системными аллергическими реакциями (СР) — 3% (4 человека).

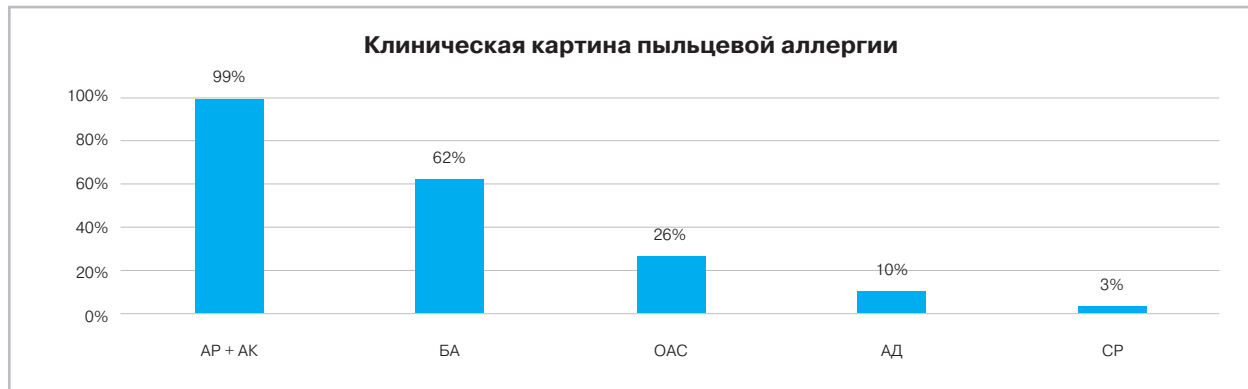


Рис. 2. Клиническая картина проявлений пыльцевой аллергии среди пациентов ГБУЗ НО НОДКБ в 2014–2022 гг. (n = 119)

Fig. 2. Clinical picture of pollen allergy manifestations among patient in Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital (n = 119)

Наличие атопического дерматита, предшествовавшее манифестации проявлений пыльцевой аллергии, отмечалось у 52% пациентов (62 человека). Это может свидетельствовать о возможности транскутанной сенсibilизации причинно-значимым аллергеном в период раннего возраста, в то

время как обострения кожного процесса отражают системность аллергической настроенности организма, а обострения АД в сезон пыления могут быть связаны с прямым контактом пыльцы растений с поврежденной кожей.

У 57% отмечается поливалентная (3 и более) сенсibilизация к пыльцевым аллергенам, причем как в рамках одной, так и нескольких таксономических групп. Профиль сенсibilизации выявлялся с помощью постановки кожных проб и определения титра специфических IgE. Имело место часто сочетание клинически значимой сенсibilизации в различных сочетаниях среди причинно-значимых таксономических групп — у 89% отмечается сенсibilизация к деревьям, у 45% к травам и у 32% к злаковым. Преобладающими аллергенами являются береза (89%), ольха (46%) и орешник (44%), среди злаковых растений — тимopheевка (24%), ежа (10%) и лисохвост (8%), профиль сенсibilизации к сорным травам преимущественно представлен полынь (24%).

Оральный аллергический синдром имели 26% пациентов из исследуемой группы, что превышает описанную распространенность этого проявления пыльцевой аллергии для детей, проживающих на европейском континенте в условиях умеренного климатического пояса [9]. Известно о том, что каждому причинно-значимому таксону растений соответствует свой перечень продуктов, вызывающих перекрестную реакцию. Поэтому в условиях поливалентной сенсibilизации список продуктов, вызывающих ОАС, у каждого пациента расширяется. Было выявлено, что проявления орального аллергического синдрома связаны с употреблением 1 продукта у 42% (13 человек),

Таблица 2. Профиль сенсibilизации у пациентов с пыльцевой аллергией в ГБУЗ НО НОДКБ 2014–2022 гг. (n = 119)

Table 2. Sensitization profile in patients with pollen allergy in Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital (n = 119)

Деревья	
Береза	89%
Ольха	46%
Орешник	44%
Дуб	10%
Ясень	4%
Клен	3%
Злаки	
Тимофеевка	24%
Ежа	10%
Мятлик	9%
Райграс	8%
Лисохвост	8%
Пырей	7%
Овсяница	6%
Рожь	5%
Травы	
Полынь	28%
Одуванчик	5%
Лебеда	3%
Костер	3%
Подсолнечник	3%

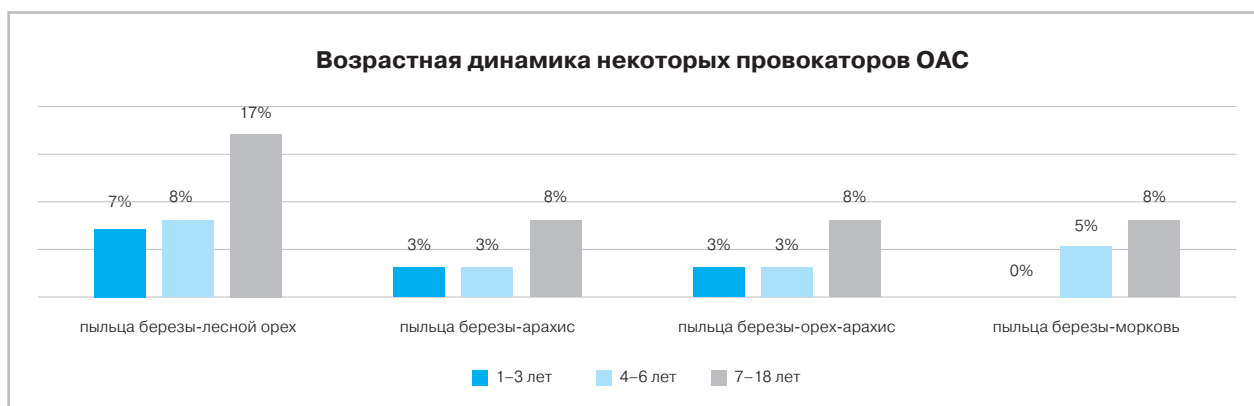


Рис. 3. Возрастная динамика некоторых провокаторов ОАС среди пациентов ГБУЗ НО НОДКБ 2014–2022 гг. (n = 119)

Fig. 3. Age dynamics of some PFAS provocateurs among patient in Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital (n = 119)

2 продуктов — 35% (11 человек), 3 и более продуктов — 23% (7 человек). Наиболее часто причиной ОАС были яблоки — 77%, груши — 35%, киви — 13%, бананы — 13%, горох — 10%, орехи — 10%, абрикосы — 6%, черешня — 6%, вишня — 6%, морковь — 6%. Обращает на себя внимание то, что косточковые фрукты в разных возрастных группах проявляют себя в качестве причины орального аллергического синдрома с равной частотой, в то время как для лесного ореха, арахиса и моркови, имеющих перекрестную реактивность с пыльцой березы, характерна возрастная динамика, что может быть связано с увеличивающейся частотой потребления данных продуктов в рационе детей школьного возраста.

Подавляющее большинство перечисленных продуктов не только произрастает на территории Российской Федерации, но и входит в ежедневный рацион каждой семьи. Коррекция нутритивного статуса пациентов с ОАС должна проводиться с особым вниманием, с исключением и альтернативной заменой только причинно-значимого продукта, поскольку биологическая ценность продуктов — провокаторов ОАС как источника витаминов и микроэлементов достаточно высока.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ; алерговакцинация) является «золотым стандартом» в лечении пыльцевой аллергии. В комплексной терапии основного заболевания АСИТ воздействует на центральное звено патогенеза — патологическую реакцию организма на антигенные детерминанты пыльцы.

Проведение аллерген-специфической иммунотерапии возможно только при обращении к аллер-

гологу-иммунологу — как на амбулаторном этапе, так и в условиях стационара.

В исследуемой группе у 72% детей было инициировано проведение аллерген-специфической иммунотерапии, при этом пик обращаемости пациентов по этому поводу пришелся на возрастную группу 7–12 лет (рис. 1). Наблюдаемая тенденция к отсрочке инициации АСИТ может быть объяснена недостаточной информированностью врачей первичного звена о доступности такого метода лечения, что диктует необходимость расширения осведомленности врачей-педиатров об атопических заболеваниях, с целью своевременного направления пациентов к аллергологу-иммунологу.

Формирование приверженности терапии и высокого уровня комплаенса является необходимым условием на всех этапах проведения аллерген-специфической иммунотерапии, поскольку только в условиях долгосрочного сотрудничества пациента с врачом аллергологом-иммунологом (средние сроки АСИТ устанавливаются в диапазоне от 3 до 5 лет) возможен полноценный эффект от проводимого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе обозначены основные клинко-эпидемиологические характеристики пыльцевой аллергии у детей, проживающих на территории Нижегородской области в период 2015–2022 гг. Основные клинические проявления представлены аллергическим риноконъюнктивитом и бронхиальной астмой.

Выявленные закономерности между течением проявлений пыльцевой сенсибилизации и други-

ми атопическими заболеваниями у коморбидных пациентов не только формируют предположение о возможности транскутанной сенсibilизации аллергенами растений у детей с атопическим дерматитом, но и подчеркивают системность атопического процесса, проявляющегося в различных клинических вариантах. Обострения атопического дерматита у детей с пыльцевой аллергией в сезон пыления причинно-значимых растений могут быть ассоциированы с прямым контактом пыльцы и поврежденной кожи, что определяет необходимость рационального подбора терапии как кожного синдрома, так и пыльцевой аллергии в целом,

в том числе с использованием аллерген-специфической иммунотерапии.

Поздняя обращаемость пациентов к врачу аллергологу-иммунологу диктует необходимость проведения информационной кампании о значимости и последствиях аллергических заболеваний, симптоматических и патогенетических методах их лечения среди врачей-педиатров первичного звена.

Доступные на сегодняшний день препараты для проведения АСИТ представляют собой наиболее целесообразный метод лечения с позиции клинической эффективности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Мигачева НБ. Пыльцевая аллергия и пыльцевая сенсibilизация: новый взгляд на старую проблему. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022; 1: 4–15. [Migacheva NB. Pollen allergy and pollen sensitization: a new look at an old subject. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2022; 1: 4–15. (In Russ.)] <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-4-15>.
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. Pollinosis in children and adolescents: modern aspects of pathogenesis and tendencies in therapy. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2020; 62 (3): 6–14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-00001>.
3. World Allergy Organ J. 2022 Dec; 15 (12): 100718. Published online 2022 Nov 14.
4. Емелина ЮН. Характеристика сенсibilизации к ингаляционным и пищевым аллергенам у детей. Российский иммунологический журнал. 2020; 23 (2): 217–225. [Emelina YN. Kharakteristika sensibilizacii k ingalyacionnym I pishchevym allergenam u detej. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2020; 23 (2): 217–225. (In Russ.)] <https://doi.org/10.46235/1028-7221-262-STI>.
5. Шахова НВ, Камалтынова ЕМ, Лобанов ЮФ и др. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсibilизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (1): 88–93. [Shakhova NV, Kamaltynova EM, Lobanov YuF, Kashinskaya TS. The prevalence of allergic and non-allergic bronchial asthma and the spectrum of sensitization among children of preschool age living in urban areas of the Altai Territory: a momentary population study. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2019; 64 (1): 88–93. (In Russ.)]
6. Левина ЮГ, Калугина ВГ, Намазова-Баранова ЛС и др. Идентификация распространенности пыльцевой и пищевой сенсibilизации у детей с различными вариантами атопического фенотипа (промежуточные результаты исследования). Педиатрическая фармакология. 2022; 19 (5): 394–403. [Levina JG, Kalugina VG, Namazova-Baranova LS. et al. Identification of Pollen and Food Sensitization Prevalence in Children with Different Atopic Phenotype Variants (Intermediate Study Results). Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology. 2022; 19 (5): 394–403. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2464>.
7. Емелина ЮН, Воронцова ОА, Бельтюков ЕК. Анализ аэропаллинологического спектра в г. Екатеринбурге. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021; 4: 42–44. [Emelina UN, Voroncova OA, Bel'tyukov EK. Analiz aeropalinologicheskogo spektra v g. Ekaterinburge. Allergologia i immunologia v pediatrii. 2021; 4: 42–44. (In Russ.)]
8. Карасева ВС, Селезнева ЮМ, Казакова МВ и др. Фенологический анализ динамики пыления злаков в Рязани. Бюл. МОИП. Отд. биол. 2021; 126 (6): 18–28. [Karaseva VS, Selezneva YuM, Kazakova MV, et al. Phenological Analysis of Grass Pollination in Ryazan. Byul. MOIP. Otd. biol. 2021; 126 (6): 18–28. (In Russ.)]
9. Sapkota A, Murtugudde R, Curriero FC, et al. Associations between alteration in plant phenology and hay fever prevalence among US adults: Implication for changing climate. PLoS One. 2019 Mar 28; 14 (3): e0212010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212010>.
10. Смолкин ЮС, Трусова ОВ, Алискандиева ЗА и др. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (позиционная статья). Аллергология и иммунология в педиатрии. 2023; 4: 5–30. [Smolkin YuS, Trusova OV, Aliskandieva ZA et al. 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; 4: 5–30. (In Russ.)] <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>.
11. Жукова НВ, Килесса ВВ, Костюкова ЕА и др. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Крымский терапевтический журнал. 2021; 3: 11–16. [Zhukova NV, Kilessa VV, Kostyukova EA et al. Allergen-specific immunotherapy. *Krymsky terapevtichesky journal*. 2021; 3: 11–16. (In Russ.)]
 12. Елисютина ОГ, Шершакова НН, Смирнов ВВ и др. Новые подходы к аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ): разработка рекомбинантной вакцины от аллергии на пыльцу березы. *Иммунология*. 2022; 43 (6): 621–631. [Elisyutina OG, Shershakova NN, Smirnov VV et al. New approaches to allergen-specific immunotherapy (ASIT): development of a recombinant vaccine against birch pollen allergy. *Immunologiya*. 2022; 43 (6): 621–31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-621-631>.
 13. Климов ВВ, Кошкарлова НС, Свиридова ВС, Климов АВ. Аллерген-специфическая иммунотерапия при аллергическом рините. Бюллетень сибирской медицины. 2022; 21 (2): 168–174. [Klimov VV, Koshkarova NS, Sviridova VS, Klimov AV. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022; 21 (2): 168–174. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-168-174>.
 14. Левина ЮГ, Намазова-Баранова ЛС, Вишнева ЕА и др. Интегративный анализ эпидемиологического профиля клинико-лабораторных маркеров сенсибилизации у детей: результаты поперечного исследования. Педиатрическая фармакология. 2021; 2: 118–133. [Levina JG, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA et al. Integrative Analysis of Epidemiological Profile of Sensitization Clinical Laboratory Markers in Children: Cross-Sectional Study Results. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2021; 2: 118–133. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v18i2.2251>.
 15. Андронова ЕВ, Лепешкова ТС. Особенности сенсибилизации у детей раннего возраста с аллергическим ринитом, проживающих в городах Магнитогорск и Белорецк. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 4: 14–21. [Andronova EV, Lepeshkova TS. Sensitization peculiarities for children with allergic rhinitis living in Magnitogorsk and Beloretsk cities. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 4: 14–21. (In Russ.)] <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-14-21>.
 16. Крутихина СБ, Яблокова ЕА. Аллергический ринит у детей: современный взгляд на терапию. Медицинский совет. 2020; 1: 130–133. [Krutikhina SB, Yablokova EA. Allergic rhinitis in children: a modern view of therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020; 1: 130–133. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-130-133>.
 17. Новик ГА, Жданова МВ, Демидова АС. Транскутанная сенсибилизация. Всё ли мы знаем? Бюллетень сибирской медицины. 2021; 20 (4): 180–192. [Novik GA, Zhdanova MV, Demidova AS. Epicutaneous sensitization. What do we know? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 180–192. (In Russ.)] <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-180-192>.
 18. Кашинская ТС, Шахова НВ, Лобанов ЮФ и др. Спектр сенсибилизации при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста. Педиатрическая фармакология. 2021; 4: 286–291. [Kashinskaya TS, Shahova NV, Lobanov YuF, Bishevskaya NK. Sensitization Spectrum in Preschool Children with Atopic Dermatitis. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2021; 18 (4): 286–291. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v18i4.2292>.
 19. Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): A review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Oct; 123 (4): 359–365. (In Eng.) <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.07.022>.
 20. Poncet P, Sénéchal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jun; 16 (6): 561–578. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1774366>.
 21. Юдинцева ОС, Пеньков ДГ, Ульяничева ЕС. Оральный аллергический синдром. Медицина: теория и практика. 2020; 5 (1): 87–94. [Yudinceva OS, Pen'kov DG, Ul'yanicheva ES. Oral'ny`j allergicheskij sindrom. *Medicina: teoriya i praktika*. 2020; 5 (1): 87–94. (In Russ.)]
 22. Печкуров ДВ, Тяжева АА, Коновалова АМ, Порецкова ГЮ. Современные возможности диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии. Практическая медицина. 2020; 18 (4): 57–62. [Pechkurov DV, Tyazheva AA, Konovalova AM, Porretzkova GYu. Modern opportunities for diagnosing gastrointestinal food allergy. *Practical medicine*. 2020; 18 (4): 57–62. (In Russ.)] <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-4-57-62>.
 23. Гайдук ИМ, Колтунцева ИВ, Новикова ВП, Ревнова ВО, Лапина ЕЮ, Хавкин АИ. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей: оральный аллергический синдром. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 197 (1): 120–129. [Gaiduk IM, Koltuntseva IV, Novikova VP, Revnova MO, Lapina EYu, Khavkin AI. Gastrointestinal manifestations of food allergy in children: oral allergic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 197 (1): 120–129. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-120-129>.

24. Макарова СГ, Лаврова ТЕ, Новик ГА. Не-IgE-опосредованная гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Диагностика, дифференциальная диагностика, тактика диетотерапии. *Лечащий Врач*. 2023; 6 (26): 20–28. [Makarova SG, Lavrova TE, Novik GA. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children. Diagnostics, differential diagnostics, tactics of diet therapy. *Lechaschi Vrach*. 2023; 6 (26): 20–28.] <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.003>.
25. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Хайтов РМ и др. Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией. *Педиатрическая фармакология*. 2021; 18 (3): 245–263. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM et al. Modern Principles of Managing Children with Food Allergies. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2021; 18 (3): 245–263. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v18i3.2286>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Баскакова Е. Ю., Тарасова А. А. — создание концепции исследования, проведение экспериментального исследования, анализ и обобщение результатов исследования, работа с текстом рукописи.

Савичев Г. А. — работа с литературой, проведение экспериментального исследования, работа с текстом рукописи.

Новопольцева Е. Г. — создание концепции исследования.

Мещерякова В. В., Погодина Е. В. — анализ и обобщение результатов исследования.

Шевченко А. А. — работа с литературой.

Алдабергенова А. М., Зотова К. Е., Давыдова М. А. — работа с литературой, проведение экспериментального исследования.

Тимофеева Е. В., Ефимов Н. Е. — проведение экспериментального исследования.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Evgenia Yu. Baskakova, Alla A. Tarasova — creating a research concept, conducting an experimental study, analyzing and summarizing the research results, working with the text of the manuscript.

Georgy A. Savichev — work with literature, conducting experimental research, work with the text of the manuscript.

Ekaterina G. Novopoltseva — creation of the research concept.

Vera V. Meshcheryakova, Elena V. Pogodina — analysis and synthesis of research results.

Anna A. Shevchenko — work with literature.

Aizhana M. Aldabergenova, Kristina E. Zotova, Maria A. Davydova — work with literature, conducting experimental research.

Elena V. Timofeeva, Nikolay E. Efimov — conducting experimental research.

Целесообразность аллерген-специфической иммунотерапии бронхиальной астмы у детей с полисенсibilизацией

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-60-67>

УДК 616.248

Статья поступила 08.05.2024

Статья принята в печать 15.06.2024

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Трусова О. В.¹, Камаев А. В.¹, Коростовцев Д. С.²**¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Россия² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Россия**Трусова Ольга Валерьевна** — к. м. н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени акад. М. В. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, ORCID: 0000-0002-0854-1536, e-mail: o-tru@mail.ru.**Камаев Андрей Вячеславович** — к. м. н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, ORCID: 0000-0001-9654-3429, e-mail: andykkam@mail.ru.**Коростовцев Дмитрий Сергеевич** — д. м. н., профессор, профессор кафедры педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, e-mail: dsk552@mail.ru.**Аннотация****Актуальность.** Имеется дефицит исследований, которые бы оценивали эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) у детей с бронхиальной астмой (БА) и полисенсibilизацией.**Цель исследования:** оценить эффективность аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли (КДП) в лечении бронхиальной астмы у детей, полисенсibilизированных к круглогодичным аллергенам, на основании динамики индекса симптомов и препаратов.**Материалы и методы.** В открытое проспективное контролируемое исследование в рамках повседневной клинической практики включили 36 детей в возрасте 9,6 [6,9; 12,3] года с атопической БА средней (21 ребенок, 58%) и легкой (15 детей, 42%) степени тяжести и полисенсibilизацией к бытовым аллергенам.Каждый пациент наблюдался в исследовании в течение 4 лет: 1 год предварительного наблюдения и 3 года проведения сублингвальной АСИТ аллергенами *D. pteronyssinus*, *D. farinae* (Staloral аллерген клещей, Stallergenes Greer, Франция). За каждый год наблюдения проводили оценку симптомов БА и используемых медикаментов, рассчитывали индекс симптомов и использования препаратов. Для подтверждения сенсibilизации выполняли прик-тест по стандартной методике с аллергенами: домашняя пыль, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, шерсть кошки, шерсть собаки, перхоть лошади, перо подушки («Биомед», Россия).**Результаты.** За 2 года проведения АСИТ снижение общего индекса симптомов и препаратов составило 46,9%, а по окончании 3 лет терапии 59,8% ($p = 0,0001$ от исходного). Снижение общего индекса симптомов и препаратов, превышающее 34,9% в сравнении с исходным, отмечено у всех пациентов в исследовании.**Заключение.** Сублингвальная АСИТ аллергенами КДП высоко эффективна в лечении БА и АР у детей с бытовой полисенсibilизацией, в отношении снижения симптомов заболевания, потребности в препаратах фармакотерапии и общего индекса симптомов и препаратов.

Значимый положительный эффект регистрируется уже с первого года АСИТ и продолжает усиливаться на протяжении последующих лет терапии.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия, полисенсibilизация, клещи домашней пыли.**Для цитирования:** Трусова ОВ, Камаев АВ, Коростовцев ДС. Целесообразность аллерген-специфической иммунотерапии бронхиальной астмы у детей с полисенсibilизацией. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 60–67. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-60-67>**Для корреспонденции:**

Трусова Ольга Валерьевна, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени акад. М. В. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Россия.

E-mail: o-tru@mail.ru.

For correspondence:

Olga Valerievna Trusova, PhD, assistant professor, department of Therapy with the course on allergy and immunology, Pavlov University.

Address: 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy Str., 6–8, Russia.

E-mail: o-tru@mail.ru.

The feasibility of allergen-specific immunotherapy for bronchial asthma in children with polysensitization

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-60-67>

Received 08.05.2024

The article is accepted for publication 15.06.2024

Conflict of Interest:

The authors declare that they have no competing interests.

This study was not supported by any external sources of funding.

Olga V. Trusova¹, Andrey V. Kamaev¹, Dmitry S. Korostovtsev²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation / Pavlov University, 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy Str., 6–8, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, St. Petersburg, Litovskaya Str., 2, Russia

Olga Valerievna Trusova — PhD, assistant professor, department of Therapy with the course on allergy and immunology, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-0854-1536, e-mail: o-tru@mail.ru.

Andrey Vyacheslavovich Kamaev — PhD, assistant professor, department of General Practice (Family Medicine), Pavlov University, ORCID: 0000-0001-9654-3429, e-mail: andykkam@mail.ru.

Dmitry Sergeevich Korostovtsev — DSc, Professor, Department of Pediatrics named after Professor I. M. Vorontsov, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: dsk552@mail.ru.

Annotation

Relevance. There is a shortage of studies that would evaluate the effectiveness of allergen immunotherapy (AIT) in children with bronchial asthma (BA) and polysensitization.

The aim of the study: to evaluate AIT effectiveness with house dust mite (HDM) allergens in the treatment of BA in children polysensitized to perennial allergens, based on the dynamics of the symptoms and medications score.

Materials and methods. The open prospective controlled study included 36 children aged 9,6 [6,9; 12,3] years (from 6 years 1 months to 14 years 3 months) with moderate atopic asthma (21 children (58%) and mild asthma (15 children (42%) and polysensitization to household allergens. Each patient was observed in the study for 4 years: 1 year of preliminary observation and 3 years of sublingual AIT with *D. pteronyssinus* and *D. farinae* (Staloral, Stallergenes Greer, France). For each year of observation, asthma symptoms and medications used were assessed, and the combined Score was calculated. To confirm sensitization, a prick test was performed using a standard method with allergens: house dust, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, cat, dog, horse, pillow feather (Biomed, Russia).

Results. Over 2 years of AIT, the decrease in the symptom and medication Score was 46,9%, and at the end of 3rd year of therapy, 59,8% ($p = 0,0001$ from baseline). A decrease in the combined Score exceeding 34.9% compared to baseline was noted in all patients in the study.

Conclusion. Sublingual AIT with HDM allergens is highly effective in the treatment of asthma in children with domestic polysensitization, in terms of reducing symptoms of the disease, the need for pharmacotherapy and the combined Score of symptoms and medications. A significant positive effect was registered already from the first year of AIT and continues to increase over subsequent years of therapy.

Keywords: children, bronchial asthma, allergen immunotherapy, polysensitization, house dust mites.

For citation: Trusova OV, Kamaev AV, Korostovtsev DS. The feasibility of allergen-specific immunotherapy for bronchial asthma in children with polysensitization. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 2: 60–67. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-60-67>

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) применяется в клинической практике более 100 лет [1].

В последние 30 лет наиболее интенсивно изучается сублингвальная методика АСИТ. Сублингвальная АСИТ, по данным многочисленных клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений, в целом очень высоко эффективна, однако отдельные аспекты ее применения изучены недостаточно хорошо [1].

В частности, уровень доказательности эффективности АСИТ в лечении бронхиальной астмы

(БА) у детей ниже, чем при лечении взрослых пациентов [2].

АСИТ — это введение больному аллергическим заболеванием причинного аллергена в специально подготовленной форме, точной дозировке и с определенным интервалом на протяжении длительного времени с целью выработки иммунологической толерантности [3].

Ключевые механизмы индуцируемой толерантности при АСИТ включают изменения типа ответа аллерген-специфических Т- и В-лимфоцитов памяти в сторону регуляторного клеточного

фенотипа, с угнетением ответа 2-го типа, аллерген-специфического IgE с повышением синтеза иммуноглобулинов класса IgG₁ и IgG₄, специфических к аллергену, и последующим снижением представительства тучных клеток и эозинофилов в тканях-мишенях одновременно с повышением порога активации тучных клеток и базофилов [4].

По мере становления иммунологической толерантности снижаются симптомы при последующем контакте с причинным аллергеном (или аллергенами) [1].

Главный результат АСИТ — достижение иммунной толерантности к аллергенам — может быть замечен при последующих встречах с аллергеном (эквивалентом естественного контакта могут быть провокационные тесты с аллергеном *in vivo*) [5].

Таким образом, исходя из известных данных о механизме действия АСИТ, в первую очередь можно ожидать ее клинический эффект в отношении того аллергена (или гомологичной группы аллергенов), с которым проводится лечение.

Полисенситизация — сенситизация одновременно к двум и более видам неродственных аллергенов, выявленная методом кожных аллергологических проб или анализа специфических IgE сыворотки крови [6].

Чем больше количество аллергенов, к которым сенситизирован пациент, тем больше бывает тяжесть течения аллергического заболевания [7].

Судить об эффективности АСИТ одним из аллергенов у полисенситизированных пациентов — сложная задача.

В целом, в контролируемых клинических исследованиях АСИТ обычно не исключают участие полисенситизированных пациентов, потому что полисенситизация к аллергенам встречается часто и набор в исследование только моносенситизированных субъектов затруднителен.

В то же время исследования, которые бы целенаправленно оценивали эффективность АСИТ у пациентов с БА и полисенситизацией, встречаются относительно редко. В этом вопросе имеется дефицит научных данных.

В исследовании, проведенном на китайской популяции у детей младше 15 лет с АР, при сравнении эффективности и безопасности АСИТ с аллергенами КДП не было выявлено значимых различий между детьми с моносенситизацией к КДП и детьми с полисенситизацией. У полисенситизированных детей находили чувстви-

тельность к различным видам пыльцы, шерсти собаки, аллергенам тараканов, плесневых грибов, в дополнение к клещевой сенситизации [8].

Метаанализ 10 исследований, проведенных преимущественно в Китае и Корее, для оценки сравнительной эффективности разных методик АСИТ с аллергенами КДП у пациентов детского и взрослого возраста с АР показал отсутствие принципиальной разницы в эффективности АСИТ у моносенситизированных к КДП (566 пациентов) и полисенситизированных (547 пациентов) [9].

При проведении АСИТ у полисенситизированного пациента возникают вопросы:

1. Будет ли АСИТ высоко эффективна в отношении того аллергена, с которым проводится лечение?
2. Целесообразно ли, достаточно ли проведение аллерген-специфического лечения лишь одним аллергеном из всего спектра сенситизации пациента? [6]

Вопрос об эффективности АСИТ с аллергенами КДП закономерен, с учетом частоты встречаемости полисенситизированных больных в практике врача-аллерголога. В исследовании спектров сенситизации у детей, имеющих персистирующие респираторные аллергические заболевания, показано, что среди детей, чувствительных к КДП, моносенситизированы к одному или двум КДП лишь 17,9%. 30,2% пациентов были сенситизированы к аллергенам КДП и домашней пыли, а в 51,9% случаев выявлена полисенситизация к аллергенам КДП, домашней пыли, шерсти кошки, собаки. В большинстве случаев пациенты отмечали регулярные контакты с этими аллергенами [10].

В наиболее полном и актуальном метаанализе эффективности и безопасности АСИТ при бронхиальной астме (БА) 2017 года с использованием методики стандартизованной разности средних (SMD) показано, что АСИТ уменьшает симптомы БА: убедительные данные для моносенситизированных пациентов: SMD 2,3 (95% CI 5,53, 2,94) и всего лишь *предположительное* улучшение для полисенситизированных пациентов: SMD 0,31 (95% CI 0,65, 0,04). В отношении влияния АСИТ на объем требуемой медикаментозной терапии БА: получены предположительные данные эффективности (не убедительные) как для моносенситизированных, так и для полисенситизированных пациентов. В рамках этого метаанализа не оцени-

вали закономерности при различных видах сенсibilизации (КДП или иное), а также не проводили анализ эффекта АСИТ на динамику комбинированных индексов, учитывающих симптомы БА и потребность в терапии одновременно [11]. Таким образом, проблема прогнозирования эффективности АСИТ у полисенсibilизированных пациентов с БА требует новых практических данных и клинического осмысления.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить эффективность аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами КДП в лечении бронхиальной астмы у детей, полисенсibilизированных к круглогодичным аллергенам, на основании динамики индекса симптомов и препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено открытое проспективное контролируемое исследование в рамках повседневной клинической практики, с набором пациентов по обращаемости.

Критерии включения:

- 1) возраст от 5 до 14 лет,
- 2) атопическая бронхиальная астма, выявленная не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование,

3) наличие показаний к проведению АСИТ с аллергенами КДП: совпадение данных анамнеза, указывающих на круглогодичное течение бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом, с положительными кожными аллергологическими пробами с аллергенами КДП.

К критериям исключения относились:

- 1) тяжелое и (или) неконтролируемое течение астмы;
- 2) пыльцевая аллергия со значимыми сезонными обострениями;
- 3) невозможность для семьи пациента соблюдать необходимые процедуры исследования, сроки и кратность наблюдения.

Каждый пациент наблюдался в исследовании в течение 4 лет: 1 год предварительного наблюдения и 3 года проведения АСИТ.

За 1 год предварительного наблюдения осуществляли аллергологическое обследование, устанавливали показания к проведению АСИТ, собирали за 12 месяцев сведения о симптомах, обострениях БА и полные данные о потребности

в фармакопрепаратах для исходной оценки течения БА до начала АСИТ.

С 13-го месяца наблюдения в исследовании пациенты, в дополнение к фармакотерапии, начинали сублингвальную АСИТ с применением стандартизованных сублингвальных капель с экстрактами *D. pteronyssinus*, *D. farinae* (Staloral аллерген клещей, Stallergenes Greer, Франция), по круглогодичному протоколу, в течение 3 лет. Дозу аллерговакцины на этапе поддерживающего лечения в концентрации 300 ИР/мл (ИР — индексы реактивности, единица стандартизации препарата) определяли индивидуально, в пределах от 120 до 240 ИР/сут, ежедневно, в соответствии с действующей инструкцией по применению препарата [12].

По окончании каждого года наблюдения проводили оценку симптомов БА и используемых медикаментов за отчетный период в 12 месяцев, рассчитывали индекс симптомов и использования препаратов за каждый год наблюдения, для количественной оценки эффективности АСИТ по ранее валидированной методике [13]. В ранее проведенном сравнительном исследовании показано, что индивидуальное снижение индекса на 34,9% за 2 года проведения терапии позволяет зарегистрировать эффект проводимой АСИТ аллергенами КДП у детей с БА.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование включили 49 пациентов. За время наблюдения были исключены из исследования 5 пациентов (причины исключения: некомплаентность к лечению, незавершение наблюдения по дизайну исследования). Таким образом, 3 года АСИТ аллергенами КДП завершили 44 ребенка (28 мальчиков (64%), 16 девочек (36%). Астма средней степени тяжести зарегистрирована у 26 детей (59%), легкой степени тяжести — у 18 детей (41%).

Для подтверждения сенсibilизации выполняли прик-тест на коже передней поверхности предплечья по стандартной методике [14]. Для проведения пробы использовали аллергены: домашняя пыль, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, шерсть кошки, шерсть собаки, перхоть лошади, перо подушки («Биомед», Россия), а также тест-контрольную жидкость и раствор гистамина 0,01% в качестве негативного и позитивного контроля. Положительной считали пробу при максимальном диаметре волдыря ≥ 3 мм через 15 мин. после постановки [14] при отрицательном контроле и положительном тесте с раствором гистамина.

Таблица 1. Результаты набора пациентов в группу 1 и группу 2
Table 1. The results of study recruitment for group 1 and group 2

Пациенты	Группа 1(полисенситизация)		Группа 2 (моносенсибилизация)	
	n	%	n	%
Мальчики	23	64	5	63
Девочки	13	36	3	37
Всего	36	100	8	100

Пациентов с сенситизацией к одному или обоим КДП, а также к одному или более аллергенам бытовой группы, считали полисенситизированными (группа 1).

Пациентов с сенситизацией к одному или обоим КДП считали моносенсибилизированными (группа 2).

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета компьютерных программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения полученных результатов проверяли по критерию Шапиро. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (M) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm\sigma$); остальные — в виде медианы (Me) с указанием первого и третьего квартилей [Q_{25} ; Q_{75}]. Для оценки различий количественных показателей выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (U -критерий). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Набор пациентов в исследование проведен в 2017–2020 гг.

Распределение пациентов в группу 1 и группу 2 представлено в таблице 1.

После окончания набора пациентов в исследование установили, что корректное статистическое сравнение групп будет невозможным в связи со значительной разницей в объеме групп. Дети с моносенсибилизацией составили лишь 18,2% от общего числа имеющих сенситизацию к КДП.

В связи с этим было принято решение о проведении анализа клинической эффективности АСИТ у детей с БА и бытовой полисенситизацией.

В группу детей с бытовой полисенситизацией (36 детей) включили 23 мальчика (64%), 13 девочек (36 %), в возрасте на момент включения в исследование 9,6 [6,9; 12,3] года (от 6 лет 1 месяца до 14 лет 3 месяцев). Астма средней степе-

ни тяжести зарегистрирована у 21 ребенка (58%), легкой степени тяжести — у 15 детей (42%).

У всех детей (100%) отмечен коморбидный АР с бытовой сенситизацией.

Анализ спектра сенситизации у 36 детей с положительными пробами на аллергены КДП выявил сенситизацию к *D. farinae* в 35 случаях (97,2%), сенситизацию к *D. pteronyssinus* в 32 случаях (88,8%). Сенситизация к обоим клещам одновременно обнаружена в 35 случаях (97,2%).

Сочетанная сенситизация к домашней пыли выявлена в 22 случаях (61%), к шерсти кошки в 27 случаях (75%), к шерсти собаки в 14 случаях (39%), значительно реже выявлялась сенситизация к плесневым грибам (5 детей, 14%) и перхоти лошади (4 ребенка, 11%).

В 32 случаях (89%) случаев пациенты подтверждали постоянный контакт с бытовыми аллергенами, отличными от КДП (с кошками, собаками, очагами плесени в жилище). Контакт с аллергенами КДП считали по умолчанию постоянным у всех детей.

36 детей с бытовой полисенситизацией полностью завершили 3 года АСИТ аллергенами КДП.

Динамика суммарного индекса симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита и расхода препаратов фармакотерапии исходно и после каждого года проведения АСИТ представлена в таблице 2.

За 3 года проведения АСИТ аллергенами КДП в группе детей с бытовой полисенситизацией показана положительная динамика клинических проявлений БА у детей и снижение потребности в медикаментах.

Суммарный балл симптомов за 3 года терапии у пациентов постоянно снижался, наименьший балл симптомов отмечен у пациентов через 3 года терапии. Среднее индивидуальное снижение уровня симптомов через 3 года АСИТ составило 60,1%.

Показатель медикаментозной нагрузки также снижался ежегодно. Среднее индивидуальное снижение балла препаратов через 3 года терапии составило 68,98%.

Таблица 2. Динамика суммарного индекса симптомов и препаратов исходно и после каждого года проведения АСИТ

Table 2. The dynamics in the combined symptom and medication score before and after each year of allergen immunotherapy

Время Показатель	Исходно Значение	Год лечения 1-й Значение	Р*	Год лечения 2-й Значение	Р**	Год лечения 3-й Значение	Р***
Индекс симптомов, баллы, $M \pm \sigma$	11,17 $\pm$ 1,29	6,94 $\pm$ 1,31	0,063	5,82 $\pm$ 0,97	0,029	4,39 $\pm$ 0,64	0,0001
Динамика от исходного, %, $M \pm \sigma$	НП	37,51 $\pm$ 14,72	0,41	48,89 $\pm$ 11,83	0,036	60,1 $\pm$ 7,64	0,01
Индекс препаратов, баллы, $M \pm \sigma$	12,87 $\pm$ 0,8	10,24 $\pm$ 1,71	0,074	6,95 $\pm$ 1,71	0,00001	5,28 $\pm$ 1,09	0,00001
Динамика от исходного, %, $M \pm \sigma$	НП	20,44 $\pm$ 12,56	0,06	46,97 $\pm$ 8,39	0,0026	68,98 $\pm$ 7,67	0,00001
Суммарный итоговый индекс, баллы, $M \pm \sigma$	24,05 $\pm$ 1,23	17,18 $\pm$ 1,56	0,047	12,77 $\pm$ 1,46	0,0001	9,67 $\pm$ 0,91	0,00001
Динамика от исходного, %, $M \pm \sigma$	НП	28,57 $\pm$ 9,63	0,041	46,9 $\pm$ 16,39	0,0001	59,8 $\pm$ 14,93	0,0001

* 1-й год лечения в сравнении с исходным.

** 2 года лечения в сравнении с исходным.

*** 3 года лечения в сравнении с исходным.

Общий индекс симптомов и препаратов неуклонно снижался за 3 года проведения АСИТ. Статистической значимости снижение достигло через 2 года терапии ($-46,9\%$, $p = 0,0001$), а по окончании 3 лет терапии он снизился на $68,98\%$ ($p = 0,0001$). Снижение общего индекса симптомов и препаратов, превышающее $34,9\%$ в сравнении с исходным, отмечено у всех пациентов в исследовании.

Статистически значимое различие в значении общего индекса симптомов и препаратов в сравнении с исходным уровнем отмечено уже через 1 год проведения АСИТ и сохранялось до конца трехлетнего периода лечения.

За 3 года терапии ни у одного пациента не было отмечено «эффекта ускользания» в виде прогрессирования симптомов или нарастания потребности в препаратах для лечения БА на фоне проведения АСИТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В современных условиях дети проводят в помещениях все больше времени, в связи с чем важны разработки препаратов для АСИТ с различными бытовыми, эпидермальными аллергенами. К сожалению, в практике аллергологов в России и многих других стран из круглогодичных аллергенов для лечения доступны только препараты аллергенов КДП [3].

Объем данных о сравнительной эффективности АСИТ аллергенами КДП у детей с моно- и по-

лисенсibilizацией для лечения БА остается недостаточным.

В проведенном исследовании, при наборе по обращаемости на консультацию врача аллерголога-иммунолога, дети с моносенсибилизацией составили лишь $18,2\%$ среди имеющих сенсибилизацию к КДП. В предыдущем исследовании характеристик сенсибилизации при аллергии к КДП у детей с АР или коморбидными БА и АР с круглогодичной симптоматикой были получены сходные результаты ($17,9\%$ моносенсибилизированных) [10].

За 3 года терапии АСИТ аллергенами КДП удалось показать значимую динамику клинических проявлений БА и АР у полисенсibilизированных пациентов детского возраста и снижение потребности в медикаментах.

Пациентам, получающим АСИТ аллергенами КДП, удалось за 3 года терапии добиться существенного снижения уровня симптомов на фоне снижения медикаментозной терапии. Среднее снижение общего индекса симптомов и препаратов составило за второй год лечения $46,9\%$, при этом всем детям, получающим АСИТ, удалось преодолеть порог в $34,9\%$ снижения по общему индексу за 2 года терапии. В предшествующем исследовании оценки эффективности АСИТ аллергенами КДП в лечении БА у детей показано, что снижение общего индекса симптомов и препаратов на $34,9\%$ достоверно свидетельствует о наступлении

клинического эффекта АСИТ (в сравнении с контрольной группой не получающих АСИТ) [13].

Таким образом, в условиях реальной клинической практики полисенситизация к аллергенам бытовой группы (КДП, домашняя пыль, шерсть животных) встречается у детей с БА исключительно часто, что не позволило провести сравнительное исследование эффективности АСИТ аллергенами КДП в группах детей с полисенситизацией и моносенситизацией.

Практические подходы к лечению полисенситизированных пациентов недостаточно разработаны [6], хотя большинство экспертов согласны в том, что наличие полисенситизации не должно быть препятствием для назначения АСИТ детям с респираторными аллергическими заболеваниями [7].

Полисенситизированные к ингаляционным аллергенам (в том числе к КДП, шерсти кошки, пыльце растений) пациенты с БА, контролируемой на терапии ступени 2–4 по GINA, могут быть перспективными ответчиками на АСИТ [2], в том числе если их лечат только одним аллергеном из спектра сенситизации — аллергеном КДП [15]. Отметим также, что для реализации таких высоких результатов важно использовать высокодозные лечебные аллергены, содержащие полный спектр значимых мажорных и минорных аллергенов, коим,

безусловно, является препарат Staloral аллерген клещей, Stallergenes Greer, Франция. В целом, многими научными обществами рекомендована специфическая оценка различных препаратов для АСИТ, поскольку у препаратов для АСИТ отсутствует общий класс-эффект [16]. Широкий перенос данных об эффективности конкретных лечебных аллергенов на все препараты для АСИТ, вводимые одинаковым образом, не поддерживается [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полисенситизация к бытовым аллергенам преобладает у детей дошкольного и школьного возраста со сформировавшейся атопической БА и аллергией к КДП.

Выявление полисенситизации не должно быть препятствием для назначения АСИТ аллергенами КДП детям с респираторными аллергическими заболеваниями.

Сублингвальная АСИТ аллергенами КДП высоко эффективна в лечении БА и АР у детей с бытовой полисенситизацией, в отношении снижения симптомов заболевания, потребности в препаратах фармакотерапии и общего индекса симптомов и препаратов. Эффект АСИТ устанавливается начиная с 1 года и сохраняется на протяжении 3 лет проведения терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

3. Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2020; 75: 1107–1120. <https://doi.org/10.1111/all.14113>.
4. de Blay F, Gherasim A, Casale TB et al. Which patients with asthma are most likely to benefit from allergen immunotherapy? *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149 (3): 833–843. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.011>.
5. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31, Suppl. 25: 1–101. <https://doi.org/10.1111/pai.13189>.
6. Zemelka-Wiacek M, Agache I, Akdis CA et al. Hot topics in allergen immunotherapy, 2023: Current status and future perspective. *Allergy*. 2024; 79: 823–842. <https://doi.org/10.1111/all.15945>.
7. Pfaar O, Bousquet J, Durham S et al. One hundred and ten years of allergen immunotherapy: A journey from empiric observation to evidence. *Allergy*. 2022; 77 (2): 454–468. <https://doi.org/10.1111/all.15023>.
8. Bahceciler NN, Yuruker O. Planning and approach to allergen-specific immunotherapy in polyallergic patients. *Immunotherapy*. 2020; 12 (8): 577–585. <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0182>.
9. Ciprandi G, Alesina R, Ariano R et al. Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2008; 40: 77–83.
10. Zhang YZ, Luo J, Wang ZH, Wang J. Efficacy and safety of sublingual dust mite drops in children with mono- or polysensitized allergic rhinitis. *Am J Otolaryngol*. 2019; 40 (5): 755–760. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.07.010>.
11. Phinyo P, Kriekerati T, Wongyikul P et al. House dust mite allergen immunotherapy for monosensitized versus polysensitized patients with allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2022; 40 (4): 337–352. <https://doi.org/10.12932/ap-190822-1440>.
12. Трусова ОВ, Камаев АВ, Ляшенко НЛ, Макарова ИВ. Клинико-anamнестические характеристики и результаты аллергологического обследования у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом при аллергии на клещей домашней

- пыли. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021; 3 (66): 40–48. [Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, Makarova IV. Clinical and anamnestic characteristics and results of allergological testing in children with bronchial asthma and allergic rhinitis in case of allergy to house dust mites. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2021; 3 (66): 40–48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-40-48>.
13. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72: 1825–1848. <https://doi.org/10.1111/all.13208>.
14. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сталораль «Аллерген клещей» капли подъязычные. URL: [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-008340_10/InstrImg_2021_4_1_1467743/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-008340_10\[2021\]_4.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-008340_10/InstrImg_2021_4_1_1467743/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-008340_10[2021]_4.pdf). Ссылка активна на 05.03.2023.
15. Трусова ОВ, Камаев АВ, Трофимов ВИ, Макарова ИВ. Оценка клинической эффективности аллерген-специфической терапии с аллергенами клещей домашней пыли у пациентов с бронхиальной астмой с помощью индекса симптомов и препаратов. Практическая пульмонология. 2020; 4: 10–15. [Trusova OV, Kamaev AV, Trofimov VI, Makarova IV. The assessment of clinical efficacy of allergen-specific therapy with house dust mite allergens in patients with asthma using symptom index and drugs. *Prakticheskayapulmonologiya*. 2020; 4: 10–15. (In Russ.)]
16. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012; 67: 18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>.
17. Zhang AZ, Liang ME, Chen XX et al. Clinical Evaluation for Sublingual Immunotherapy With *Dermatophagoides farinae* in Polysensitized Allergic Asthma Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 645356.
18. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018; 73: 765–798. <https://doi.org/10.1111/all.13317>.
19. 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>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Трусова О. В. — разработка дизайна исследования, проведение исследования, разработка дизайна статьи, написание текста, редактирование текста.

Камаев А. В. — проведение исследования, проведение статистической обработки, разработка дизайна статьи, написание текста, редактирование текста.

Коростовцев Д. С. — концепция исследования, редактирование текста.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Olga V. Trusova — study design development, study conduction, article design development, text writing, text editing.

Andrey V. Kamaev — study conduction, conducting statistical processing, article design development, text writing, text editing.

Dmitry S. Korostovtsev — study concept, text editing.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты и их законные представители добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Consent for publication. Written consent for publication of relevant medical information within the manuscript was obtained from the patients and patient's parents.

Локальные проявления перекрестной пищевой аллергии у детей с клиническими симптомами респираторной аллергии на пыльцу березы: пути решения

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-68-81>

Статья поступила 11.05.2024
Статья принята в печать 15.06.2024
УДК 616-08-039.57

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Лепешкова Т. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, 620028, ул. Репина, 3, Россия

Лепешкова Татьяна Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, г. Екатеринбург, Россия, ORCID ID: 0000-0002-0716-3529, e-mail: levlp@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Согласно современным данным, синдром оральной аллергии (ОАС) чаще всего формируется у пациентов, чувствительных к семейству Березовых. До 73% пациентов с аллергией на березу испытывают ОАС. У 86% из них оральные симптомы проявляются круглый год, что существенно влияет на качество жизни этих пациентов. Эффективность иммунотерапии в лечении симптомов респираторной аллергии не вызывает сомнений, в то время как влияние на проявления перекрестной пищевой аллергии требует дополнительного изучения.

Цель. Установить клиническую эффективность формирования оральной толерантности к фруктам и овощам под влиянием аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer, Франция).

Материал и методы. В проспективное открытое сравнительное лонгитудинальное исследование включены 184 пациента с респираторной аллергией на пыльцу березы в возрасте от 5 до 16 лет с подтвержденной сенсibilизацией к мажорной молекуле (Bet v 1). Дети основной группы (n = 134, 7,0 [5,0; 9,0] года) имели ОАС. Дети группы сравнения (n = 50, 7,0 [6,0; 10,0] года) ОАС не имели. Клинический осмотр, общеклинические и аллергологические обследования проведены каждому ребенку. Компонентная аллергодиагностика выполнена на мультиплексной панели (ISAC-112, ImmunoCAP) детям с ОАС (n = 40), которые имели множественные проявления перекрестной пищевой аллергии. Пациенты обеих групп (n = 184) получили трехлетний курс АСИТ аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer, Франция).

Результаты. У пациентов с ОАС удалось добиться формирования оральной толерантности (полной или частичной) к свежим овощам и фруктам в 88,81% (n = 119, p = 0,000). Отмечено уменьшение интенсивности и продолжительности респираторных симптомов аллергии в сезон поллинииции, потребности в фармакотерапии после трехлетнего курса АСИТ Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer, Франция) у детей обеих групп.

Заключение: трехлетняя АСИТ аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer, Франция) способна формировать оральную толерантность у детей с перекрестной пищевой аллергией к протеинам PR-10 овощей и фруктов.

Ключевые слова: дети, синдром оральной аллергии, аллерген-специфическая иммунотерапия.

Для цитирования: Лепешкова Т.С. Локальные проявления перекрестной пищевой аллергии у детей с клиническими симптомами респираторной аллергии на пыльцу березы: пути решения. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 68–81. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-68-81>

Local manifestations of cross food allergy in children with clinical symptoms of respiratory allergy to birch pollen: solutions

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-68-81>

Received 11.05.2024
The article is accepted for publication 15.06.2024

Conflict of interest:

The author declares that there are no competing interests
The study was not supported by any external sources of funding.

Для корреспонденции:

Лепешкова Татьяна Сергеевна — д. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации.

Адрес: 620028, г. Екатеринбург, 620028, ул. Репина, 3, Россия.

E-mail: levlp@mail.ru.

For correspondence:

Lepeshkova Tatyana Sergeevna — MD, docent of professor of polyclinic Pediatrics Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Urals State Medical University" of the Ministry of Health of Russia

Address: 620028, Yekaterinburg, 620028, 3 Repina str., Russia.

E-mail: levlp@mail.ru.

Tatiana S. Lepeshkova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Urals State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, 620028, 3 Repina str., Russia

Tatiana Sergeevna Lepeshkova — Doc. of Sci. Associate professor of Department of polyclinic Pediatrics Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "The Urals State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, ORCID ID: 0000-0002-0716-3529, e-mail: levlp@mail.ru.

Annotation

Introduction. According to modern data, Oral Allergy Syndrome (OAS) is most often formed by patients sensitized to the birch family: up to 73% of patients allergic to birch experienced OAS. 86% of them experience their oral symptoms year-round, which significantly affects the quality of life of these patients. The effectiveness of AIT in the treatment of respiratory allergy symptoms is beyond doubt, while the effect on the manifestations of cross-food allergies requires additional study.

Objective. To study the clinical effectiveness of the formation of oral tolerance to fruits and vegetables under the influence of allergen-specific immunotherapy (ASIT) with the allergen Staloral® "Birch pollen allergen" (Stallergenes Greer, France).

Material and methods. The study (prospective open comparative longitudinal) included 184 patients with respiratory allergy to birch pollen aged 5 to 16 years with confirmed sensitization to the major molecule (Bet v 1). Children of the main group (n = 134, 7.0 [5.0; 9.0] years) had OAS. Children from the comparison group (n = 50, 7.0 [6.0; 10.0] years) did not have OAS. A clinical examination, general clinical and allergological examinations were carried out for each child. Component allergy diagnostics was performed using a multiplex panel (ISAC-112, ImmunoCAP) for children with OAS (n = 40) who had multiple manifestations of cross-food allergies. Patients of both groups (n = 184) received a three-year course of AIT with the allergen Staloral® "Birch pollen allergen".

Results. In patients with OAS, it was possible to achieve the formation of oral tolerance (total or partial) to fresh vegetables and fruits in 88.81% (n = 119, p = 0.000). There was a decrease in the intensity and duration of respiratory allergy symptoms during the pollination season, and the need for pharmacotherapy after a three-year course of AIT Staloral® "Birch pollen allergen" in children of both groups.

Conclusions: three-year AIT with the allergen Staloral® "Birch pollen allergen" is able to form oral tolerance in children with cross food allergies to PR-10 proteins of vegetables and fruits.

Keywords: children, oral allergy syndrome, allergen-specific immunotherapy.

For citation: Lepeshkova TS. Local manifestations of cross food allergy in children with clinical symptoms of respiratory allergy to birch pollen: solutions. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 2: 68–81. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-68-81>

ВВЕДЕНИЕ

Пыльца березы является главным триггером сезонной аллергии на Среднем Урале. Оральный аллергический синдром (ОАС, или синдром оральной аллергии) — совокупность клинических проявлений IgE-опосредованных немедленных аллергических реакций на слизистой оболочке полости рта и глотки у пациентов с пылевой сенсibilizацией [1]. ОАС относится к перекрестной пищевой аллергии (ПА), вызываемой термо- и хемолабильными молекулами [2]. В основе его лежит перекрестная реактивность между пыльцевыми и пищевыми растительными аллергенами, возникающая из-за схожести пространственной конфигурации и аминокислотной последовательности молекул [2]. Наиболее часто ОАС формируют пациенты, которые имеют сенсibilizацию к березе или к сорным травам (амброзия, полынь). Поскольку на Урале наиболее часто встречается сенсibilizация к пыльце деревьев семейства Букоцветные (Fagales), основным представителем которого является береза бородавчатая (*Betula verrucosa*), то проявления ОАС у уральских детей

чаще всего возникают вследствие сенсibilizации детей к пыльце березы.

Мажорный аллерген березы — Bet v 1, относящийся к суперсемейству белков протеины PR-10 (Pathogenesis-Related-10 proteins, патогенез-ассоциированные белки класса 10), имеет гомологию с молекулами овощей (морковь — Dau s 1, сельдерей — Api g 1.01, картофель — Sol t 1), фундука (Cor a 1.0401), арахиса (Ara h 8), зеленых бобов (Vig r 1), клубники (Fra a 1), киви (Act d 8), а также фруктов семейства Rosaceae: яблок — Mal d 1, персиков — Pru p 1, черешни — Pru av 1, груши — Pyr c 1, абрикосов — Pru ar 1 и других [2]. Почему одни пациенты, сенсibilizированные к пыльце березы, формируют ОАС, а другие нет — пока не ясно. Также не установлено, к каким фруктам из семейства Rosaceae у детей, проживающих в средней полосе России, чаще всего формируется сенсibilizация, как быстро и какие клинические симптомы являются преобладающими.

Зачастую проявления ОАС серьезно нарушают качество жизни больных [3], заставляя их полностью отказаться от фруктов и овощей, на которые

они реагируют. Опубликованные исследования об эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) на респираторные симптомы аллергии стали отправной точкой для применения данного метода терапии у детей с ОАС и симптомами сезонной аллергии [4]. Препарат Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (производитель Stallergenes Greer, Франция) представляет собой иммунобиологический препарат, содержащий экстракт аллергена из пыльцы березы 10 ИР/мл и 300 ИР/мл (ИР — индекс реактивности — биологическая единица стандартизации). При проведении АСИТ происходит: 1) торможение как ранней, так и поздней фаз немедленной аллергической реакции; 2) появление специфических антител (IgG), играющих роль «блокирующих» антител; 3) снижение специфических IgE в сыворотке крови, снижение реактивности клеток, участвующих в атопических реакциях; 4) повышение активности взаимодействия между Th2- и Th1-лимфоцитами, приводящее к положительному изменению уровня цитокинов (снижению уровня IL-4 и повышению γ -интерферона), регулирующих продукцию IgE [5]. Положительное влияние на механизмы формирования толерантности и эффективность АСИТ пыльцевыми аллергенами в купировании респираторных симптомов поллиноза [6] явились основанием для инициирования настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить клиническую эффективность формирования вторичной оральной толерантности к свежим фруктам и овощам семейства растений Розоцветные под влиянием АСИТ аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» и оценить выраженность респираторных симптомов и потребность в медикаментозной терапии под влиянием АСИТ в сезон цветения березы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор — академик РАН, проф., д.м.н. О.П. Ковтун). Набор клинического материала осуществлялся в период с 2017 по 2020 гг. на базе ГАУЗ СО «ДГП № 13» (главный врач — к. м. н. С.С. Аверьянова). Протокол и дизайн исследования одобрены Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 15 декабря 2017 г. Законные представители детей подпи-

сали добровольное информированное согласие на участие своего ребёнка в клиническом исследовании и обработку его персональных данных.

В проспективное открытое сравнительное лонгитудинальное исследование вошли 184 ребенка. Дети основной группы — 75 мальчиков и 59 девочек ($n = 134$), в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст 7,0 [5,0; 9,0], $7,18 \pm 2,52$ года, с подтвержденной сенсibilизацией к мажорной молекуле березы Bet v 1, имеющие респираторные симптомы сезонной аллергии на пыльцу березы и ОАС. В группу сравнения вошли дети ($n = 50$), в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст 8,0 [6,0; 10,0], $7,84 \pm 2,26$ года с подтвержденной сенсibilизацией к мажорной молекуле березы Bet v 1, страдающие сезонной пыльцевой аллергией на пыльцу березы, но не имеющие ОАС.

Пациентам обеих групп были проведены: сбор анамнеза, физикальное исследование, общеклинические и стандартное аллергологическое (прик-тесты) обследования, определение sIgE к экстракту березы и мажорной молекуле (Bet v 1 — IgE, Bet v 1 — IgG) методом ImmunoCAP (Phadia AB, Уппсала, Швеция). Результат исследования считался положительным при значении $>0,1$ kUA/L. Детям с множественной перекрестной пищевой аллергией из основной группы ($n = 40$) выполнена компонентная аллергодиагностика на мультиплексной панели ISAC-112 (ImmunoCAP Thermo Fisher Scientific/Phadia (Уппсала, Швеция)). Результат исследования выражался в единицах ISAC: 1) менее 0,3 ISU-E — необнаруживаемый; 2) 0,3–0,9 ISU-E — низкий; 3) 1,0–14,9 ISU-E — умеренный/высокий; 4) $>15,0$ ISU-E — очень высокий.

Всем пациентам ($n = 184$), была проведена АСИТ сертифицированным сублингвальным аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (производитель Stallergenes Greer, Франция) в соответствии с инструкцией к препарату. Лечение проводили предсезонно-сезонно в течение трех лет (2018, 2019, 2020). Ежегодно терапия иницировалась в январе и заканчивалась по окончании сезона цветения березы (в июне). Лечение состояло из двух этапов: начальной (9–21 день) и поддерживающей терапии (5–6 месяцев). На начальном этапе пациенту ежедневно подязычно вводился аллерген (в каплях) в концентрации 10 ИР/мл с одного нажатия на дозатор с постепенным увеличением дозы до пятикратной. Далее переходили к концентрации 300 ИР/мл и продолжали тера-

пию в ежедневном режиме с одного нажатия до четырехкратного увеличения. Поддерживающую (оптимально переносимую) дозу, подобранную для каждого пациента индивидуально, продолжали вводить ежедневно подъязычно в течение 2–3 месяцев до сезона цветения и в сезон поллинииции (продолжительность всей терапии 5–6 месяцев). Лечение проводили в течение 3 лет подряд.

Клиническая эффективность АСИТ на респираторные симптомы оценивалась по дневникам симптомов, которые пациенты заполняли ежедневно в сезон поллинииции. После трехлетнего курса АСИТ эффективность терапии в 100% означала полное отсутствие симптомов поллиноза у пациента на третий год лечения; 50% эффективность — снижение выраженности и продолжительности симптомов в 2 раза; 0% — отсутствие клинического эффекта от АСИТ. Уменьшение клинических симптомов на 75–80% при АСИТ расценивали как достижение хорошего клинического эффекта. После завершения трехлетнего курса АСИТ также была проведена оценка эффективности проведенной терапии на симптомы перекрестной пищевой аллергии по возможности употреблять косточковые фрукты и овощи в сыром виде: 100% эффективности — полное отсутствие симптомов ОАС и возможность употреблять сырыми все косточковые фрукты и овощи на третий год лечения; 50% эффективности — снижение выраженности и продолжительности симптомов в 2 раза и возможность употреблять некоторые фрукты/овощи сырыми; 0% — отсутствие эффекта на симптомы ОАС.

При создании первичных баз данных применяли редактор Excel 2010 (Microsoft, США). Для описания выборочного распределения количественных признаков использовали показатели: медиана (Me), верхний (Q1) и нижний (Q3) квартили (интерквартильный размах), среднее значение (M) и среднееквадратическое отклонение (σ). Качественные признаки выражались через проценты с расчетом 95% доверительного интервала. Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводили путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или критерия Z с поправкой Йейтса. Двухвыборочный критерий Уилкоксона (критерий Манна — Уитни) применялся для оценки различий между двумя выборками по признаку,

измеренному в количественной или порядковой шкале. Малые величины рассчитывались критерием Фишера. Выявление линейной зависимости между изучаемыми явлениями проводили методом корреляционного анализа, высчитывая коэффициент корреляции Спирмена. Сравнение исследуемых факторов в группах проводилось расчетом показателя «отношения шансов» (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия считали статистически значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По полу и возрасту статистически значимых различий в группах установлено не было. Значимые достоверные различия были выявлены по некоторым нозологиям и приведены в таблице 1.

Дети, взятые в исследование ($n = 184$), имели более двух аллергологических диагнозов. Так, у пациентов из основной группы исследования ($n = 134$) только два диагноза (аллергический ринит сезонный (АРС) и аллергический конъюнктивит сезонный (АКС)) были у трети пациентов (29,10%), три (АРС+АКС и бронхиальная астма или атопический дерматит или рецидивирующая спонтанная крапивница) отмечались у 47,01% ($n = 63$), четыре диагноза (АРС+АКС+БА и АтД или рецидивирующая спонтанная крапивница) — у 23,88% ($n = 32$), что достоверно не отличалось от пациентов без ОАС — 36,00, 44,00, 10,00% соответственно.

На момент включения в исследование 100% детей основной группы имели жалобы на локальные проявления пищевой аллергии — ОАС: зуд и покалывающая боль слизистой оболочки полости рта, дисфония, быстро начинающийся ангиоотек губ, языка, мягкого неба и (или) глотки, сопровождаемые зудом в ушах и ощущением «комка в горле» при употреблении свежих овощей (морковь, сельдерей), фруктов (яблоко, персик, вишня, черешня, груша и др.), орехов (фундук) (табл. 2). Симптомы ОАС возникали сразу в момент употребления растительной пищи (фрукты, овощи, орехи) или спустя короткое время после контакта пищевого продукта со слизистой оболочкой полости рта (5–10 минут) и, как правило, самостоятельно купировались (рисунок 1 размещен в виде приложения на странице статьи: <https://adair.elpub.ru>).

Таблица 1. **Аллергические и соматические заболевания у детей в изучаемых группах (n = 183)**
Table 1. **Allergic and somatic diseases in children in the study groups (n = 183)**

Аллергические и соматические заболевания	Группа с ОАС (n = 134)		Группа сравнения (n = 50)		p
	абс.	%	абс.	%	
Рецидивирующая аллергическая крапивница, L50.0	38	28,36	12	24,00	>0,05
Ангиоотеки T78.3	64	47,76	12	24,00	>0,05
Аллергический ринит сезонный J30.1	134	100,00	50	100,0	>0,05
Аллергический конъюнктивит сезонный H10.1	134	100,0	50	100,0	>0,05
Оральный аллергический синдром T78.9	134	100,0	0	0,00	0,000**
Бронхиальная астма J45.0	50	37,31	23	46,00	>0,05
Аллергический ринит круглогодичный J30.3	83	61,94	21	42,00	0,02*
Атопический дерматит, L20	28	20,89	8	16,00	>0,05
Гипертрофия небных миндалин J35.1	7	5,22	6	12,00	>0,05
Гиперреактивность дыхательных путей J39.3	27	20,15	15	30,00	>0,05
Рецидивирующий ларинготрахеит J04.2	22	16,42	9	18,00	>0,05
Острый бронхит с БОС, повторяющиеся эпизоды, J40	27	20,15	16	32,00	>0,05
Внебольничная пневмония J12-18	4	2,99	2	4,00	>0,05
ГЭР без эзофагита (1–2 ст.), K21.9	18	13,43	8	16,00	>0,05

Примечание: * — достоверность различий между исследуемыми группами $p < 0,05$; ** — достоверность различий между группами $p < 0,01$; ОАС — оральный аллергический синдром, БОС — бронхообструктивный синдром.

У 47,76% (n = 64) пациентов отмечались эпизоды выраженного ангиотека слизистой оболочки полости рта и крапивница, требовавшие не только приема антигистаминных препаратов, а и вызова бригады скорой медицинской помощи.

Растительные продукты — провокаторы ОАС для каждого пациента были свои. Овощи, фрукты, орехи и другие растительные продукты, вызывав-

шие ОАС у детей в группе с локальными проявлениями ПА, представлены на рисунке 2.

Как видно из рисунка 2, фруктом, на который сильнее всего реагировали дети, было яблоко (35%). Яблоко оказалось тем фруктом, который дети любили и ели больше, чем все остальные. Другие косточковые фрукты (26%), орехи (20%), морковь (12%) вызывали реакции реже. На начало исследования у некоторых детей сохранялись

Таблица 2. **Проявления орального аллергического синдрома (n = 134)**
Table 2. **Manifestations of oral allergic syndrome (n = 134)**

Симптомы орального аллергического синдрома (ОАС)	Группа с ОАС	
	абс.	%
Зуд слизистой оболочки полости рта	134	100,00
Зуд в глотке	58	43,28
Отек губ, языка, мягкого неба или глотки	46	34,33
Ощущение «комка в горле»	30	22,39
Гиперсаливация	17	12,69
Зуд в ушах	14	10,45
Дисфония	14	10,45
Покалывающая боль слизистой оболочки полости рта	7	5,22

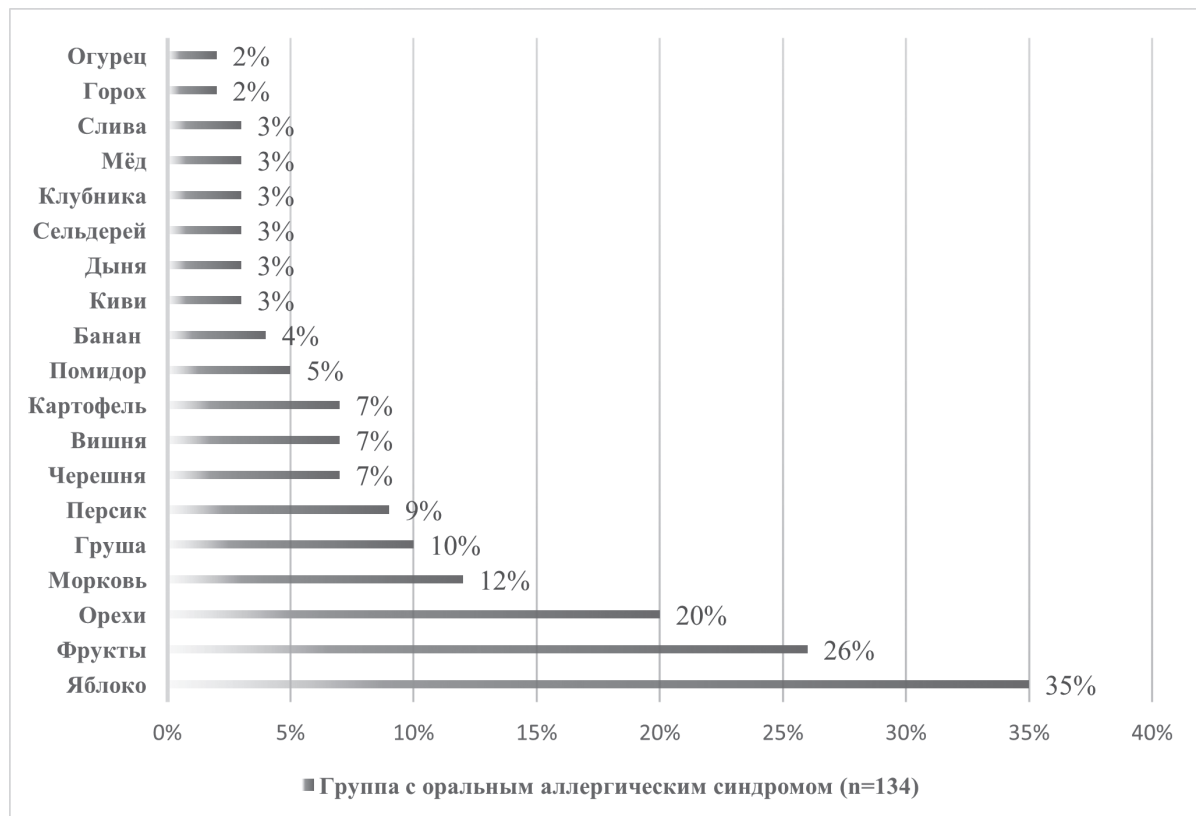


Рис. 2. Растительные продукты, вызывавшие оральные аллергические симптомы у детей в группе с оральным аллергическим синдромом (n = 134)

Fig. 2. Herbal products that caused oral allergic symptoms in children in the group with oral allergic syndrome (n = 134)

симптомы ПА на животные протеины (белки коровьего молока, куриное яйцо, рыбу) — эти дети оставались на безмолочной диете, исключали куриные яйца, рыбу, злаки. Добавившаяся перекрестная ПА на фрукты и овощи значимо обедняла рацион питания детей, уже и так находившихся на элиминационных диетах.

На основании сведений, полученных из «Истории развития ребенка» ф.112/уиот родителей, после установления достоверных различий с группой сравнения ($p < 0,05$) был составлен клинический «портрет» пациента с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии (ПА). Так, дети с ОАС имеют ряд неблагоприятных факторов, способных программировать и формировать сезонную респираторную аллергию с сопутствующими локальными проявлениями ПА, это: отягощенный наследственный анамнез по атопии (90,30% против 78,00%, $p = 0,050$); пищевая аллергия на белки коровьего молока (АБКМ) в анамнезе (52,99% против 34,00%, $p = 0,033$), высокая сенсibilизация к β -лактоглобулину коровьего молока ($p = 0,049$), клиническая необходимость введения смесей вы-

сокого гидролиза (ВГС) (17,16% против 4,00%, $p = 0,038$), аллергия на свежие фрукты (50,74% против 24,00%, $p = 0,002$), аллергия на яблоки (35,07% против 14,00%, $p = 0,009$) и орехи (20,15% против 6,00%, $p = 0,024$) в раннем детском возрасте, недостаточная обеспеченность или дефицит витамина D (25(OH)D) (39,62% против 16,67%, $p = 0,033$), более частые проявления круглогодичного аллергического ринита (61,94% против 42,00%, $p = 0,024$) по причине совместного проживания вместе с животными (46,27% против 28,00%, $p = 0,038$).

Было рассчитано отношение шансов (ОШ) формирования у пациента ОАС (исследовались дети обеих сравниваемых групп ($n = 184$), проверялось более 30 факторов) (рис. 3). Факторами риска ОАС явились: АБКМ (ОШ 2,2; 95% ДИ [1,11; 4,30], $p < 0,03$); аллергия к свежим фруктам до 3 лет (ОШ 3,3; 95% ДИ [1,57; 6,78], $p < 0,00$), аллергия на яблоко до 3 лет (ОШ 3,3; 95% ДИ [1,38; 7,95], $p < 0,01$) и аллергия к орехам до 3 лет (ОШ 3,9; 95% ДИ [1,14; 13,68], $p < 0,03$); вскармливание ВГС по причине АБКМ (ОШ 4,9; 95% ДИ [1,13; 21,94], $p < 0,04$).

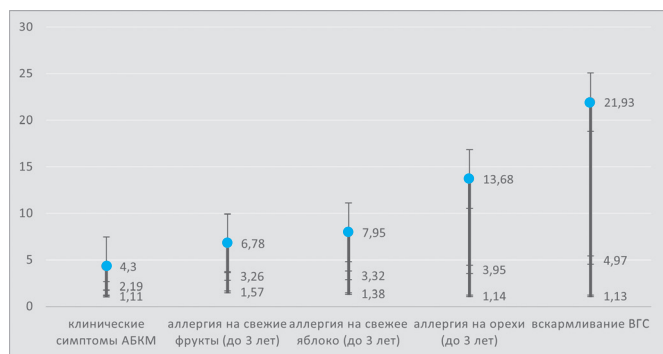


Рис. 3. Отношение шансов с 95%-м доверительным интервалом для факторов, способных влиять на исход — формирование орального аллергического синдрома

Fig. 3. Odds ratios with a 95% confidence interval for factors that can influence the outcome — the formation of oral allergic syndrome

По объективным показателям, физическому развитию детей и результатам общеклинических и инструментальных исследований не было выявлено достоверных различий между детьми с ОАС и группой сравнения ($p > 0,05$). Дальнейший поиск клинических основ формирования ОАС определил важность проведения аллергологических исследований.

Сенсибилизация, выявленная прик-тестом, к пыльцевым аллергенам у детей с ОАС представлена на рисунке 4, она достоверно не отличалась от сенсибилизации детей из группы сравнения ($p > 0,05$). Пыльцевая сенсибилизация у детей с ОАС ($n = 134$) была выявлена: к экстракту березы — у 100% пациентов, к ольхе — у 86%, к лещине — у 80%, к тимopheевке — у 34%, к мятлику — у 24%, к овсянице — у 18%, к райграсу — у 29%, к ржи — у 40%, к полыни — у 27%, к подсолнечнику — у 22%, к амброзии — у 10% пациентов. В группе сравнения ($n = 50$) сенсибилизация была: у 100% к березе, у 86% к ольхе, у 84% к лещине, у 14% к тимopheевке, у 14% к мятлику, у 20% к овсянице, у 30% к ржи, у 10% к полыни, у 16% к подсолнечнику, у 4% к амброзии, что доказывало, что у детей, проживающих на Среднем Урале, клиническую значимость имеет сенсибилизация к березе.

Компонентное обследование на мультиплексной панели аллергочип ISAC-112 было проведено 40 детям из основной группы и подтвердило в 100% сенсибилизацию обследованных детей к мажорной молекуле березы (Bet v 1) (Me [Q1; Q3]: 11,3 [6,00; 25,86] ISU-E. У большого числа пациентов из группы с ОАС обнаруживалась сен-

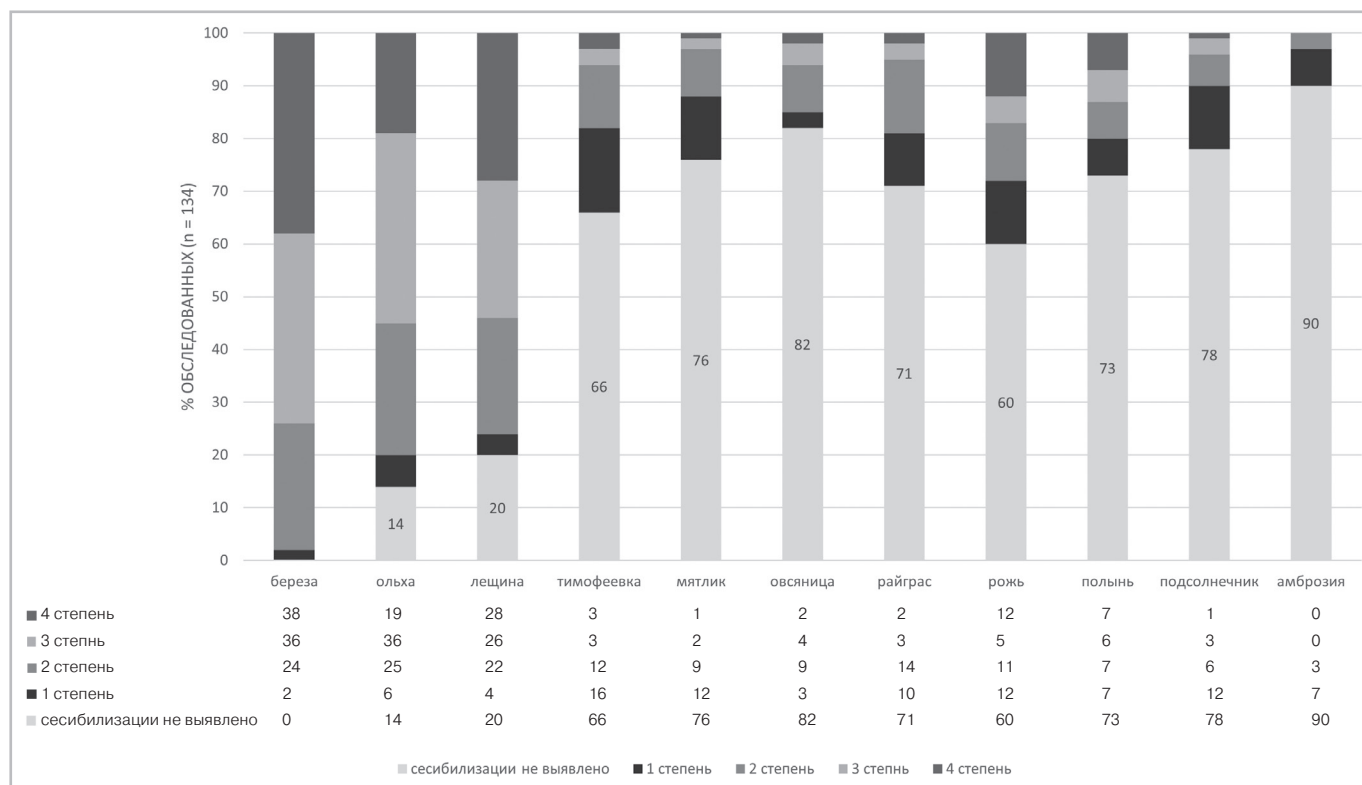


Рис. 4. Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам, выявленная кожными прик-тестами у детей с оральным аллергическим синдромом ($n = 134$)

Fig. 4. Sensitization to pollen allergens detected by skin prick-tests in children with oral allergic syndrome ($n = 134$)

Таблица 3. Сенсibilизация пациентов с оральным аллергическим синдромом к протеинам PR-10 овощей и фруктов и к Bet v 1 березы на платформе «ISAC-112» (n = 40)

Table 3. Sensitization of patients with oral allergic syndrome to PR-10 proteins of vegetables and fruits and to Bet v 1 of birch on the ISAC-112 platform (n = 40)

№ пациента	береза rBet v 1	ольха rAln g 1	пыльца орешника rCora 1.0101	фундук rCora 1.0401	соевые бобы nGly m 4	арахис rAra h 8	сельдерей rApi g 1	яблоко rMal d 1	персик rPru p 1	киви rAct d 8
1	61	1,7	5,9	26	0	0,7	3,2	11	0	0
2	7	0	0	1,1	0	0,6	0	0	0	0
3	6,9	0,6	0,8	1,1	0	0,5	0,3	1,4	0,7	0
4	16	0	0	1,1	0	0	0	1,1	0	0
5	14	2,1	0,5	1,1	0	1	0	1,2	1,3	0,7
6	11,6	0	0	1,1	1,2	0,7	0	1,3	1,1	0
7	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	9,6	0,8	0,9	1,1	0	0	0	2,8	1,6	0
9	25	0	3,2	1,1	0,8	2,3	0	7,5	1,3	0,5
10	3,6	1,1	0,8	0,9	0	0,5	0	1,3	1	0
11	4,8	0,9	0,6	1,1	0	0,4	0,6	0,5	0,9	0,4
12	6,4	0	0	1,1	0	0	0	0,4	0,6	0
13	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	7,8	0,5	1,5	1,1	0,8	0,9	1,3	2,8	2,6	0
15	2,2	0	0	0,7	0	0	0	0,4	0	0
16	18	2,2	3,4	1,1	3,3	8,2	2,3	6,8	3,1	1,4
17	97	3,7	4,9	32	0	5,3	0,3	40	13	1,1
18	56	1,8	3	28	0,7	0	0	11	6,4	0
19	40	0	3,4	1,1	0	2,1	0	23	9	2
20	4	0,6	0,8	0,6	0	0,8	0	0,7	0,9	0
21	22	0,8	7,9	1,1	1,1	2,1	0,6	3,7	5,8	0,3
22	2,2	0	0	0	0	0	0	0,6	0	0
23	30	0	0,6	1,1	0	3,1	0	0	0,3	0
24	1,2	0,4	0,3	0,4	0	0,4	0	0,3	0	0
25	8,9	0,6	0,3	0,7	0	0	0	1,4	0,3	0
26	11	0,4	0	1,1	0	1,2	0	0	0	0
27	12	0	0	1,1	0	0	0	0	0	0
28	12	1,3	4,6	1,1	0,7	1,3	0	3,6	2,3	0,9
29	65	3,1	11	17	8,2	0,6	7,9	12	6,8	0,6
30	1,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	28,42	8,41	0,9	1,1	0	1,93	0	4,09	0,9	1,7
32	54	20	30	38	0	19	6	49	31	2,9
33	49	19	8,2	1,1	1,9	4,6	2,9	20	11	2,5
34	34	0,7	2,1	1,1	0,3	0,4	0	6,6	3	0
35	7,7	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0
36	8,4	1,5	2,6	1,1	0	0,8	0,3	5,8	2,4	1
37	7	0	0	0,8	0	0	0	2	0,6	0
38	21	5,3	1,8	1,1	0,4	0,9	0,8	4,8	1,9	0
39	1,4	0,5	0,5	0,5	0	0,3	0	1,1	0,4	0
40	13	4,5	2,4	1,1	1,4	1,6	0,6	7,5	4,7	0
сумма sIgE	789,52	82,91	102,9	170,9	20,8	63,23	21,7	235,69	114,9	16,00
№ аллергена	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

сенсибилизация к протеинам PR-10 овощей и фруктов. Так, сенсибилизация к молекуле фундука (Cora 1.0401) была установлена у 87,5% пациентов, к молекуле яблока (Mal d 1) — у 80,0%; к молекуле персика (Pru p 1) — у 70,0%, к молекуле арахиса (Ara h 8) — 67,5%, к молекуле киви (Act d 8) — у 35,0%, к молекуле сельдерея (Api g 1) — 32,5%, к молекуле соевых бобов (Gly m 4) — у 30,0% пациентов (табл. 3).

Корреляционный анализ установил высокие положительные связи между протеинами PR-10, выявляемыми на мультиплексной панели ISAC-112 внутри группы детей с ОАС (рис. 5).

Оказалось, что 25,37% (n = 34) пациентов из группы с ОАС, имевших клинические симптомы с ангиотекотом ротовой полости и крапивницей, были сенсибилизированы не к протеинам PR-10, а к иным молекулам растительных белков: к белкам хранения

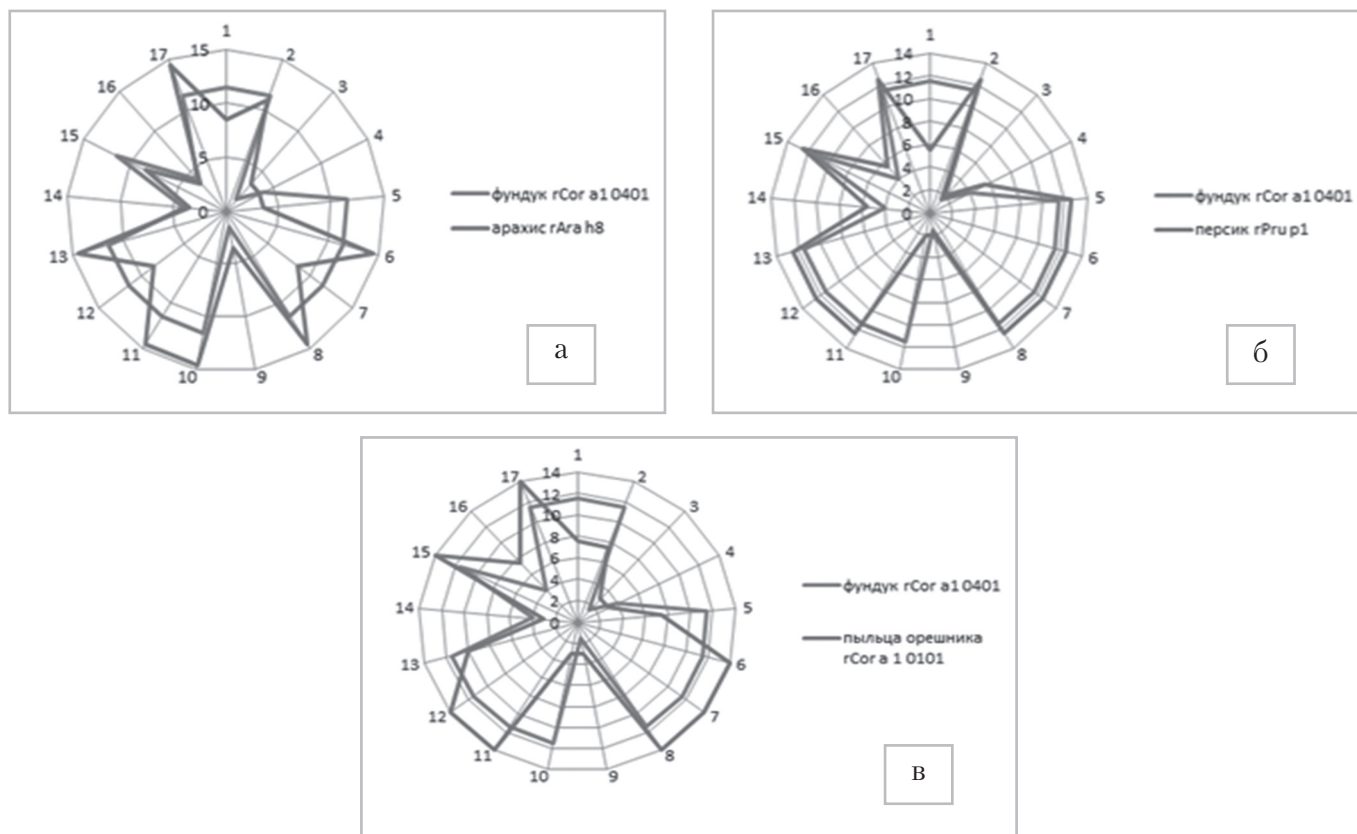


Рис. 5. Корреляционная связь, установленная при помощи рангового коэффициента Спирмена, внутри группы детей с оральным аллергическим симптомом: между sIgE к молекуле фундука (Cor a 1.0401, ISU-E) и sIgE к молекуле арахиса (Ara h 8, ISU-E), $r = 0,75$ ($p < 0,05$) (а); между sIgE к молекуле фундука (Cor a 1.0401, ISU-E) и sIgE к молекуле персика (Pru p 1, ISU-E), $r = 0,76$ ($p < 0,05$) (б); между sIgE к молекуле фундука (Cor a 1.0401, ISU-E) и sIgE к молекуле пыльцы орешника (Cor a 1.0101, ISU-E), $r = 0,71$ ($p < 0,05$) (в) на мультиплексной панели ISAC-112

Fig. 5. Correlation established using Spearman's rank coefficient within a group of children with oral allergic symptoms: between sIgE to the hazelnut molecule (Cor a 1.0401, ISU-E) and sIgE to the peanut molecule (Ara h 8, ISU-E), $r = 0.75$ ($p < 0.05$) (a); between sIgE to the hazelnut molecule (Cor a 1.0401, ISU-E) and sIgE to the peach molecule (Pru p 1, ISU-E), $r = 0.76$ ($p < 0.05$) (b); between sIgE to the hazelnut molecule (Cor a 1.0401, ISU-E) and sIgE to the hazel pollen molecule (Cor a 1.0101, ISU-E), $r = 0.71$ ($p < 0.05$) (b) on the ISAC-112 multiplex panel

фундука (Cor a 9, $n = 2$), к белкам хранения грецкого ореха (Jug r 1, Jug r 2, $n = 11$), к белкам хранения арахиса (Ara h 1, 2, 3, 6, $n = 11$), к цистеинпротеазе и кивеллину киви ($n = 7$) или к белкам — переносчикам липидов (LTP) (Jug r 3, $n = 4$; Cor a 8, $n = 2$). У детей с ОАС были обнаружены высокие корреляционные связи между sIgE к белкам хранения арахиса: между sIgE к Ara h 1, ISU-E и sIgE к Ara h 6, ISU-E, $r = 1,00$ ($p < 0,05$); между sIgE к Ara h 2, ISU-E и sIgE к Ara h 6, ISU-E, $r = 0,73$ ($p < 0,05$).

В первый и второй годы АСИТ дети, реагирующие на косточковые фрукты и овощи, зачастую отказывались употреблять их в сыром виде. Они ели все растительные продукты с термической обработкой (супы, овощное рагу, морковные и картофельные запеканки, печеные яблоки и груши,

фруктовые пюре, джемы, варенье и т. д.). После 2 сезонов лечения сублингвальным аллергеном березы с осеннего периода 2019 года у детей, отметивших улучшение, начали введение сырых яблок, произрастающих в Уральском регионе. В большинстве случаев был отмечен положительный результат на формирование толерантности: дети отмечали снижение чувствительности слизистой оболочки полости рта на контакт с яблоком. Тем детям, которые переносили сырые яблоки хорошо, рацион питания был расширен за счет введения им новых блюд с сырыми овощами и фруктами (овощные и фруктовые салаты, цельные фрукты). Те дети, которые не могли переносить свежие фрукты после двух лет АСИТ, продолжали употреблять овощи и фрукты только в термически обработанном виде.

Таблица 4. Переносимость фруктов и овощей из группы протеинов PR-10 у детей с ОАС до и после трехлетнего курса АСИТ (n = 134)

Table 4. Tolerance of fruits and vegetables from the PR-10 protein group in children with OAS before and after a three-year course of ASIT (n = 134)

Переносимость и непереносимость фруктов и орехов	Группа с ОАС до АСИТ (n = 134)		Группа с ОАС после АСИТ (n = 134)		p
	абс.	%	абс.	%	
Могут есть все фрукты	0	0,00	46	34,32	0,000**
Переносят фрукты частично	15	11,19	73	54,49	0,000**
Полный отказ от фруктов	119	88,81	15	11,19	0,000**
Не переносят яблоко	47	35,07	3	2,24	0,000**
Не переносят орехи	27	20,15	10	7,46	0,005**
Не переносят морковь	16	11,94	2	1,49	0,001**
Не переносят черешню	9	6,72	4	2,99	0,255

Примечание: ** — достоверность различий между исследуемыми группами, $p < 0,01$; ОАС — оральная аллергическая реакция, АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия.

Новая попытка ввести свежие овощи и фрукты была предпринята после трехлетнего курса АСИТ (июль 2020). Эффективность трехлетней АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы березы на локальные симптомы перекрестной пищевой аллергии представлена в таблице 4.

Представленные выше данные (табл. 4) свидетельствуют об эффективности трехлетнего курса АСИТ сублингвальным аллергеном пыльцы березы на симптомы перекрестной пищевой аллергии, вызванной протеинами PR-10 овощей и фруктов

у сенсibilизированных к молекуле Bet v 1 пациентов, и проявляются в уменьшении силы и выраженности проявлений ОАС на сырые овощи и фрукты. У 88,81% ($n = 119$) пациентов удалось добиться полной или частичной переносимости свежих овощей и фруктов без возникновения острых аллергических симптомов на слизистой оболочке ротовой полости и глотки при употреблении растительной пищи ($p = 0,000$). В ходе исследования оказалось, что у тех 15 пациентов с ОАС, которые не отметили улучшения в снижении симптомов со стороны слизистой оболочки полости рта после АСИТ, клинические проявления локальной ПА вызывались наряду с протеинами PR-10 овощей и фруктов также белками хранения орехов или липид-транспортными белками фруктов, сенсibilизация к которым была установлена у этих пациентов компонентной диагностикой на мультиплексной панели «ISAC-112».

Контроль респираторных симптомов в течение трех лет АСИТ осуществлялся по «дневнику симптомов», в которых пациенты отмечали клинические проявления ежедневно в сезон поллинозиса. Динамика некоторых из симптомов у детей основной группы за 3 года терапии представлена на рис. 6 и рис. 7. Полученные данные свидетельствуют о снижении клинических проявлений респираторной аллергии к третьему году АСИТ на фоне лечения аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (производитель Stallergenes Greer, Франция).

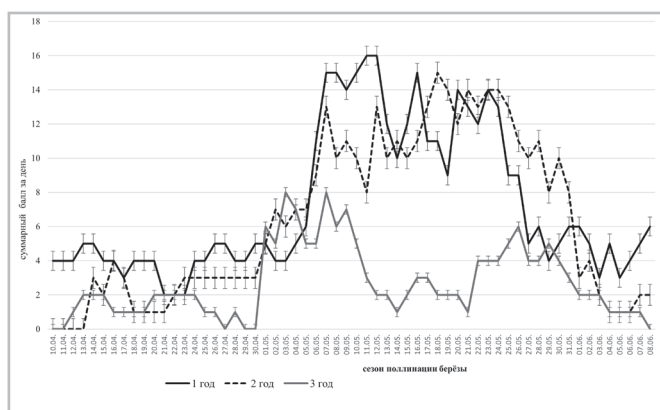


Рис. 6. Динамика симптома заложенности носа у детей с оральной аллергической реакцией на фоне сублингвальной терапии аллергеном пыльцы березы в сезоны поллинозиса березы (2018–2020)

Fig. 6. Dynamics of the nasal congestion symptom in children with oral allergic syndrome against the background of sublingual therapy with birch pollen allergen in the birch pollination seasons (2018–2020)

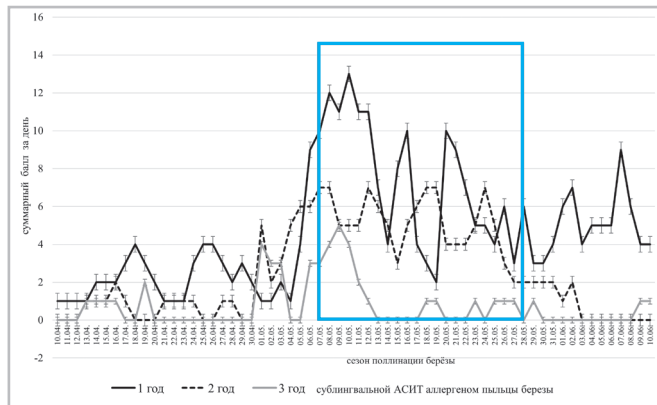


Рис. 7. Динамика симптома чихания у детей с оральным аллергическим синдромом на фоне сублингвальной терапии аллергеном пыльцы березы в сезоны полликации березы (2018–2020)

Fig. 7. Dynamics of sneezing symptoms in children with oral allergic syndrome against the background of sublingual therapy with birch pollen allergen in the birch pollination seasons (2018–2020)

После проведения трехлетнего курса иммунотерапии аллергеном пыльцы березы у детей обеих групп достоверно снизилась потребность в медикаментозной терапии в сезон полликации: антигистаминными препаратами со 100,0 до 77,0% ($p = 0,000$), антилейкотриеновыми с 67,0 до 24,0% ($p = 0,000$), интраназальными глюкокортикостероидами (ГКС) с 94,0 до 32,0% ($p = 0,000$), ингаляционными ГКС

с 42,0 до 12,0% ($p = 0,000$), β_2 -агонистами с 35 до 4% ($p = 0,000$). Достоверные различия были зафиксированы по числу дней с симптомами ($30,87 \pm 12,15$ и $7,72 \pm 6,17$ дней, $p = 0,000$) и числу госпитализаций на одного человека в сезон цветения ($0,37 \pm 0,75$ и $0,00 \pm 0,00$, $p = 0,010$) до и после АСИТ соответственно.

Поскольку механизмы АСИТ в долгосрочной перспективе нацелены на снижение уровня специфических IgE-антител (sIgE) к мажорному протеину PR-10 березы (Bet v 1 – IgE) и повышению уровня блокирующих его антител (Bet v 1 – IgG), в этой связи до начала и после окончания АСИТ анализировался уровень специфических иммуноглобулинов к экстракту березы и мажорной молекуле у детей обеих групп (табл. 5).

Как видно из таблицы 5, прослеживается тенденция к снижению уровня sIgE к главному аллергокомпоненту березы (Bet v 1) к концу третьего года АСИТ у детей обеих групп ($p > 0,05$). Уровень блокирующих антител к мажорной молекуле березы (Bet v 1 – IgG) возрос в более чем два раза от начала АСИТ. Однако статистических различий между группами и внутри групп по уровню sIgE и sIgG к концу третьего года терапии зафиксировать не удалось из-за большого разброса индивидуальных показателей. Вероятно, продолжение АСИТ на четвертый и пятый год позволит зафиксировать достоверные различия у части детей,

Таблица 5. Уровень sIgE и sIgG антител к экстракту березы и молекуле Bet v 1 у детей с оральным аллергическим синдромом и в группе сравнения до и после АСИТ, норма $<0,10$ kU/l (ImmunoCap), Me [Q1; Q3], (n)

Table 5. The level of sIgE and sIgG antibodies to birch extract and the molecule Bet v 1 in children with oral allergic syndrome and in the comparison group before and after ASIT, the norm is <0.10 kU/l (ImmunoCAP), Me [Q1; Q3], (n)

Аллерген	группа с ОАС	группа без ОАС	p
sIgE к экстракту березы до АСИТ	61,90 [23,35; 100,0] (n = 134)	46,50 [12,1; 100,0] (n = 50)	0,947
sIgE к экстракту березы после АСИТ	63,10 [24,17; 100,0] (n=71), $p1 >0,05$	62,30 [11,8; 100,0] (n = 30), $p1 >0,05$	0,939
sIgE к аллергокомпоненту березы Bet v 1 до АСИТ	50,4 [18,9; 92,8] (n = 134)	29,80 [8,17; 92,75] (n = 50)	0,244
sIgE к аллергокомпоненту березы Bet v 1 после АСИТ	32,00 [7,65; 67,55] (n = 52), $p1 >0,05$	15,20 [3,98; 46,93] (n = 43), $p1 >0,05$	0,073
sIgG к аллергокомпоненту березы Bet v 1 до АСИТ	4,61 [2,60; 8,30] (n = 78)	6,43 [4,24; 7,04] (n = 31)	0,450
sIgG к аллергокомпоненту березы Bet v 1 после АСИТ	11,75 [6,99; 17,13] (n = 34), $p1 >0,05$	12,60 [7,88; 18,58] (n = 30), $p1 >0,05$	0,823

Примечание: достоверность различий между исследуемыми группами при $p < 0,05$; $p1$ — достоверность различий до и после лечения в конкретной группе, ОАС — оральный аллергический синдром, АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия.

поскольку известно, что уровень sIgE будет снижаться, а уровень sIgG будет нарастать с числом курсов АСИТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошли дети в возрасте от 5 до 16 лет ($n = 184$), страдающие респираторной пыльцевой аллергией на пыльцу березы, подтвержденной клинически и доказанной сенсibilизацией при помощи тестов *in vivo* к экстракту березы и *in vitro* к мажорной молекуле березы Bet v 1. Пациенты основной группы: 75 мальчиков и 59 девочек ($n = 134$), средний возраст 7,0 года [5,0; 9,0], имеющие респираторные симптомы сезонной аллергии на пыльцу березы и ОАС. Группу сравнения составили дети ($n = 50$), средний возраст 8,0 года [6,0; 10,0], с респираторной аллергией на березу, но не имеющие ОАС.

Нами были установлены клинические проявления ОАС и их частота у детей, проживающих на Среднем Урале. Локальные проявления ПА у детей основной группы были аналогичными ранее описанным симптомам [1]. Большинство детей испытывали симптомы ОАС только на свежую растительную пищу, однако были и те, кто реагировал на фрукты и овощи в любом виде, включая длительную термическую обработку. По мнению проф. R. Valenta, пациенты с локальными проявлениями ПА могут быть ко-сенсibilизированы к растительным и пищевым аллергенам и требуют тщательного аллергологического обследования для установления спектра сенсibilизации [7], что в дальнейшем нами было выполнено.

На этапе обследования было доказано, что главной причиной возникновения ОАС является сенсibilизация к протеинам PR-10 овощей, фруктов и орехов, имеющих перекрестно-реагирующие компоненты к мажорному аллергену пыльцы березы (Bet v 1), установленная в 100% случаев.

Между тем четверть детей с ОАС (25,37%) формирует сенсibilизацию не только к протеинам PR-10, но и к белкам хранения фундука (Cor a 9, $n = 2$), к белкам хранения грецкого ореха (Jug r 1, Jug r 2, $n = 11$), к белкам хранения арахиса (Ara h 1, 2, 3, 6, $n = 11$), к цистеинпротеазе и кивеллину киви ($n = 7$) или к белкам — переносчикам липидов (LTP) (Jug r 3, $n = 4$; Cor a 8, $n = 2$), что полностью подтверждалось высказанным ранее утверждением [7].

В соответствии с целью исследования в обеих группах детей ($n = 184$) был инициирован трехлет-

ний курс АСИТ сублингвальным аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer, Франция) в соответствии с инструкцией к препарату. Лечение сублингвальным аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» (Stallergenes Greer, Франция), проведенное предсезонно-сезонно (2018, 2019, 2020), показало, что по окончании трехлетнего курса АСИТ отмечается высокая эффективность терапии на локальные симптомы перекрестной ПА у детей, сенсibilизированных к молекуле Bet v 1 и к растительным протеинам PR-10. Удалось добиться формирования полной (с 0% на начало терапии до 34,32% к ее окончании, $p = 0,000$) или частичной (с 11,19% на начало терапии до 54,49% к концу АСИТ, $p = 0,000$) оральной толерантности к свежим овощам и фруктам у 88,81% ($n = 119$) детей с локальными проявлениями ПА. Переносить яблоко стали 86,57%, орехи — 42,54%, грушу — 50,75%, морковь — 38,81%, персик — 45,52%, вишню/черешню — 44,03% пациентов из группы с ОАС.

Неполный эффект от АСИТ сублингвальным аллергеном на локальные симптомы или отсутствие эффекта наблюдалось у 11,19% пациентов. Эффективности терапии не отмечено у детей с клинически значимой сенсibilизацией к белкам запаса орехов или белкам — переносчикам липидов (LTP) орехов и фруктов, что полностью коррелирует с мнением других исследователей о том, что ПА к белкам запаса и LTP персистирует всю жизнь и терапии в настоящее время пока не поддается [8, 9].

После курса АСИТ аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» у детей обеих групп достоверно уменьшилась частота клинических симптомов сезонной респираторной аллергии и достоверно снизилась потребность в медикаментозной терапии в сезон цветения, что было отмечено ранее в других исследованиях [10–12]. После АСИТ достоверно сократилось количество дней болезни в сезон цветения березы как у детей в группе с ОАС с $30,87 \pm 12,15$ дней до $7,72 \pm 6,17$ ($p = 0,000$), так и в группе детей без ОАС с $28,94 \pm 12,82$ дней до $7,70 \pm 7,09$ ($p = 0,000$). Потребность в антигистаминных препаратах сократилась со 100,00 до 77,00% пациентов ($p = 0,000$), в антилейкотриеновых препаратах — с 67,00 до 24,00% ($p = 0,000$), в интраназальных ГКС — с 94,00 до 32,00% ($p = 0,000$), в ингаляционных ГКС — с 42,00 до 12,00% ($p = 0,000$), в β_2 -агонистах — с 35,00 до 4,00% ($p = 0,000$) в основной группе. Аналогичное в процентном выражении снижение потребности

в фармакотерапии было установлено и в группе сравнения. Клиническая эффективность АСИТ составила $80,10 \pm 11,94\%$ и $86,42 \pm 10,37\%$, в группах с ОАС и без ОАС соответственно, где за 100% эффективности принималось отсутствие клинических симптомов сезонной аллергии, а за 0% — отсутствие клинического улучшения.

Поскольку механизмы АСИТ в долгосрочной перспективе направлены на снижение sIgE к Bet v 1 и повышению блокирующих sIgG к Bet v 1, анализировались уровни данных антител. Наблюдалась тенденция к снижению медианы sIgE к Bet v 1: с $50,4 [18,9; 92,8]$ kU/l до $32 [7,65; 67,55]$ kU/l в группе с ОАС и с $29,8 [8,17; 92,75]$ kU/l до $15,2 [3,98; 46,93]$ kU/l в группе сравнения ($p > 0,05$). Была установлена тенденция к росту медианы блокирующих антител sIgG к Bet v 1: с $4,61 [2,60; 8,30]$ kU/l до $11,75 [6,99; 17,13]$ kU/l и с $6,43 [4,24; 7,04]$ kU/l до $12,6 [7,88; 18,58]$ kU/l в группах с ОАС и без ОАС соответственно ($p > 0,05$). Встречается мнение, что не нужно в реальной клинической практике определять уровни sIgE и sIgG к Bet v 1, однако в научных целях данная информация полезна и позволяет утверждать о наличии болезнь-модифицирующего действия АСИТ.

Таким образом, было показано, что у детей с локальными проявлениями ПА проведение АСИТ ингаляционным аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы», стандартизированным по мажорному аллергену, способствует формированию

вторичной толерантности к перекрестной растительной пище. Рекомендации по проведению АСИТ пациентам с респираторной аллергией и с ОАС не так давно были зафиксированы в немецком согласительном документе [13].

ВЫВОДЫ

Доказана клиническая значимость сенсibilизации к экстракту березы и мажорной молекуле (Bet v 1) у детей с оральным аллергическим синдромом, проживающих в России на Среднем Урале. Высокая частота сенсibilизации к протеинам PR-10 овощей и фруктов объясняла причину появления локальных проявлений перекрестной пищевой аллергии в группе детей с оральным аллергическим синдромом.

Установлена клиническая эффективность формирования вторичной толерантности к свежим фруктам и овощам семейства растений Розоцветные под влиянием аллерген-специфической иммунотерапии сублингвальным аллергеном Staloral® «Аллерген пыльцы березы» у 88,81% ($n = 119$) детей, сенсibilизированных к молекуле Bet v 1, с локальными проявлениями перекрестной пищевой аллергии на слизистой оболочке полости рта.

Отмечено уменьшение интенсивности и продолжительности респираторных симптомов в сезон цветения березы, а также снижение потребности в медикаментозной терапии при лечении основного аллергического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Price A, Ramachandran S, Smith GP et al. Oral allergy syndrome (Pollen-food allergy syndrome). *Int J Dermatit*. 2015; 26: 78–88.
2. WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis. *World Allergy Organ J*. 2020; 13 (2): 1–47.
3. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Int J Allergy*. 2015; 70: 1079–1090. <https://doi.org/10.1111/all.12666>.
4. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018; 73: 799–815.
5. Scurlock AM. Oral and sublingual immunotherapy for treatment of IgE-mediated food allergy. Text: electronic. *Clinical reviews in allergy and immunology*. 2018; 55 (2): 139–152. URL: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8677-0>. Date of publication: 14.04.2018.
6. Incorvaia C, Ridolo E, Mauro M et al. Allergen immunotherapy for birch-apple syndrome: what do we know? *Immunotherapy*. 2017; 9: 1271–1278.
7. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology*. 2015; 148 (6): 1120–1131.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.006>.
8. Da Silva DM, Vieira T M, Pereira A M et al. Cross-reactive LTP sensitization in food-dependent exercise-induced urticaria/anaphylaxis: a pilot study of a component-resolved and in vitro depletion approach. Text: electronic. *Clinical and translational allergy*. 2016; 6. URL: <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0136-5>. Date of publication: 22.12.2016.
9. Costa J, Mafra I, Carrapatoso I, Oliveira MB. Hazelnut allergens: molecular characterization, detection, and clinical relevance/ Critical reviews in food science and nutrition. 2016; 56 (15): 2579–2605. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.826173>.

10. Klimek L, Sperl A, van Twuijver E, van Ree R, Kleinjans H, Boot JD, Pfaar O. A prospective study comparing the efficacy and safety of two sublingual birch allergen preparations. *Clin Transl Allergy*. 2014 Jul 23; 4: 23. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-23>. PMID: 25097754; PMCID: PMC4122029.
11. Wahn U, Bachert C, Heinrich J, Richter H, Zielen S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2019 Mar; 74 (3): 594–604. <https://doi.org/10.1111/all.13598>. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30183091; PMCID: PMC6585786.
12. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy*. 2004 Jan; 59 (1): 45–53. <https://doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00387.x>. PMID: 14674933.
13. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Bohle B, Brockow K, Claßen M, Fischer PJ, Hamelmann E, Jappe U, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Koletzko B, Lange L, Lau S, Lepp U, Mahler V, Nemat K, Raithel M, Saloga J, Schäfer C, Schnadt S, Schreiber J, Szépfalusi Z, Treudler R, Wagenmann M, Werfel T, Zuberbier T. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergol Select*. 2021 Jul 8; 5: 195–243. <https://doi.org/10.5414/ALX02257E>. PMID: 34263109; PMCID: PMC8276640.

ВКЛАД АВТОРА В РАБОТУ

Лепешкова Т. С. — сбор данных литературы, дизайн исследования, проведение исследования, разработка дизайна статьи, написание и редактирование текста.

THE AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK

Tatiana S. Lepeshkova — collection of literature data, research design, conducting research, article design development, writing and editing text.

Пациент с коморбидной патологией: возможна ли АСИТ?

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-82-88>

УДК 616-08-035

Статья поступила 13.05.2024

Статья принята в печать 15.06.2024

**Конфликт интересов:**

Источник финансирования: авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие не требуется в силу невозможности идентифицировать пациента.

Орлова Е. А., Кандрашкина Ю. А., Трушина Е. Ю., Костина Е. М.

Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 440066, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8а, Россия

Орлова Екатерина Александровна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-3902-2018, e-mail: lisaorl@yandex.ru.

Кандрашкина Юлия Андреевна — аспирант кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-5537-5729, e-mail: novikova10l@mail.ru.

Трушина Елена Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии и фтизиатрии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-5673-9195, e-mail: trushina.lena@mail.ru.

Костина Елена Михайловна — д. м. н., доцент, профессор кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-1797-8040, e-mail: elmihkostina@yandex.ru.

Аннотация

Введение. АСИТ характеризуется высоким профилем безопасности, однако при назначении АСИТ следует учитывать показания и определенные противопоказания, знание которых является обязательным для каждого практикующего аллерголога. В последние годы пересмотрены клинические противопоказания к АСИТ благодаря публикации Позиционного документа Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ). Решение о назначении АСИТ основывается на оценке состояния конкретного пациента, анализе показаний, учете противопоказаний к АСИТ, оценке сопутствующих заболеваний, их фармакотерапии. Врач должен принимать окончательное решение при назначении лечения аллергенами, взвешивая соотношение риск — польза. Отказ в проведении АСИТ пациенту должен быть четко аргументирован и обоснован.

Изложение клинического случая. Наблюдался ребенок в возрасте 11 лет с диагнозом: «аллергическая бронхиальная астма, легкое интермиттирующее течение; аллергический ринит, персистирующее течение; аллергия к деревьям, злаковым, сорным травам; перекрестная пищевая аллергия (горох, дыня) с клиническими проявлениями в виде орального аллергического синдрома, острой крапивницы, ангиотека губ и языка; синдром Аспергера; врожденная катаракта». Несмотря на ежегодное прогрессирование респираторной аллергии, расширение спектра сенсибилизации пациенту на протяжении длительного времени не предлагалась АСИТ при наличии показаний к ее проведению в связи с наличием коморбидной патологии. Наличие психических заболеваний, согласно Позиционному документу, является относительным противопоказанием к проведению АСИТ. АСИТ лечебным аллергеном «Гразакс» не сопровождается побочными эффектами, характеризуется высоким комплаенсом, что привело к значимому терапевтическому эффекту.

Заключение. Данное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует ситуацию, когда первоначальный отказ в проведении АСИТ пациенту с показанием к данному виду лечения являлся обосновательным. Даже в случае сложной коморбидной патологии АСИТ может быть проведена эффективно и безопасно.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, Гразакс, аллергический ринит, синдром Аспергера.

Для цитирования: Орлова ЕА, Кандрашкина ЮА, Трушина ЕЮ, Костина ЕМ. Клинический кейс. Пациент с коморбидной патологией: возможна ли АСИТ? *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 82–88. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-82-88>

Для корреспонденции:

Орлова Екатерина Александровна, д. м. н., доцент, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Адрес: 440066, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8а, Россия.

E-mail: lisaorl@yandex.ru.

For correspondence:

Ekaterina Aleksandrovna Orlova, Doc. of Sci., Associate Professor, Head of Department of Allergy and Immunology with a course of dermatovenereology and cosmetology of the PIFTPh — of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia.

Address: 8a, Stasova Str., Penza, 440066, Russia.

E-mail: lisaorl@yandex.ru.

Patient with comorbid pathology: is ASIT possible?

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-82-88>

Received 13.05.2024

The article is accepted for publication 15.06.2024

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.

This study was not supported by any external sources of funding.

Informed consent is not required due to the inability to identify the patient.

Ekaterina A. Orlova, Yulia A. Kandrashkina, Elena Yu. Trushina, Elena M. Kostina

Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 8a, Stasova Str., Penza, 440066, Russia.

Ekaterina Aleksandrovna Orlova — Doc. of Sci., Associate Professor, Head of Department of Allergology and Immunology with a course of dermatovenereology and cosmetology of the PIFTPh — of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Russia, ORCID ID: 0000-0002-3902-2018, e-mail: lisaorl@yandex.ru.

Yulia Andreevna Kandrashkina — postgraduate student of the Department of Allergology and Immunology with a course of dermatovenereology and cosmetology of the PIFTPh — of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Russia, ORCID ID: 0000-0002-5537-5729, e-mail: novikova101@mail.ru.

Elena Yuryevna Trushina — Can. of Sci., Associate Professor of the department of pulmonology and phthisiology of the PIFTPh — of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Russia, ORCID ID: 0000-0001-5673-9195, e-mail: trushina.lena@mail.ru.

Elena Mikhailovna Kostina — Doc. of Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Allergology and Immunology with a course of Dermatovenereology and Cosmetology of the PIFTPh — of the FSBEI FPE RMACPE MOH, Russia, ORCID ID: 0000-0003-1797-8040, e-mail: elmihkostina@yandex.ru.

Annotation

Introduction. ASIT is characterized by a high safety profile, however, when prescribing ASIT, indications and certain contraindications should be taken into account, knowledge of which is mandatory for every practicing allergist. In recent years, clinical contraindications to ASIT have been revised due to the publication of the Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). The decision to prescribe ASIT is based on an assessment of the individual patient's condition, analysis of indications, consideration of contraindications to ASIT, assessment of concomitant diseases, and their pharmacotherapy. The doctor must make the final decision when prescribing allergen treatment, weighing the risk-benefit ratio. Refusal to perform ASIT on a patient with must be clearly reasoned and justified.

Presentation of a clinical case. A child aged 11 years was observed with a diagnosis of allergic bronchial asthma, mild intermittent course. Allergic rhinitis, persistent course. Allergy to trees, cereals, weeds. Cross food allergy (peas, melon) with clinical manifestations in the form of oral allergic syndrome, acute urticaria, angioedema of the lips and tongue. Asperger's syndrome. Congenital cataract. Despite the annual progression of respiratory allergies and the expansion of the spectrum of sensitization, the patient was not offered ASIT for a long time if there were indications for its implementation due to the presence of comorbid pathology. The presence of mental illness, according to the Position Document, is a relative contraindication to ASIT. ASIT with the therapeutic allergen Grazax is not accompanied by side effects and is characterized by high compliance, which led to a significant therapeutic effect.

Conclusion. This clinical observation clearly demonstrates a situation where the initial refusal to administer ASIT to a patient with an indication for this type of treatment was unfounded. Even in the case of complex comorbid pathology, ASIT can be performed effectively and safely.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, Grazax, allergic rhinitis, Asperger's syndrome.

For citation: Orlova EA, Kandrashkina YuA, Trushina EYu, Kostina EM. Clinical case. Patient with comorbid pathology: is ASIT possible? *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 2: 82–88. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-82-88>

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире наблюдается неуклонный рост аллергопатологии. Развитие иммунологической толерантности — первостепенная цель терапии и профилактики аллергических заболеваний. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — научно обоснованный патогенетический метод лечения, способный изменять ответ иммунной системы на аллерген. АСИТ является болезнью-модифицирующим методом, потому как: приводит к ре-

грессу клинических проявлений; предупреждает расширение спектра сенсибилизации; уменьшает вероятность возникновения и продолжительность обострения аллергических заболеваний; снижает потребность в фармакотерапии; препятствует переходу легких форм аллергических заболеваний в более тяжелые; влияет на риск трансформации аллергического ринита в бронхиальную астму. Для получения стойкого терапевтического результата необходимо соблюдение ряда условий: пра-

вильная и своевременная диагностика аллергического заболевания; выявление полного спектра клинически значимых аллергенов; соблюдение показаний и противопоказаний к АСИТ и протокола лечения; этапная оценка эффективности и переносимости терапии [1].

В настоящее время показаниями к проведению АСИТ являются следующие состояния [2]:

- аллергический ринит с проявлениями средней или тяжелой степени тяжести в сочетании (или без) с аллергическим конъюнктивитом;
- атопическая контролируемая бронхиальная астма легкой и среднетяжелой степени (FEV_1 более 70% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии);
- инсектная аллергия (в том числе анафилактические реакции на яд перепончатокрылых насекомых);
- атопический дерматит легкого и среднетяжелого течения с высокой степенью сенсibilизации. Наилучшие результаты АСИТ при атопическом дерматите были показаны у пациентов с доказанной сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли. Наличие атопического дерматита не является противопоказанием для проведения АСИТ у пациентов с сопутствующими респираторными аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма)

При назначении АСИТ необходим тщательный учет противопоказаний к этому лечению. АСИТ противопоказана пациентам с такой сопутствующей патологией, которая способна повышать риск развития тяжелых системных реакций, ассоциированных с ее проведением. Клиническое противопоказание к АСИТ — это ситуация, при которой аллерген не должен быть назначен, так как он может нарушить состояние здоровья данного пациента в связи с наличием сопутствующих заболеваний и (или) их медикаментозной терапией, а также в силу возрастных ограничений [3, 4]. Противопоказания должны быть исчерпывающими, четко сформулированными и обоснованными. Основным документом, регламентирующим принятие решения о назначении конкретного препарата для АСИТ, учитывающим противопоказания и возможные нежелательные явления, является инструкция к этому препарату. В настоящее вре-

мя доступен Позиционный документ клинических противопоказаний к АСИТ, знание которого позволяет избежать врачебных ошибок. Данный документ позволил устранить в большинстве случаев клинические, правовые и этические разногласия, а также расхождения при классификации клинических противопоказаний для различных форм АСИТ на «абсолютные» или «относительные». Безусловно, для назначения курса АСИТ необходимо учитывать не только различную сопутствующую патологию, но и оценивать соотношение риск — польза для каждого пациента. Лечение пациента с относительным противопоказанием оправдано, если ожидаемая польза превышает любой риск, возникший при проведении АСИТ. Следовательно, врач должен объяснить пациенту клинические противопоказания с точки зрения соотношения риска и пользы лечения при назначении АСИТ. Окончательное решение о проведении АСИТ должно быть основано на полном анализе состояния конкретного пациента, его сопутствующих заболеваниях, используемой базисной фармакотерапии, а также оценке соотношения риска и пользы у данного конкретного пациента.

Суммирующая таблица Согласительного документа ЕААСИ по противопоказаниям к АСИТ демонстрирует, что достаточно серьезные нозологии и состояния на современном этапе не являются абсолютным противопоказанием и достаточно сложные клинические кейсы могут быть рассмотрены для назначения АСИТ, несмотря на коморбидность (табл. 1).

На современном этапе к абсолютным противопоказаниям к АСИТ относятся только: неконтролируемая астма и неконтролируемая сопутствующая патология; активные злокачественные опухоли (кроме АСИТ ядом); возраст до 2 лет; СПИД; беременность (для фазы набора дозы). Однако даже эти абсолютные противопоказания могут рассматриваться как временные. Временными противопоказаниями для проведения АСИТ являются: обострение основного заболевания; любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения; вакцинация. Дополнительными противопоказаниями для сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) являются: персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости: язвы, эрозии; персистирующие заболевания пародонта; открытая рана в полости рта; недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в поло-

Таблица 1. **Противопоказания к АСИТ**
Table 1. **Contraindications to ASIT**

Заболевание	Аэроаллергены		Иммунотерапия ядом перепончатокрылых насекомых
	ПКИТ	СЛИТ	
Бронхиальная астма (частично контролируемая)	О	О	О
Бронхиальная астма (неконтролируемая)	А	А	А
Аутоиммунные заболевания в стадии ремиссии	О	О	О
Аутоиммунные заболевания в активной форме (не отвечающие на лечение)	А	А	А
Злокачественные новообразования	А	А	О
Терапия β-адреноблокаторами	О	О	Нет
Терапия ингибиторами АПФ	Нет	Нет	О
Терапия ИМАО	Нет	Нет	Нет
Сердечнососудистые заболевания	О	О	Нет
Беременность (начало АСИТ)	А	А	А
Беременность (продолжение АСИТ)	Нет	Нет	Нет
Дети (<2 лет)	А	А	А
Дети (2–5 лет)	О	О	О
Любые другие возрастные группы	Нет	Нет	Нет
ВИЧ (стадии А, Б; уровень CD ⁺ >200/мкл)	О	О	О
СПИД	А	А	А
Психиатрические и (или) психические расстройства	О	О	О
Хронические инфекции	О	О	О
Иммунодефициты	О	О	О
Использование иммуносупрессивных препаратов	О	О	О

сти рта; гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен; тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости.

Особые, порой сложные клинические случаи, представляют пациенты с коморбидными психическими расстройствами. Невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения является причиной ограниченного применения АСИТ при психических заболеваниях. АСИТ будет менее эффективной у пациентов с проблемами приверженности к лечению и плохим комплаенсом, так как приверженность пациентов к лечению необходима не только для того, чтобы гарантировать максимальную эффективность, но и избежать связанных с АСИТ побочных эффектов. Низкий комплаенс может стать причиной прекращения АСИТ. Не рекомендуется проводить АСИТ, если существует подозрение на отсутствие сотрудничества между врачом и пациентом [5]. Часто пациенты мало информированы о методе АСИТ, его результатах и вероятности возникновения побочных реакций, что в итоге может привести к ряду неудач. Кроме того, с течением времени пациенты забывают информацию, связанную с АСИТ, осведомленность пациентов в течение первых шести месяцев терапии выше, чем пациентов, получавших лечение более длительно [6].

Тяжелые психические расстройства затрудняют сотрудничество врача и пациента, тем самым способствуя низкой эффективности АСИТ. Кроме того, ставится под сомнение безопасность АСИТ у этой группы пациентов. АСИТ не следует назначать пациентам, не способным к общению и взаимодействию с врачом, так как они не смогут сообщить о ранних симптомах системной реакции. СЛИТ пациентам с психическими заболеваниями может быть предложена только в случае, если она будет проводиться под контролем опекуна [4, 7].

Согласно проведенным исследованиям, также причинами низкого комплаенса при проведении АСИТ являются: недостаточная информированность пациента (отсутствие понимания профилактического эффекта АСИТ); особенности лечения (нежелательные явления, отсутствие положительной динамики от лечения); значительные временные затраты, недостаточная интеграция лечения в повседневную жизнь [7]. Важное значение имеет недостаток информации и некачественное консультирование пациента врачом.

NB! Окончательное решение о назначении АСИТ должно быть основано на индивидуальной оценке любого медицинского состояния и риска/пользы для каждого пациента [4].

В последние годы в международных гайдлайнах произошла эволюция мотивов для назначения АСИТ от терапии резерва при неэффективности фармакотерапии до подключения ее на начальных стадиях аллергических заболеваний. Данная концепция обусловлена доказанным пониманием потенциала АСИТ в остановке прогрессирования аллергопатологии и долгосрочных болезнью-модифицирующих эффектов. На практике, при неизбежном увеличении потока кандидатов на АСИТ, среди множества пациентов сложно найти «того единственного» идеального (по типу и спектру сенсibilизации, комплаенсу, возрасту, стадии заболевания, коморбидности и т. д.) пациента. Но зато каждому пациенту можно подобрать уникальный комплекс сочетанных или последовательных индивидуальных протоколов АСИТ, которые позволят достичь контроля над заболеванием и предотвратить его прогрессирование. Если у пациента анамнестически отслеживаются уже два сезона паллиации или дебют первого года яркий и однозначный — нет смысла затягивать подключение АСИТ. Удовлетворенность контролем заболевания — это не повод не использовать потенциал патогенетического и стероид-сберегающего влияния АСИТ. Наличие контролируемых компенсированных сопутствующих психических заболеваний не является причиной отказа от АСИТ [8].

Далее на клиническом примере представлена эффективность и безопасность лечебного аллергена «Гразакс» у пациента с поливалентной респираторной аллергией и коморбидной патологией. Данный пример демонстрирует, что СЛИТ аллергеном «Гразакс» обеспечивает безопасный контроль заболевания, несмотря на сложность клинического случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Д. 11 лет. Ученик 5-го класса общеобразовательной школы. Родители мальчика — врачи. Диагноз: «аллергическая бронхиальная астма, легкое интермиттирующее течение; аллергический ринит, персистирующее течение; аллергия к деревьям, злаковым, сорным травам; перекрестная пищевая аллергия (горох, дыня) с клиническими проявлениями в виде орального аллергического синдрома, острой крапивницы, ангиоотека губ и языка; синдром Аспергера; врожденная катаракта (оперирован)».

Жалобы: в сезон цветения (май — август) затрудненное носовое дыхание, зуд век, слезотече-

ние, чиханье, обильная ринорея, приступообразный кашель, приступы удушья до 2 раз в неделю. Лечение: антигистаминные препараты (цетиризин 10 мг — 10 капель), ИнГКС (мометазона фуроат 50 мкг по 1 дозе — 2 раза в день), антилейкотриеновые (монтелукаст 5 мг), при возникновении бронхообструктивного синдрома — ингаляции сальбутамола. Наследственность отягощена — у мамы аллергический ринит.

Анамнестические данные. Симптомы заболевания в виде риноконъюнктивального синдрома (РКС) стали отмечаться в возрасте 3 лет. С 5 лет — эпизодически бронхообструктивный синдром (БОС) в летний период, преимущественно в сезон цветения злаковых трав. С 2021 года стали появляться: ангиоотек, зуд губ и языка при употреблении таких продуктов, как горох, дыня, которые, как известно, являются перекрестными аллергенами при аллергии на злаковые травы. Неоднократно консультирован аллергологами. Получал лечение вне показаний — омализумаб № 3, рузам № 5 ежегодно перед сезоном цветения. В связи с неадекватной терапией в последние четыре года симптомы аллергических заболеваний стали тяжелее. На предыдущих консультациях в АСИТ пациенту отказано в связи синдромом Аспергера и высоким общим иммуноглобулином Е. В ноябре 2022 года мама пациента обратилась за консультацией на кафедру клинической аллергологии и иммунологии с курсом дерматонерологии и косметологии ГБОУ ДПО ПИУВ — филиал РМАНПО Минздрава России, так как течение заболевания прогрессировало. Родители пациента обладали информацией об АСИТ и обращение было обусловлено самостоятельным желанием использовать данный метод при лечении ребенка. Пожелание мамы пациента: хочет избавить ребенка от сезонных симптомов аллергии, так как боится утяжеления бронхиальной астмы и аллергического ринита. Во время консультации снят диагноз «гипер-IgE-синдром», который также необоснованно выставлен был ранее. С целью подтверждения диагноза и мониторинга общего состояния и функций различных систем и органов проведен ряд специальных и дополнительных обследований, включавших: определение суммарного IgE методом ИФА, sIgE к причинно-значимым аллергенам методом ImmunoCAP, общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование

гепатобилиарной зоны и почек. Аллергологическое обследование методом ImmunoCAP показало следующие результаты: sIgE к сорным травам — 19,70 кЕдА/л, амброзии высокой, голометельчатой — 8,66 кЕдА/л, деревьям — 0,43 кЕдА/л, луговым травам — 100 кЕдА/л, смесь клеща домашней пыли — 0,11 кЕдА/л, суммарный IgE — 1328 МЕ/мл. При дополнительном обследовании не было выявлено значимых отклонений.

С целью оценки коморбидной патологии проведен консилиум с психиатром и окулистом. Пациент постоянно наблюдается у психиатра, данное психическое состояние является контролируемым. Следует отметить, что ребенок отлично учится в обычной общеобразовательной школе. На момент осмотра пациент медикаментозную терапию по поводу синдрома Аспергера не получал. Состояние является относительно компенсированным.

На основании жалоб анамнеза и обследования в качестве препарата для АСИТ был выбран лечебный аллерген «Гразакс». Инициирована СЛИТ в декабре 2022 года. Выбор лечебного аллергена был обусловлен особой формой доставки и технологией Zydis®. Zydis® — технология производства аллергенов в форме лиофилизированных таблеток. Быстрорастворимые лиофилизированные таблетки компании ALK обеспечивают удобное для пациентов применение препарата (время нахождения под языком составляет 1 минуту), при этом нет особых требований к водному режиму во время приема и нет специальных условий хранения. Препарат удобен для домашнего использования. Первый месяц СЛИТ пыльцевыми аллергенами может быть сопряжен с трудностями преодоления побочных явлений, успешно управлять которыми помогает подключение симптоматических препаратов по назначению врача. У данного пациента на самых ранних этапах протокола лечения эпизодически применялись антигистаминные препараты второго поколения с целью контроля зуда в подязычной области. Также была назначена гипоаллергенная диета с ограничением перекрестных пищевых аллергенов. Первые результаты — угасание симптомов и уменьшение объема фармакотерапии произошли уже в первый год терапии. В период пыления луговых трав в 2023 году уже на первом курсе АСИТ аллергеном «Гразакс» отмечалось уменьшение проявлений назальных и глазных симптомов, что привело к снижению объема сим-

птоматической терапии (пациент принимал только по требованию антигистаминный препарат второго поколения — цетиризин 10 мг — 10 капель в сутки), не было потребности в ИнГКС. У ребенка отсутствовали симптомы бронхообструкции, и поэтому не было потребности в ингаляторах скорой помощи. Следует отметить, что течение астмы стало контролируемым, препаратом для контроля симптомов оставался монтелукаст 5 мг в сутки. При этом в целом отмечалась хорошая переносимость лечения. Для усиления и укрепления первых успехов толерантности планируется продолжать лечение строго по протоколу в течение 3–5 лет, что обеспечит получение стойкого болезнь-модифицирующего эффекта, который сохранится длительное время уже после окончания АСИТ. Также следует отметить, что понимание родителями пациента на «старте» всех аспектов предстоящего пути АСИТ обеспечивает успешный «финиш», т. е. полноценную реализацию всех уникальных возможностей АСИТ. Поэтому очень важным является взаимодействие врача и родителей пациента.

Таким образом, при персонифицированном выборе протокола и аллергена АСИТ следует учитывать показания и противопоказания, а также факторы, ориентированные на пациента. Безусловно, наличие коморбидной патологии, представляет определенные сложности для практикующего врача при назначении и выборе АСИТ. Большинство пациентов с сочетанной коморбидной патологией проходят долгий путь до назначения адекватной терапии. Однако знание нормативных документов, желание как пациента, так и врача преодолеть возможные трудности и страхи, неизбежно обеспечат успех.

Представленный успешный опыт применения лечебного аллергена «Гразакс» демонстрирует его высокую эффективность в терапии аллергического ринита. Согласно нашему опыту, высокая клиническая эффективность «Гразакс» сочетается с высоким профилем системной безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Только АСИТ может привести к длительной иммунологической толерантности, выражающейся в стойкой клинической эффективности. Стратегия применения АСИТ в случае коморбидной патологии представляет определенные трудности и опасения у практикующего специалиста. Тем не

менее даже в сложных случаях, при сочетании различных заболеваний, терапия АСИТ может быть проведена эффективно и безопасно. «Гразакс» имеет хорошую доказательную базу, его клиническая эффективность и безопасность была дока-

зана во многих исследованиях. К преимуществам данного лечебного аллергена относятся: безопасность; удобство и простота применения; возможность использования в сочетании с другими методами фармакотерапии; быстрый эффект.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Передкова ЕВ, Себекина ОВ, Ненасева НМ. Причины неэффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Практическая аллергология. 2021; 2: 30–38. [Peredkova EV, Sebekina OV, Nenasheva NM. Reasons for the ineffectiveness of allergen-specific immunotherapy. Prakticheskaya allergologiya. 2021; 2: 30–38. (In Russ.)] URL: https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_2_30_38
2. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под редакцией Хаитова РМ, Ильиной НИ. Москва: Фармарус Принт Медиа, 2014. 126 с. [Allergologiya. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Allergology. Federal clinical guidelines. Moscow: Farmarus Print Media, 2014. 126 s. (In Russ.)] URL: https://raaci.ru/dat/pdf/allerg_klinrek.pdf
3. Курбачева ОМ, Павлова КС, Галицкая МА. Клинические противопоказания к АСИТ. Российский аллергологический журнал. 2017; 2 (14): 10–21. [Kurbacheva OM, Pavlova KS, Galickaya MA. Clinical contraindications to ASIT. Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2017; 2 (14): 10–21. (In Russ.)] URL: <https://asitru.ru/article/6.html>
4. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. Allergy. 2015; 70 (8): 897–909. URL: <https://doi.org/10.1111/all.12638>
5. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Москва: АДАИР, 2021. 198 с. [Allergen-specific immunotherapy in children (as a guide). Soglasitel'nyj dokument Associacii detskikh allergologov i immunologov Rossii. Moscow: ADAIR, 2021. 198 s. (In Russ.)] URL: <https://adair.ru/soglasitelnyy-dokument/allergen-spetsificheskaya-immunoterapiya-u-detey/>
6. Senna GE, Makatsori M, Schiappoli M, et al. Subcutaneous allergen specific immunotherapy: best clinical practice as cornerstone for future development. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2011; 43 (5): 135–140. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22145249/>
7. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M. et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide — Pediatr. Allergy Immunol. 2020; 31 (25): 1–101. URL: <https://doi.org/10.1111/pai.13189>
8. Орлова ЕА. Современные принципы аллерген-специфической иммунотерапии: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 256 с. [Orlova EA. Modern principles of allergen-specific immunotherapy: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 256 s. (In Russ.)] URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970477816.html>

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Орлова Е. А., Трушина Е. Ю. — написание текста статьи.

Кандрашкина Ю. А., Костина Е. М. — редактирование текста статьи.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Ekaterina A. Orlova, Elena Yu. Trushina — writing of the text of the article.

Yulia A. Kandrashkina, Elena M. Kostina — editing of the text of the article.

Опыт аллерген-специфической иммунотерапии у пациента с оральными и системными проявлениями аллергии к пыльце березы

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-89-96>

УДК 616-08-035

Статья поступила 15.05.2024

Статья принята в печать 16.06.2024

Конфликт интересов:

Источник финансирования: авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие не требуется в силу невозможности идентифицировать пациента.

**Трушина Е. Ю.¹, Костина Е. М.¹, Орлова Е. А.¹, Туровская А. А.¹, Нефедова Т. А.²**¹ Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 440066, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8а, Россия² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 4», 440067, г. Пенза, ул. Светлая, 1, Россия**Трушина Елена Юрьевна** — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии и фтизиатрии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-5673-9195, e-mail: trushina.lena@mail.ru.**Костина Елена Михайловна** — д. м. н., доцент, профессор кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-1797-8040, e-mail: elmihkostina@yandex.ru.**Орлова Екатерина Александровна** — д. м. н., доцент, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-3902-2018, e-mail: lisaorl@yandex.ru.**Туровская Алина Андреевна** — аспирант кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-5537-5729, e-mail: alinaziboreva@yandex.ru.**Нефедова Татьяна Александровна** — заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Клиническая больница № 4», ORCID ID: 0009-0007-2800-2402, e-mail: tatjana.nefedova1976@yandex.ru.**Аннотация****Введение.** Аллергия на пыльцу березы — распространенное аллергическое заболевание. Главным аллергеном пыльцы березы является Bet v 1. Структура белка Bet v 1 схожа с белками пыльцы орешника, ольхи, вяза, а также фруктов (яблоки, абрикосы, персики, черешня) и овощей (морковь, сельдерей). Поэтому у детей с аллергией на белок Bet v 1 может возникать оральный аллергический синдром (ОАС) и даже анафилаксия при употреблении в пищу данных продуктов. Пыльцевая аллергия является показанием для проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).**Изложение клинического случая.** Наблюдался ребенок в возрасте 11 лет с диагнозом: «бронхиальная астма аллергическая форма, средней степени тяжести, персистирующее течение; поллиноз; аллергический ринит; аллергический конъюнктивит; аллергия к пыльце березы (Bet v 1); перекрестная пищевая гиперчувствительность: оральный синдром (белки PR-10) и анафилаксия (фундук, арахис)». Системные проявления пыльцевой аллергии ограничивают проведение иммунотерапии в связи с возможным развитием побочных реакций.

Ребенку была назначена сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) — Сталораль «Аллерген пыльцы березы». Ребенку подобрана базисная терапия для достижения контроля астмы и ринита, назначена гипоаллергенная диета с исключением значимых пищевых аллергенов. При проведении 1-го и 2-го курса наблюдалось обострение астмы, ринита и ОАС. На фоне базисной терапии СЛИТ продолжили. Поддерживающая доза в полном объеме была достигнута на 3-м курсе СЛИТ. Иммунотерапия способствовала снижению симптомов ринита и астмы, тяжести течения заболевания, уменьшению дозы базисных препаратов и купированию ОАС.

Заключение. СЛИТ — безопасный доказательный метод лечения аллергических заболеваний. СЛИТ способствует не только купированию симптомов заболевания, но и развитию толерантности к пищевой аллергии.**Ключевые слова:** АСИТ, бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз, оральный аллергический синдром, анафилаксия.**Для цитирования:** Трушина ЕЮ, Костина ЕМ, Орлова ЕА, Туровская АА, Нефедова ТА. Клинический кейс. Опыт аллерген-специфической иммунотерапии у пациента с оральными и системными проявлениями аллергии к пыльце березы. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 89–96. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-89-96>**Для корреспонденции:**

Трушина Елена Юрьевна, к. м. н., доцент кафедры пульмонологии и фтизиатрии ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Адрес: 440066, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8а, Россия.

E-mail: trushina.lena@mail.ru.

For correspondence:

Elena Yuryevna Trushina, Can. of Sci., Associate Professor of the department of pulmonology and phthysiology of the PIFTPH — of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia.

Address: 8a, Stasova Str., Penza, 440066, Russia.

E-mail: trushina.lena@mail.ru.

Experience of allergen-specific immunotherapy in the patient with oral and systemic manifestations of birch pollen allergy

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-89-96>

Received 14.05.2024

The article is accepted for publication 15.06.2024

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.

This study was not supported by any external sources of funding.

Informed consent is not required due to the inability to identify the patient.

Elena Y. Trushina¹, Elena M. Kostina¹, Ekaterina A. Orlova¹, Alina A. Turovskaya¹, Tatyana A. Nefedova²

¹ *Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 8a, Stasova str., Penza, 440066, Russia*

² *State budgetary healthcare institution “Clinical Hospital № 4”, 1, Svetlaya str., Penza, 440067, Russia*

Elena Yuryevna Trushina — Can. of Sci., Associate Professor of the department of pulmonology and phthisiology of the PIFTPh — of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-5673-9195, e-mail: trushina.lena@mail.ru.

Elena Mikhailovna Kostina — Doc. of Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Allergology and Immunology with a course of Dermatovenereology and Cosmetology of the PIFTPh — of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0003-1797-8040, e-mail: elmihkostina@yandex.ru.

Ekaterina Aleksandrovna Orlova — Doc. of Sci., Associate Professor, Head of Department of Allergology and Immunology with a course of dermatovenereology and cosmetology of the PIFTPh — of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-3902-2018, e-mail: lisaorl@yandex.ru.

Alina Andreevna Turovskaya — postgraduate student of the Department of Allergology and Immunology with a course of dermatovenereology and cosmetology of the PIFTPh — of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-5537-5729, e-mail: novikova10l@mail.ru.

Tatyana Aleksandrovna Nefedova — Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of State Budgetary Healthcare Institution “Clinical Hospital № 4”, ORCID ID: 0009-0007-2800-2402, e-mail: tatjana.nefedova1976@yandex.ru.

Annotation

Introduction. Allergy to birch pollen is a common allergic disease. The main allergen of birch pollen is Bet v 1. The Bet v 1 protein structure is the similar to proteins of hazel, alder and elm pollen, as well as fruits proteins (apples, apricots, peaches, cherries) and vegetables ones (carrots, celery). Therefore, children with an allergy to the Bet v 1 protein may experience oral allergy syndrome (OAS) and even anaphylaxis when eating these foods. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is the indication for the pollen allergy treatment.

Presentation of the clinical case. A 11 years old child was observed with a diagnosis of bronchial asthma, allergic form, moderate persistent clinical course. Pollinosis. Allergic rhinitis. Allergic conjunctivitis. Allergy to birch pollen (Bet v 1). Cross food hypersensitivity: oral syndrome (PR-10 proteins) and anaphylaxis (hazelnuts, peanuts). Systemic manifestations of pollen allergy limit immunotherapy due to the possible development of adverse reactions.

The child was prescribed sublingual immunotherapy (SLIT) with the medication “Staloral birch pollen allergen”. Baseline therapy was chosen for the child to achieve control of asthma and rhinitis, a hypoallergenic diet with the exclusion of significant food allergens was prescribed. Asthma and rhinitis exacerbation and OAS was observed during the 1st and 2nd treatment courses. Against the background of baseline therapy, SLIT was continued. The full maintenance dose was achieved during the 3rd SLIT course. Immunotherapy contributed to the reduction of symptoms of rhinitis and asthma, reduction of disease clinical course severity, reduction of baseline medications doses and OAS relief.

Keywords: ASIT, bronchial asthma, allergic rhinitis, pollinosis, oral allergic syndrome, anaphylaxis.

For citation: Trushina EY, Kostina EM, Orlova EA, Turovskaya AA, Nefedova TA. Clinical case. Experience of allergen-specific immunotherapy in the patient with oral and systemic manifestations of birch pollen allergy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 2: 89–96. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-89-96>

ВВЕДЕНИЕ

Весенний поллиноз («деревянный» поллиноз, аллергия на пыльцу деревьев) — аллергическое заболевание, обусловленное гиперчувствительностью к пыльце деревьев.

С каждым годом отмечается рост поллиноза среди детей. Поллиноз проявляется разнообрази-

ем клинических симптомов и ухудшает качество жизни детей в период цветения деревьев. Пыльцевая аллергия является актуальной проблемой здравоохранения [1].

Значимыми аллергенами весеннего поллиноза являются аллергены пыльцы деревьев порядка Fagales (береза, ольха, орешник, дуб и граб) [2, 3].

Голосеменные деревья (вечнозеленые: ель, сосна, пихта, кедр, лиственница и кипарис) имеют относительно мягкую пыльцу, которая склонна к осыпанию прямо вниз и не обладает высокой аллергенностью, из них чаще всего аллергию вызывает пыльца ели и сосны. Покрытосеменные растения продуцируют более аллергенную пыльцу (береза, ольха, бук, вяз, орешник). Пыльца березы обладает наиболее выраженной активностью, так как ее содержание в воздухе составляет 20 000 пыльцевых зерен в 1 м³ [4].

Среди произрастающих в мире около 120 видов берез (род *Betula* L.) наиболее известна береза повислая — *Betula pendula* Roth., семейства Березовые — *Betulaceae* L., (syn.: береза бородавчатая — *Betula verrucosa* Ehrh.) [5]. Представители рода *Betula* L. произрастают практически по всему миру, за исключением Африки и Австралии. В нашей стране береза является наиболее распространенным деревом. Пыльца березы является причиной тяжелых поллинозов. Береза повислая цветет весной (апрель — май) до раскрытия листьев. Пыльца, образующаяся в этот период в больших количествах, легко распространяется ветром [5]. Пыльца березы представляет собой большую группу аллергенов, в состав которых входит несколько белковых компонентов («мажорные» и «минорные»). «Мажорные» (главные) аллергены — видоспецифические белки, которые содержатся в большем количестве и более крупные по размеру, устойчивые к нагреванию. Белки, содержащиеся в меньшем количестве — это «минорные» белки. К «минорным» аллергенам пыльцы березы относятся следующие белки: Bet v 2 (белок из семейства профилинов), Bet v 3 (4 EF-кальций-связывающий белок), Bet v 4 (2 EF-кальций-связывающий белок, полькальцин), Bet v 6 (изофлавоновая редуктаза), Bet v 7 (циклофилин). Белок Bet v 2 может выступать в роли перекрестно-реагирующего аллергена, выявляется в пыльце различных деревьев, луговых и сорных трав, овощах, фруктах, орехах, специях. Белки Bet v 4, Bet v 6 и Bet v 7 — IgE-связывающие белки; белок Bet v 3 не вызывает перекрестные реакции.

Одним из главных белков аллергии на пыльцу деревьев является аллерген пыльцы березы Bet v 1, принадлежащий к семейству белков PR-10 (pathogenesis-related proteins) [6]. Именно этот белок вызывает формирование истинной аллергии к пыльце березы, что подтверждается наличием в крови

специфических антител IgE к аллергокомпоненту Bet v 1 [7, 8]. Структура белка Bet v 1 гомологична структуре белков пыльцы других деревьев из семейства Березовых, Буковых, Ореховых и таксономически связанных фруктов (яблоки, абрикосы, персики, черешня), овощей (морковь, сельдерей) и специй. Поэтому у лиц, сенсibilизированных к белку Bet v 1, кроме симптомов аллергического ринита и (или) астмы на пыльцу нередко при употреблении в пищу фруктов, некоторых овощей, орехов, наблюдается оральная аллергический синдром (ОАС). Перекрестная гиперчувствительность при употреблении фруктов может проявляться не только ОАС, но и ангиоотек, бронхоспазмом. Нередко первым проявлением поллиноза является именно ОАС. Некоторые аллергены, гомологичные Bet v 1, были выделены из яблок (Mal d 1), черешни (Pru av 1), сельдерея (Api g 1), моркови (Dau s 1), персика (Pru p 1) и груши (Pyr s 1). Структурно гомологичными белку Bet v 1 являются и белки, отвечающие за формирование аллергии на бобовые: Gly m 4 (соевый белок), Ara h 8 (белок, выделенный из арахиса), Vig r 1 (белок проростков бобов). Сходство нуклеотидных последовательностей выявлено и с белками фундука (Cor a 1) и каштана (Cas s 1). Максимальное сходство структуры белка Bet v 1 наблюдается с белком Cor a 1 [7].

Поэтому часто наблюдаются реакции при употреблении фундука, моркови, яблока, персика — как первые предвестники поллиноза на деревья, когда еще не возникли яркие клинические проявления аллергического риноконъюнктивита. Перекрестная реактивность формируется, когда антитела IgE, образующиеся первоначально в ответ на сенсibilизацию Bet v 1, распознают сходные эпитопы, присутствующие на поверхности этих пищевых аллергенных белков [9].

ОАС — это IgE-опосредованная аллергическая реакция в виде поражения слизистой оболочки рта и глотки при употреблении в пищу сырых фруктов, овощей, орехов, бобовых [10].

Исследования показывают, что у 45% людей с аллергией на пыльцу растений возникает ОАС [11]. Клинические симптомы ОАС: ощущение жжения, зуда, покалывания в области губ, неба, языка, также в этой области могут наблюдаться отеки и покраснение, зуд в ушах [12]. ОАС может сопровождаться анафилаксией [13, 14, 15, 16]. По данным литературы, у 5% пациентов

Таблица 1. Результаты аллергочипа ALEX (300 аллергокомпонентов)
Table 1. ALEX allergy chip results (300 allergen components)

Обозначение	Аллерген	Семейство белков	kUA/L
Береза повислая	Bet v 1	PR-10	47,26
Бук	Fag s 1	PR-10	24,42
Морковь	Dau c 1	PR-10	1,28
Ольха	Aln g 1	PR-10	16,07
Орешник	Cor a 1.0103	PR-10	24,79
Сельдерей	Api g 1	PR-10	5,4
Соя	Gly m 4	PR-10	8,54
Фундук	Cor a 1	PR-10	17,03
	Cor a 8	nsLTP	12,5
	Cor a 11	7/8S Globulin	8,14
Яблоко	Mal d 1	PR-10	25,57
	Mal d 3	nsLTP	8,03
Арахис	Ara h 8	PR-10	31,78
	Ara h 1	7/8S Globulin	9,02
	Ara h 2	2S Globulin	7,4
	Ara h 3	11S Globulin	11,32
Персик	Pru p 3	nsLTP	6,27

Примечание: результаты измерения концентрации IgE в группе аллергенов:

<0,3 kUA/L — отрицательный

0,3–1 kUA/L — низкий уровень

1–5 kUA/L — умеренный уровень

5–15 kUA/L — высокий уровень

>15 kUA/L — очень высокий уровень

при употреблении фруктов и орехов могут развиваться не только местные симптомы в полости рта и на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, но и серьезные системные реакции вплоть до проявлений пищевой анафилаксии [17].

Доказательным патогенетическим методом лечения поллиноза является иммунотерапия сублингвальными пыльцевыми аллергенами при совпадении клинических симптомов, данных анамнеза и аллергологического обследования. Поскольку перекрестная гиперчувствительность, включая ОАС, возникает при обязательной первичной сенсibilизации к пыльцевым аллергенам, то и успешно проведенная аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является эффективной при сочетании аллергического риноконъюнктивита и пищевой гиперчувствительности [18]. Действие АСИТ связано с формированием толерантности к причинно-значимому аллергену, в частности к аллергену пыльцы березы (Bet v 1), при длительном его введении в организм. Па-

тогенетический механизм АСИТ определяется иммуносупрессивной функцией регуляторных Т- и В-клеток, приобретением дендритными клетками толерогенности и выделением противовоспалительных цитокинов [19, 20].

АСИТ пыльцевой аллергии проводится пыльцевыми экстрактами, применяемыми в подкожной (ПКИТ) или сублингвальной (СЛИТ) форме. Оба варианта лечения приводят к эффективному облегчению клинических симптомов. Выбор метода введения аллергена часто зависит от индивидуальных возможностей и предпочтений пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент (Р), 2013 г. р., 11 лет, с жалобами на приступообразный кашель, переходящий в приступы затрудненного дыхания, заложенность и зуд носа, ринорею, зуд глаз в весенний период (апрель-май).

Anamnesis vitae:

Ребенок от первой беременности, первых срочных родов, путем самостоятельного родоразрешения. Вес при рождении 3350 г, рост 52 см. Неонатальный период протекал без особенностей. Грудное вскармливание до 10 месяцев. Наследственность не отягощена.

Anamnesis morbi:

С трех лет у ребенка отмечались два эпизода бронхообструкции на фоне ОРВИ. В 4 года впервые в весенний период появились следующие симптомы: чихание, заложенность носа, зуд и гиперемия кожи лица, отек век и лица, снижение слуха.

В возрасте 5 лет в течение года ОРВИ сопровождались экссудативными отитами. Продолжались эпизоды бронхообструкции (приступообразный дневной и ночной кашель, затрудненное дыхание, хрипы в груди) в зимнее время при ОРВИ, в период цветения деревьев ежедневно.

С 6 лет после приема яблока, черешни, груши, вишни, персика как в весенний период, так и в зимний возникали гиперемия и отек лица, век, губ и появлялись симптомы бронхообструкции и аллергического ринита. Аналогичные симптомы наблюдались после приема фундука и арахиса. Пыльцевая аллергия имела системные симптомы (астма, ринит, конъюнктивит, ОАС, ангиоотек), которые являются проявлением анафилаксии.

Ребенок был обследован с помощью аллергочипа ALEX (300 аллергокомпонентов). По результатам диагностики выявлены специфические IgE-антитела к аллергену пыльцы березы Bet v 1 — очень высокий уровень, белки семейства PR-10 — высокий и очень высокий уровень, запасные белки и белки — переносчики липидов (LTP) — высокий уровень (табл. 1).

Благодаря компонентной аллергодиагностике ALEX, выявили истинную информацию о причинно-значимых аллергенах у данного ребенка.

Пациенту выставлен диагноз «бронхиальная астма, аллергическая форма, средней степени тяжести, персистирующее течение; поллиноз; аллергический ринит; аллергический конъюнктивит; аллергия к пыльце березы (Bet v 1); перекрестная пищевая гиперчувствительность: оральный синдром (белки PR-10) и анафилаксия (фундук, арахис)».

Назначена базисная терапия по бронхиальной астме: формотерол/будесонид в форме доставки Турбухайлер 4,5/80 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день (суточная доза будесонида состав-

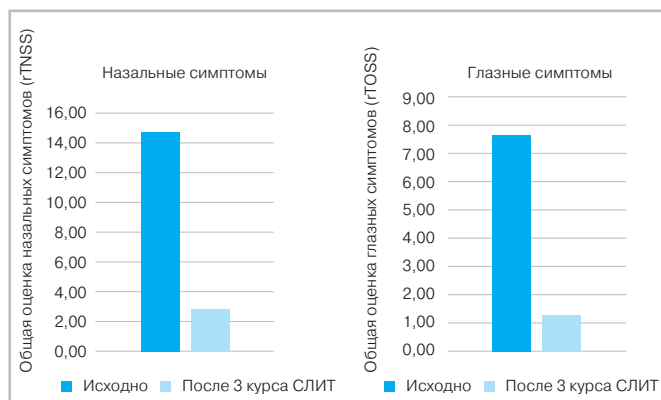
ляла 320 мкг). Данная терапия продолжалась круглогодично, симптомы астмы контролировались. Также было рекомендовано воздержаться от употребления в пищу продуктов, обладающих перекрестной активностью с аллергеном пыльцы березы. Терапия аллергического риноконъюнктивита состояла из: назального мометазона фуората 50 мкг по 1 впрыскиванию 2 раза в день (200 мкг/сут), левоцетиризина 5 мг в сутки, глазных капель с олопатадином 0,2% по 1 капле 2 раза в сутки. По данным исследования внешнего дыхания, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) составлял 82%.

Перед нами возник вопрос: «Возможно ли проведение АСИТ данному ребенку в связи с установленными симптомами системного проявления аллергии к пыльце березы (анафилаксия)?» В соответствии с регламентирующими документами по АСИТ системные проявления аллергии не являются противопоказанием к проведению терапии [21, 22, 23]. При инициации СЛИТ важен и необходим контроль заболевания, что может быть достигнуто проведением базисной терапии.

Ребенку был инициирован курс СЛИТ препаратом Сталораль «Аллерген пыльцы березы» (производитель Stallergens, Франция) согласно инструкции. Данный выбор был основан на значимости и выраженности клинических симптомов в весенний период, снижении качества жизни в период цветения березы, наличии ОАС при употреблении продуктов, обладающих аллергенами перекрестной пищевой аллергии с главным мажорным аллергеном березы (Bet v 1), подтверждении значимости причинного аллергена результатами аллергодиагностики.

На первом году СЛИТ у ребенка на дозе 4 нажатия поддерживающего курса (300 ИР) возникали отеки век, лица, приступы затрудненного дыхания. Симптомы купировали антигистаминными препаратами второго поколения и ингаляциями β_2 -агонистами короткого действия (сальбутамол). Предприняты попытки вести на двух нажатиях, однако симптомы все равно возникали. Было решено СЛИТ прервать. Ребенку продолжали базисную терапию астмы в прежнем объеме в течение года.

В следующем году коллегиально решили начать снова СЛИТ. При поддерживающей дозе 4 нажатия (300 ИР) снова возникли: отек губ и век, обострения ринита, в связи с этим пере-



Примечание:

СЛИТ — сублингвальная иммунотерапия,

rTNSS — refractive Total Nasal Symptom Score (общая оценка пациентами тяжести назальных симптомов),

rTOSS — refractive Total Ocular Symptom Score (общая оценка пациентами тяжести глазных симптомов).

Рис. 1. Оценка назальных и глазных симптомов до лечения и после 3-го курса сублингвальной иммунотерапии

Fig. 1. Assessment of nasal and ocular symptoms before treatment and after 3rd sublingual immunotherapy courses

шли на 2 нажатия поддерживающей дозы. СЛИТ проводилась на фоне базисной терапии астмы и аллергического риноконъюнктивита. Второй курс проведен на 2 нажатиях в период с января по июнь, однако отмечались эпизоды прерывания СЛИТ более 14 дней в связи с ОРВИ.

Третий курс СЛИТ был проведен на поддерживающей дозе аллергена 4 нажатия (300 ИР). В течение курса было три перерыва СЛИТ менее 14 дней в связи со стоматологическими вмешательствами и ОРВИ. Во время СЛИТ не было ангиоотеков, обострений бронхиальной астмы, уменьшилась тяжесть назальных и глазных симптомов. С помощью шкал rTNSS — refractive Total Nasal Symptom Score (общая оценка пациентами тяжести назальных симптомов) и rTOSS — refractive Total Ocular Symptom Score (общая оценка пациентами тяжести глазных симптомов) отмечалось уменьшение назальных симптомов с 14,5 до 3,5 и глазных симптомов с 7,5 до 1,5 (рис. 1). Уменьшился объем терапии астмы (формотерол/будесонид 4,5/80 мкг по 1 ингаляции 2 раза в сутки, суточная доза будесонида составила 160 мкг) и ринита (мометазона фураат 50 мкг по 1 впрыскиванию 2 раза в сутки (суточная доза 100 мкг).

Эффективность АСИТ зависит от кратности приема, дозы введения и продолжительности полноценного курса. С учетом положительного клинического эффекта, уменьшения дозы базисной терапии, контроля заболевания было принято решение продолжить СЛИТ.

4-й курс СЛИТ провели в полном объеме, с однократным прерыванием на 5 дней по причине ОРВИ. Местные и системные аллергические реакции не отмечались. Достигнут полный контроль астмы. В сезон пыления деревьев ребенок получал лечение мометазона фураатом 50 мкг по 1 впрыскиванию 1 раз в сутки (100 мкг/сут) и принимал антигистаминные препараты второго поколения по потребности. После четвертого года СЛИТ ребенок смог употреблять яблоки и персики, системных появлений не было. Это был первый полноценный курс СЛИТ, приведший к контролю клинических проявлений и улучшению качества жизни.

В соответствии с результатами клинических исследований эффективность АСИТ имеет дозозависимый эффект и рекомендуется проведение не менее 3 полноценных курсов для достижения длительной ремиссии клинических проявлений [22].

Данному пациенту планируется проведение еще 2 курсов СЛИТ, чтобы было три полноценных курсов высокодозной СЛИТ.

Клинический эффект СЛИТ: переход тяжести астмы и ринита в легкую степень, уменьшение базисной терапии астмы, ринита, снижение симптомов ринита, конъюнктивита в период поллиноза, купирование системных проявлений и ОАС, расширение диеты, возможность употребления в пищу фруктов, значимое улучшение качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СЛИТ является безопасным высокоэффективным методом иммунотерапии аллергических заболеваний с системными проявлениями поллиноза, включая симптомы анафилаксии. Для назначения АСИТ необходимо определить причинно-значимый аллерген, вызывающий клинические симптомы заболевания, влияющий на качество жизни пациентов, подтвержденный специфическими IgE. Молекулярная диагностика может быть использована практичными врачами для более точной идентификации значимых алергокомпонентов, прогнозирования эффективности АСИТ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мигачева НБ. Пыльцевая аллергия и пыльцевая сенсibilизация: новый взгляд на старую проблему. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 1: 4–15. [Migacheva NB. Pollen allergy and pollen sensitization: a new look at an old subject. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 1: 4–15. (In Russ.)] URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_48217734_34003426.pdf.
2. Biedermann T, Winther L, Till SJ et al. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2019; 74 (7): 1237–1248. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.13758>.
3. Ferreira FD, Hoffmann-Sommergruber K, Breiteneder H et al. Purification and characterization of recombinant Bet v 1, the major birch pollen allergen. *J Biol Chem*. 1993; 268 (26): 19574–19580. URL: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)36554-8/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)36554-8/pdf).
4. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2007; 62 (9): 976–990. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x>.
5. Боков ДО, Смирнов ВВ. Аллергенный профиль полного экстракта пыльцы березы (*Betula pendula* Roth): изучение методологических подходов к идентификации и количественному определению мажорного белка Bet v 1 методом ВЭЖХ/МС/МС. *Химия растительного сырья*. 2014; 2: 213–218. [Bokov DO, Smirnov VV. Allergenic profile of the complete birch pollen extract (*Betula pendula* Roth): a study of methodological approaches to the identification and quantification of the Bet v 1 major protein by HPLC/MS/MS. *Chemistry of plant raw materials*. 2014; 2: 213–218. (In Russ.)] URL: <http://journal.asu.ru/cw/article/view/jcprm.1402213/254>.
6. Павлов АЕ, Сейлиева НА, Мухортых ОЮ и др. Получение и оценка свойств рекомбинантного аналога мажорного аллергена пыльцы березы Bet v 1. *Российский аллергологический журнал*. 2012; 3: 7–13. [Pavlov AE, Seilieva NA, Muhortjx OU et al. Obtaining and evaluating the properties of a recombinant analogue of the major allergen of birch pollen Bet v 1. *Russian Journal of Allergy*. 2012; 3: 7–13. (In Russ.)] URL: <https://rusalljournal.ru/raj/issue/view/50>.
7. Sinha M, Singh RP, Kushwaha GS et al. Current overview of allergens of plant pathogenesis related protein families. *Sci World J*. 2014; 2014: 543195. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3947804>.
8. Gajhede M et al. X-ray and NMR structure of Bet v 1, the origin of birch pollen allergy. *Nat Struct Biol*. 1996; 3 (12): 1040–1045. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8946858>.
9. Гайдук ИМ, Колтунцева ИВ, Новикова ВП и др. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей: оральный аллергический синдром. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 197 (1): 120–129. [Gaiduk IM, Koltuntseva IV, Novikova VP et al. Gastrointestinal manifestations of food allergy in children: oral allergic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; (1): 120–129. (In Russ.)] URL: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1853/1682>.
10. Brown CE, Katelaris CH. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *J Paediatr Child Health*. 2014; 50: 795–800. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.12658>.
11. Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA et al. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 110 (3): 435–442. URL: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(02\)00132-X/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(02)00132-X/fulltext).
12. Konstantinou GN, Grattan CE Food contact hypersensitivity syndrome: the mucosal contact urticaria paradigm. *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33 (4): 383–389. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Int J Allergy*. 2015; 70: 1079–1090. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12666>.
13. Price A, Ramachandran S, Smith GP et al. Oral allergy syndrome (Pollen-food allergy syndrome). *Int J Dermatit*. 2015; 26: 78–88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25757079>.
14. Белан ЭБ. Аллерген-специфическая иммунотерапия как метод лечения аллергических заболеваний. *Астраханский медицинский журнал*. 2018; 1 (13): 6–14. [Belan EB. Allergen-specific immunotherapy as a method of treatment of allergic diseases. *Astrakhan medical journal*. 2018; 1 (13): 6–14. (In Russ.)] URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_34905595_20532815.pdf.
15. Pavon-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramirez-Jimenez F et al. Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends. *Cells*. 2022; 11 (2): 212. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8774202>.
16. Assaad AH. Gastrointestinal food allergy and intolerance. *Pediatr Ann*. 2006; 35: 718–726. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17048714>.

17. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137 (2): 339–349. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479315>.
18. Akkoc T, de Koning PJ, Ruckert B et al. Increased activation-induced cell death of high IFN- γ -producing T_H1 cells as a mechanism of T_H2 predominance in atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121 (3): 652–658. URL: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(07\)03620-2/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(07)03620-2/fulltext).
19. Trautmann A, Akdis M, Kleemann D et al. T-cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest*. 2000; 106 (1): 25–35. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC517909>.
20. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей (на правах руководства). Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Москва: Адаир, 2021. 198 с. [Allergen-specific immunotherapy in children (as a guide). Soglasitel'nyj dokument Associacii detskih allergologov i immunologov Rossii. Moscow: Adair, 2021. 198 s. (In Russ.)] URL: <https://adair.ru/soglasitelnyy-dokument/allergen-spetsificheskaya-immunoterapiya-u-detey>.
21. Курбачева ОМ, Павлова КС, Галицкая МА. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Аналитический обзор современных международных и отечественных позиционных документов. Российский аллергологический журнал. 2017; 1 (14): 24–32. [Kurbacheva OM, Pavlova KS, Galickaya MA. Allergen-specific immunotherapy. An analytical review of modern international and domestic position papers. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal*. 2017; 1 (14): 24–32. (In Russ.)] URL: <https://rusalljournal.ru/raj/article/view/333>.
22. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015; 70: 897–909. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12638>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Трушина Е. Ю., Костина Е. М., Орлова Е. А. — написание текста статьи.

Туровская А. А., Нефедова Т. А. — редактирование текста статьи.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Elena Y. Trushina, Elena M. Kostina, Ekaterina A. Orlova — writing of the text of the article.

Alina A. Turovskaya, Tatyana A. Nefedova — editing of the text of the article.