

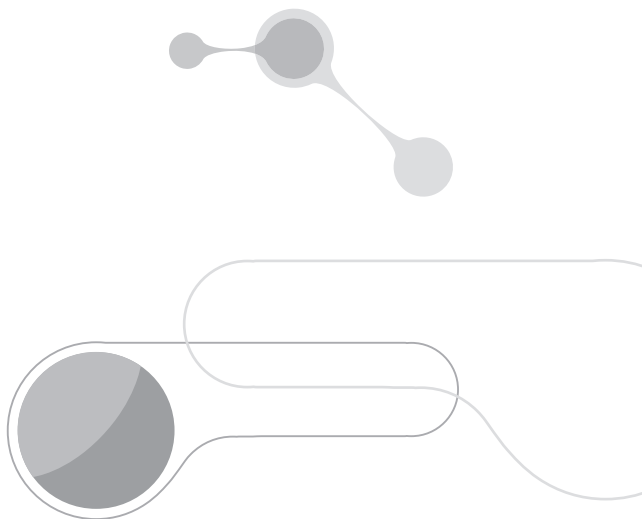
РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Е.А. Орлова

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ АЛЛЕРГЕН- СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2023



## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Список сокращений и условных обозначений .....                                                                                                  | 8  |
| Введение .....                                                                                                                                  | 9  |
| <b>Глава 1.</b> Актуальность проблемы аллергических заболеваний.<br>Современный статус аллерген-специфической иммунотерапии .....               | 12 |
| <b>Глава 2.</b> Исторические аспекты аллерген-специфической<br>иммунотерапии .....                                                              | 22 |
| <b>Глава 3.</b> Факторы развития аллергических заболеваний<br>и характеристика иммунного ответа при атопии .....                                | 29 |
| 3.1. Предикторы развития аллергических заболеваний .....                                                                                        | 29 |
| 3.2. Особенности иммунного ответа при атопии .....                                                                                              | 33 |
| <b>Глава 4.</b> Иммунологические механизмы<br>аллерген-специфической иммунотерапии .....                                                        | 38 |
| 4.1. Иммунологические изменения в результате<br>аллерген-специфической иммунотерапии .....                                                      | 39 |
| 4.2. Ранние иммунологические механизмы<br>(ранняя десенситизация) .....                                                                         | 40 |
| 4.3. Поздние иммунологические механизмы<br>(поздняя десенситизация) .....                                                                       | 41 |
| 4.4. Влияние аллерген-специфической<br>иммунотерапии на клеточные факторы .....                                                                 | 41 |
| 4.5. Влияние аллерген-специфической<br>иммунотерапии на гуморальные факторы .....                                                               | 45 |
| 4.6. Особенности иммунологических механизмов<br>при сублингвальной иммунотерапии и других методах<br>аллерген-специфической иммунотерапии ..... | 47 |
| <b>Глава 5.</b> Классификация аллерген-специфической<br>иммунотерапии .....                                                                     | 53 |
| 5.1. Классификация по способу введения лечебного аллергена ....                                                                                 | 53 |
| 5.2. Классификация в зависимости от длительности протокола<br>и схемы аллерген-специфической иммунотерапии .....                                | 55 |
| 5.3. Классификация по этиологической принадлежности<br>аллергена .....                                                                          | 56 |

|                                                                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.4. Классификация по типу аллергена .....                                                                                                          | 57  |
| 5.5. Классификация по количеству аллергенов<br>в лечебном препарате .....                                                                           | 58  |
| 5.6. Аллерген-специфическая иммунотерапия<br>при сенсibilизации к пыльце .....                                                                      | 59  |
| 5.7. Сенсibilизация к пыльце деревьев .....                                                                                                         | 61  |
| 5.8. Сенсibilизация к пыльце злаковых трав .....                                                                                                    | 63  |
| 5.9. Сенсibilизация к пыльце сорных трав .....                                                                                                      | 66  |
| 5.10. Аллергены клещей домашней пыли .....                                                                                                          | 67  |
| 5.11. Характеристика наиболее распространенных методов<br>аллерген-специфической иммунотерапии .....                                                | 71  |
| 5.12. Классический парентеральный (подкожный)<br>метод отечественными водно-солевыми<br>экстрактами аллергенов .....                                | 77  |
| 5.13. Ускоренный парентеральный метод отечественными<br>водно-солевыми экстрактами аллергенов .....                                                 | 79  |
| 5.14. Адъювантные аллерговакцины .....                                                                                                              | 82  |
| 5.15. Основные лечебные аллергены для сублингвальной<br>иммунотерапии и подкожной иммунотерапии,<br>зарегистрированные в Российской Федерации ..... | 85  |
| 5.16. Отличия лекарственных препаратов<br>от биологически активных добавок .....                                                                    | 90  |
| 5.17. Перспективные направления оптимизации<br>аллерген-специфической иммунотерапии .....                                                           | 92  |
| <b>Глава 6.</b> Стандартизация аллергенов .....                                                                                                     | 94  |
| 6.1. Методики и единицы биологической стандартизации<br>различных препаратов, зарегистрированных<br>в Российской Федерации .....                    | 108 |
| <b>Глава 7.</b> Показания и противопоказания к проведению<br>аллерген-специфической иммунотерапии .....                                             | 111 |
| <b>Глава 8.</b> Безопасность аллерген-специфической<br>иммунотерапии. Побочные реакции и меры<br>по их предупреждению .....                         | 126 |
| 8.1. Вегетативно-сосудистые реакции .....                                                                                                           | 127 |
| 8.2. Местные реакции .....                                                                                                                          | 127 |
| 8.3. Тактика в отношении проведения<br>аллерген-специфической иммунотерапии .....                                                                   | 128 |

|                                                                                                                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 8.4. Системные реакции .....                                                                                                                                    | 129 |
| 8.5. Причины фатальных случаев анафилаксии<br>при проведении аллерген-специфической<br>иммунотерапии .....                                                      | 136 |
| <b>Глава 9.</b> Аллерген-специфическая иммунотерапия<br>при аллергическом рините и бронхиальной астме .....                                                     | 143 |
| <b>Глава 10.</b> Аллерген-специфическая иммунотерапия<br>при пищевой аллергии .....                                                                             | 148 |
| <b>Глава 11.</b> Аллерген-специфическая иммунотерапия<br>и инсектная аллергия .....                                                                             | 157 |
| <b>Глава 12.</b> Аллерген-специфическая иммунотерапия<br>и атопический дерматит .....                                                                           | 165 |
| <b>Глава 13.</b> Причины неэффективности<br>аллерген-специфической иммунотерапии<br>и меры по ее предупреждению .....                                           | 170 |
| <b>Глава 14.</b> Общие рекомендации по аллерген-специфической<br>иммунотерапии. Меры по предупреждению осложнений<br>аллерген-специфической иммунотерапии ..... | 180 |
| 14.1. Этапы и алгоритм проведения иммунотерапии<br>и условия предупреждения развития осложнений<br>аллерген-специфической иммунотерапии .....                   | 181 |
| 14.2. Возможность применения базисных<br>и симптоматических лекарственных средств<br>во время аллерген-специфической иммунотерапии .....                        | 189 |
| <b>Глава 15.</b> Полисенсibilизированные пациенты и тактика<br>проведения аллерген-специфической иммунотерапии .....                                            | 193 |
| 15.1. Тактика врача для выявления полисенсibilизации .....                                                                                                      | 195 |
| 15.2. Проведение аллерген-специфической иммунотерапии<br>параллельно двумя аллергенами при подкожной<br>иммунотерапии и сублингвальной иммунотерапии .....      | 199 |
| <b>Глава 16.</b> Длительность аллерген-специфической<br>иммунотерапии и клиническая оценка эффективности .....                                                  | 202 |
| <b>Глава 17.</b> Биологические маркеры — возможные<br>кандидаты для оценки прогноза и эффективности<br>аллерген-специфической иммунотерапии .....               | 208 |
| 17.1. Локальные биомаркеры .....                                                                                                                                | 208 |
| 17.2. Системные биомаркеры .....                                                                                                                                | 209 |

|                                                                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Глава 18.</b> Аллерген-специфическая иммунотерапия и таргетная терапия .....                                                                                                | 214 |
| <b>Глава 19.</b> Значение молекулярной алергодиагностики в определении причинно-значимых аллергенов и прогнозировании эффективности аллерген-специфической иммунотерапии ..... | 220 |
| <b>Глава 20.</b> Аллерген-специфическая иммунотерапия и COVID-19 ...                                                                                                           | 233 |
| 20.1. Рекомендации для неинфицированных лиц во время пандемии COVID-19 .....                                                                                                   | 233 |
| 20.2. Рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии в отношении диагностированных случаев COVID-19 или подозрения на инфекцию SARS-CoV-2 .....               | 235 |
| Заключение .....                                                                                                                                                               | 237 |
| Приложения .....                                                                                                                                                               | 239 |
| <i>Приложение 1.</i> Информированное согласие пациента .....                                                                                                                   | 239 |
| <i>Приложение 2.</i> Рекомендации пациенту при проведении аллерген-специфической иммунотерапии. ....                                                                           | 240 |
| <i>Приложение 3.</i> Дневник аллерген-специфической иммунотерапии .....                                                                                                        | 241 |
| <i>Приложение 4.</i> Шкала оценки симптомов бронхиальной астмы, предложенная А.Д. Адо .....                                                                                    | 241 |
| <i>Приложение 5.</i> Индекс общей комбинированной оценки симптомов и терапии (CSMS) .....                                                                                      | 242 |
| <i>Приложение 6.</i> Перечень положительных изменений при проведении аллерген-специфической иммунотерапии клещом домашней пыли при клещевой бронхиальной астме ....            | 243 |
| <i>Приложение 7.</i> Шкала оценки среднего скорректированного балла симптомов с учетом приема медикаментов .....                                                               | 244 |
| <i>Приложение 8.</i> Визуально-аналоговая шкала риноконъюнктивита .....                                                                                                        | 245 |
| <i>Приложение 9.</i> Анкета по удовлетворенности пациентов терапией .....                                                                                                      | 245 |
| <i>Приложение 10.</i> Опросник по качеству жизни больных бронхиальной астмой (AQLQ) .....                                                                                      | 246 |

## Глава 7

# Показания и противопоказания к проведению аллерген-специфической иммунотерапии

АСИТ показана только в тех случаях, если выявлена взаимосвязь между клинической картиной болезни и экспозицией аллергена (положительный аллергологический анамнез), к которому у больного имеется сенсibilизация, подтвержденная результатами кожных проб и/или определением sIgE в сыворотке крови [1].

### **Показания к проведению АСИТ:**

- аллергический ринит с проявлениями средней или тяжелой степени тяжести в сочетании с аллергическим конъюнктивитом или без него;
- атопическая контролируемая бронхиальная астма легкой и средне-тяжелой степени (FEV1 более 70% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии);
- инсектная аллергия (в том числе с анафилактическими реакциями 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) [2].

**АСИТ при респираторной аллергии назначают при выполнении следующих условий:**

- продолжительность заболевания не менее 2 лет для пыльцевой сенсibilизации и не менее 12 мес для круглогодичной сенсibilизации;

- за развитие клинических проявлений заболевания ответственны именно эти аллергены, имеется четкая связь обострения заболевания с контактом с причинно-значимым аллергеном (например, сезонные обострения, соответствующие региональному календарю пыления причинно-значимых аллергенов для пыльцевой сенсибилизации);
- подтвержденная сенсибилизация (положительные результаты кожных проб и/или уровень специфических IgE не менее второго класса реакции);
- должны быть учтены и при необходимости купированы обострения интеркуррентных заболеваний;
- до начала лечения проведены элиминационные мероприятия.

**Противопоказания к проведению АСИТ.** 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.

**Предпосылки к созданию позиционного документа ЕААСИ по клиническим противопоказаниям к АСИТ.** Существуют понятия «абсолютных» или «относительных» клинических противопоказаний к АСИТ. На сегодняшний день по ряду вопросов противопоказаний доказательная база ограничена. До 2015 г. не было общего согласия в вопросе о том, являются ли некоторые сопутствующие заболевания и состояния клиническими противопоказаниями и применимы ли они одновременно к АСИТ ингаляционными аллергенами и к иммунотерапии ядами. Термины «абсолютные» или «относительные» противопоказания употреблялись в литературе неоднозначно, что приводило к возникновению клинических, правовых и этических разногласий. Были расхождения при классификации клинических противопоказаний для различных форм АСИТ на «абсолютные» или «относительные». Кроме того, вопросы вызывало, применимо ли одно и то же клиническое противопоказание одновременно к СЛИТ и ПКИТ. В 2015 г. была сформирована оперативная группа Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) для оценки и пересмотра клинических противопоказаний

на основании обзора современной литературы по АСИТ, а также для обновления рекомендаций для сублингвальной и подкожной АСИТ при респираторной иммунотерапии и иммунотерапии ядами. В общей сложности были детально проанализированы 2333 опубликованные статьи. Большинство из них были тематическими докладами или сериями клинических случаев. 150 статей содержали значимую информацию о клинических противопоказаниях. Анализировались и изучались национальные и международные позиционные документы и руководства. В результате этой работы ЕААСИ был опубликован позиционный документ, в котором представлены все основные противопоказания для АСИТ [4].

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.

Основным документом при принятии решения о назначении конкретного препарата для АСИТ пациенту, о его противопоказаниях и возможных нежелательных явлений является инструкция к этому препарату.

#### **Противопоказания для проведения АСИТ:**

- тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- онкологические заболевания;
- тяжелые психические расстройства;
- невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения;
- лечение  $\beta$ -блокаторами, включая топические формы;
- прием ингибиторов АПФ;
- прием ингибиторов МАО;
- отсутствие контроля бронхиальной астмы (FEV1 менее 70% на фоне адекватной фармакотерапии, в том числе тяжелая форма бронхиальной астмы);
- сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании эпинефрина (Адреналина\*);
- дети младше 5 лет;

- аутоиммунные заболевания;
- беременность, грудное вскармливание (для фазы инициации и набора дозы).

#### **Временные противопоказания для проведения АСИТ:**

- обострение основного заболевания;
- любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения;
- вакцинация.

#### **Дополнительные противопоказания для СЛИТ:**

- персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости: язвы, эрозии;
- персистирующие заболевания пародонта;
- открытая рана в полости рта;
- недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта;
- гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен;
- тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости.

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

### ***Тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты***

Теоретически возможно отрицательное влияние АСИТ на пациентов с иммунными расстройствами или на пациентов, принимающих иммунодепрессанты. Согласно рекомендациям ЕААСИ (позиционное письмо 2015 г.) АСИТ при данном состоянии следует назначать в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов. Поскольку первичные иммунодефициты имеют различные клинические варианты и механизмы развития, при принятии решения следует в первую очередь руководствоваться оценкой потенциальной эффективности и безопасности. Следует рассматривать иммунодефицит в качестве относительного противопоказания к АСИТ.

Сопутствующая терапия иммунодепрессантами также рассматривается как относительное противопоказание, поскольку данная группа препаратов может негативно повлиять на результат АСИТ [4].

ВИЧ-инфекция без тяжелых симптомов (категории А и В, «ранней и средней стадии», согласно классификации CDC от 1993 г.) и при условии, что число CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитов >200 клеток/мкл, является относительным противопоказанием к проведению АСИТ, и должна быть проведена

оценка в индивидуальном порядке. На основании ограниченных данных не выявлено отрицательного влияния АСИТ на течение ВИЧ-инфекции, более частые или более тяжелые побочные эффекты не ожидаются. Также не ожидается снижение эффективности АСИТ, но это не может быть исключено. Было показано, что АСИТ может провоцировать умеренное увеличение вирусной нагрузки и ограниченную пролиферацию Т-клеток, однако эти изменения купировались самостоятельно на фоне продолжения активной антиретровирусной терапии [5]. Нецелесообразно проведение АСИТ на стадии вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции, характеризующейся присоединением оппортунистических инфекций, и онкологической патологии. Стадия С (СПИД) (по CDC-классификации 1993 г.) — абсолютное противопоказание для АСИТ [4, 6]. Следует подчеркнуть, контролируемых исследований АСИТ у ВИЧ-инфицированных пациентов проведено немного, и текущие опубликованные исследования АСИТ у ВИЧ-инфицированных пациентов проведены на фоне активной антиретровирусной терапии. Нет исследований о безопасности АСИТ ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих антиретровирусную терапию.

### **Онкологические заболевания**

Контролируемые исследования, касающиеся эффективности и безопасности АСИТ у пациентов, имеющих онкологическую патологию, отсутствуют. Повышенный риск обострения злокачественной онкологической патологии в результате АСИТ является теоретическим, так как нет информации относительно ухудшения состояния при злокачественных новообразованиях после АСИТ. Не ожидается появления более частых или серьезных нежелательных явлений при проведении АСИТ. Не ожидается, что АСИТ будет менее эффективной у пациентов со злокачественными новообразованиями. Однако злокачественные новообразования рассматриваются как абсолютное противопоказание к АСИТ [4].

В то же время проведение АСИТ рекомендована у пациентов из группы высокого риска (жизнеугрожающие реакции) с аллергией к ядам перепончатокрылых. Длительная ремиссия и врачебный консилиум с онкологом позволяют рассмотреть вопрос об АСИТ при комплексной оценке показаний и рисков [7].

### **Тяжелые психические расстройства**

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, 8].

### ***Невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения***

АСИТ будет менее эффективной у пациентов с проблемами приверженности к лечению и плохим комплайенсом, так как приверженность пациентов к лечению необходима не только для того, чтобы гарантировать максимальную эффективность, но и избежать связанных с АСИТ побочных эффектов. Низкий комплайенс может стать причиной прекращения АСИТ. Не рекомендуется проводить АСИТ, если существует подозрение на отсутствие сотрудничества между врачом и пациентом [9]. Часто пациенты мало информированы о методе АСИТ, его результатах и вероятности возникновения побочных реакций, что в итоге может привести к ряду неудач. В одном из исследований было продемонстрировано, что значительная часть пациентов (37%) ожидала в результате АСИТ полного выздоровления, другие (18%) предполагали, что улучшение возникнет в течение нескольких дней от начала лечения, и только треть (32%) пациентов, получавших АСИТ, были информированы о рисках, связанных с данным видом лечения. Кроме того, с течением времени пациенты забывают информацию, связанную с АСИТ, осведомленность пациентов в течение первых 6 мес терапии выше, чем пациентов, получавших лечение более длительно [10].

Согласно проведенным исследованиям, причинами низкого комплайенса при проведении АСИТ являются: недостаточная информированность пациента (отсутствие понимания профилактического эффекта АСИТ); особенности лечения (нежелательные явления, отсутствие положительной динамики от лечения); значительные временные затраты, в частности при ПКИТ, и недостаточная интеграция лечения в повседневную жизнь; недостаточное консультирование пациента врачом, в частности в связи с финансовыми тратами [8].

### ***Лечение бета-блокаторами, включая топические формы***

$\beta$ -Блокаторы препятствуют действию эпинефрина на  $\beta$ -рецепторы в случае развития анафилаксии. Следовательно, лечение с помощью

эпинефрина может быть неэффективным при развитии анафилаксии в ходе проведения АСИТ. У пациентов с симптомами респираторной аллергии прием бета-блокаторов считается относительным противопоказанием для АСИТ. По возможности бета-блокаторы у пациентов, получающих АСИТ, должны быть заменены на альтернативные препараты. В случае если бета-блокаторы являются необходимыми и нет эффективной замены, необходимо провести тщательную оценку и взвесить индивидуальный риск и пользу для конкретного пациента. У пациентов, получающих бета-блокаторы, нежелательные явления не встречаются чаще, однако могут быть более серьезными. Нет данных о меньшей эффективности АСИТ у таких пациентов [4]. При проведении СЛИТ риски системных реакций и частота применения эпинефрина минимальны, поэтому проведение АСИТ возможно при тщательной оценке «риск/польза» [9].

### ***Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента***

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, что приводит к вазодилатации. В случае развития анафилаксии будет сложно противодействовать гипотонии при ингибированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, нежелательные явления не встречаются чаще, однако могут быть более серьезными. Нет доказательств того, что АСИТ ингаляционными аллергенами менее эффективна у этих пациентов. Нет доказательств того, что АСИТ ядами также менее эффективна у этих пациентов. По возможности ингибиторы АПФ должны быть заменены альтернативными препаратами. Если ингибиторы АПФ необходимы и эффективная замена невозможна, применение АСИТ у такой категории пациентов должно быть оценено с позиций индивидуального соотношения «риск/польза» [4].

### ***Прием ингибиторов моноаминоксидазы***

При оказании неотложной медицинской помощи эпинефрин может вызвать тяжелую форму гипертензии или тахикардии у пациентов, принимающих ингибиторы моноаминоксидазы (МАО). Нет данных о более частых или серьезных нежелательных явлениях при проведении АСИТ у пациентов, получающих ингибиторы МАО. Нет данных о меньшей эффективности АСИТ у таких пациентов. Следует с осторожностью применять эпинефрин у пациентов, получающих ингибиторы МАО. Ингибиторы МАО должны быть заменены альтернативными

препаратами. Если ингибиторы МАО необходимы и эффективная замена невозможна, применение АСИТ расценивают индивидуально с позиции «риск/польза» [4].

*Отсутствие контроля бронхиальной астмы (FEV1 менее 70% на фоне адекватной фармакотерапии, в том числе тяжелая форма бронхиальной астмы)*

**ПКИТ у пациентов с бронхиальной астмой.** Несмотря на то что летальные случаи, связанные с АСИТ при бронхиальной астме, встречаются крайне редко, вопросы безопасности лечения при данном состоянии являются крайне важными. Не ожидается появления какого-либо отрицательного влияния АСИТ на течение бронхиальной астмы, однако при плохо контролируемой астме и, возможно, при частично контролируемой астме может возникнуть кратковременное ухудшение. Было доказано, что неконтролируемая астма является фактором риска для развития более частых и серьезных нежелательных явлений, связанных с АСИТ [10]. Данные по контролируемой астме являются противоречивыми. Ожидается, что АСИТ будет не менее эффективной у пациентов с тяжелой или неконтролируемой астмой.

**СЛИТ у пациентов с бронхиальной астмой.** Не ожидается какого-либо отрицательного воздействия СЛИТ на течение бронхиальной астмы. Нет данных, свидетельствующих о более частых или серьезных нежелательных явлениях, связанных с наличием бронхиальной астмы. Есть ограниченное количество данных по эффективности СЛИТ при тяжелой и неконтролируемой астме. Не ожидается, что СЛИТ будет менее эффективной при тяжелой форме астмы.

**АСИТ ядами у пациентов с бронхиальной астмой.** Не ожидается какого-либо отрицательного воздействия иммунотерапии ядами на течение бронхиальной астмы. Нет данных, свидетельствующих о более частых или серьезных нежелательных явлениях при иммунотерапии ядами у пациентов с бронхиальной астмой. Не ожидается, что иммунотерапия ядами будет менее эффективной при тяжелой форме астмы.

Плохо контролируемая/неконтролируемая астма является абсолютным (но, возможно, временным) противопоказанием для АСИТ. Частично контролируемая астма является относительным противопоказанием для АСИТ.

При хорошо контролируемой бронхиальной астме, независимо от степени тяжести и объема базисной терапии, АСИТ рекомендована. Практической рекомендацией у пациентов с бронхиальной

астмой является обязательное проведение оценки функции внешнего дыхания (спирометрии) перед началом АСИТ. Динамическую оценку данных пикфлоуметрии требуется проводить в течение всего периода лечения. При проведении АСИТ при частично-контролируемом течении бронхиальной астмы и наличии персистирующих симптомов перед каждой инъекцией необходимо оценить текущий уровень контроля заболевания и провести пикфлоуметрию. При уменьшении пиковой скорости выдоха более чем на 20% от лучшего индивидуального значения очередную инъекцию следует отложить, даже если это значение находится в пределах возрастных норм [4, 9, 11].

### ***Сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании эпинефрина (Адреналина\*)***

Нет данных об отрицательном влиянии АСИТ на сердечно-сосудистые заболевания. Нет доказательств того, что побочные эффекты у этих пациентов появляются чаще или они более тяжелые. Тем не менее алгоритм лечения побочных эффектов у этих пациентов может потребовать изменений. Нет данных о меньшей эффективности АСИТ у таких пациентов. Нестабильные или прогрессирующие сердечно-сосудистые заболевания являются относительными противопоказаниями для АСИТ ингаляционными аллергенами. Практической рекомендацией является тщательная оценка тяжести и текущей терапии сердечно-сосудистого заболевания перед началом АСИТ совместно с кардиологом [4].

### ***Дети младше 5 лет***

Негативного влияния АСИТ не ожидается. Нежелательные реакции при АСИТ случаются не чаще, и реакции не являются более тяжелыми в этой возрастной группе. Никакой разницы в профиле безопасности СЛИТ у детей в возрасте младше 5 лет и у детей старшего возраста установлено не было. Нет доказательств того, что АСИТ является менее эффективной в этой возрастной группе. Тем не менее требуется большая доказательная база. АСИТ не проводится у детей от 0 до 2 лет, этот возраст является абсолютным противопоказанием.

В некоторых клинических исследованиях показана эффективность и безопасность СЛИТ у детей в возрасте от 3 лет [12, 13]. Однако таких исследований проведено немного, и требуются дополнительные клинические исследования для подтверждения эффективности и долгосрочной

клинической пользы применения АСИТ у детей раннего возраста. Именно поэтому дошкольный возраст (2–5 лет) является относительным противопоказанием для АСИТ. АСИТ у пациентов этого возраста следует рассматривать в качестве терапевтической опции только в ограниченных случаях [4].

Данные рекомендации обусловлены особенностями созревания иммунной системы у детей раннего возраста, а также со сложившейся практикой клинических исследований. Большинство проведенных исследований с целью изучения эффективности и безопасности АСИТ начинается с возраста 18 лет, поэтому в педиатрической практике накоплено меньше данных. Иммунная система младенца является относительно незрелой. Активное созревание ее происходит в течение первых лет жизни ребенка и напрямую связано с воздействием множества инфекционных и неинфекционных факторов. В раннем детском возрасте имеется высокая частота пищевой аллергии, что связано со сдвигом иммунной системы в сторону Th2-ответа. Именно в этом возрасте впервые дебютируют и другие аллергические заболевания [15]. В то же время функциональная активность врожденного, адаптивного и местного иммунитета у детей раннего возраста слабее, чем у детей старшего возраста и взрослых [16, 17]. Это может обуславливать и несовершенство процессов формирования иммунологической толерантности. В связи с этим предполагается, что при проведении АСИТ у детей младшего возраста эффективный ответ может не быть достигнут [18].

Согласно рекомендациям согласительного документа по АСИТ у детей ассоциацией детских аллергологов и иммунологов России возраст 5 лет рассматривается как нижний предел для инициации данного вида терапии. Проведение АСИТ в этой возрастной группе младше 5 лет невозможно юридически. Данная рекомендация основывается на практических соображениях, так как дети в возрасте до 5 лет имеют определенные сложности в отношении комплаентности приема. Дети до 5 лет не могут своевременно сообщить о ранних симптомах нежелательных явлений, что может привести к несвоевременному оказанию помощи и пересмотру схемы лечения [8]. У детей старше 5 лет показания и противопоказания к проведению АСИТ такие же, как и у взрослых. Клинические исследования АСИТ у детей старше 5 лет показали достаточно высокую клиническую эффективность как ПКИТ, так и СЛИТ при аллергическом рините и бронхиальной астме, что может косвенно свидетельствовать об идентичности механизмов иммунного ответа у взрослых и детей старшего возраста [9, 19–24].

## **Аутоиммунные заболевания**

Не существует доказательств того, что АСИТ вызывает аутоиммунные заболевания или аутоиммунные нарушения. Данные некоторых докладов, указывающие на взаимосвязь между ПКИТ и аутоиммунными заболеваниями, не подтверждаются большим реестром обсервационных исследований. Случаи развития синдрома Шегрена, рассеянного склероза, перикардита, васкулита, ревматоидного артрита и склеродермии в течение первого года АСИТ у пациентов, не имевших признаков аутоиммунного заболевания до инициации начала АСИТ, являются спорадическими [25, 26].

Описано несколько случаев возможной взаимосвязи аутоиммунных заболеваний и АСИТ лечебными аллергенами на основе алюминия. Однако в контролируемых исследованиях не было выявлено повышенного риска дебюта аутоиммунных заболеваний на фоне АСИТ. Нет данных о меньшей эффективности АСИТ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Следует соблюдать осторожность при назначении АСИТ пациентам с аутоиммунными заболеваниями. В случае развития аутоиммунного заболевания на фоне АСИТ, терапию следует прекратить. АСИТ противопоказана пациентам с аутоиммунными заболеваниями в активной стадии. Таким образом, аутоиммунные заболевания в стадии ремиссии являются относительным противопоказанием для АСИТ. Аутоиммунные заболевания в стадии обострения являются абсолютным противопоказанием [4].

## **Беременность, грудное вскармливание (для фазы инициации и набора дозы)**

Безопасность инициации и продолжение АСИТ во время беременности, а также влияние АСИТ на развитие атопии у потомства в настоящее время активно изучаются. При исследовании потенциальных тератогенных и эмбриотоксических свойств лечебных аллергенов не было получено статистически достоверных данных, свидетельствующих об их влиянии на сперматогенез, овариогенез или фертильность. У животных применение лечебных аллергенов не приводило к летальному, токсическому или тератогенному действию на плод, не изменяло функциональную активность плаценты и обмен между матерью и плодом питательными веществами и газообмен, не приводило к изменению активности миометрия и рождению плода с выраженными аномалиями развития.

Также не было получено данных о нежелательном влиянии аллергенов на плод у женщин, получавших АСИТ во время беременности. В четырех исследованиях изучали продолжение АСИТ во время беременности, в двух оценивали инициацию АСИТ во время беременности и в пяти наблюдали эффект АСИТ на развитие атопии у потомства. Никаких значимых различий среди беременных женщин, получающих АСИТ (ПКИТ или СЛИТ) лечебными аллергенами, по сравнению с контролем не было найдено: ни по частоте недоношенности, ни по гипертензии/протеинурии, ни по врожденным порокам развития или перинатальной смертности новорожденных. Доступные данные не показывают снижения развития атопических заболеваний у потомства в результате АСИТ в период беременности. Не найдено публикаций, что АСИТ у женщин, планирующих беременность, приводит к предотвращению аллергии у ребенка.

Таким образом, существуют веские доказательства отсутствия повышенного риска при проведении АСИТ во время беременности. Не ожидаются более частые и тяжелые побочные реакции во время беременности, если поддерживающая фаза хорошо переносится. Однако необходимо учитывать возможный риск развития системных реакций во время проведения АСИТ, которые сами по себе могут привести к прерыванию беременности, а также потребовать дополнительного введения таких препаратов, как эпинефрин. Развитие анафилаксии может поставить под угрозу исход беременности. Нет данных о меньшей эффективности АСИТ при беременности. Нет данных о снижении эффективности АСИТ при ее начале во время беременности. Начало АСИТ во время беременности кажется безопасным, но требуется больше доказательств. Согласно клиническим рекомендациям тактика врача должна быть следующей. Абсолютно противопоказано начинать АСИТ во время беременности. Согласно данным исследований, продолжение АСИТ во время беременности является безопасным. Если беременность наступила во время проведения АСИТ и лечение хорошо переносится, АСИТ рекомендуется продолжать, но с осторожностью. Не рекомендуется начинать АСИТ во время грудного вскармливания [4, 29, 30].

### *Другие состояния, наличие которых может влиять на безопасность аллерген-специфической иммунотерапии*

Эозинофильный эзофагит часто ассоциирован с пыльцевой аллергией и оральным аллергическим синдромом. Эозинофильный эзофагит может повышать риск развития нежелательных явлений, хотя имеющихся

сведений на данный момент недостаточно. Как и при любом нестабильном течении аллергического заболевания, в том числе и эозинофильном эзофагите, нецелесообразно инициировать АСИТ. В период ремиссии эозинофильного эзофагита возможно применение ПКИТ. Использование СЛИТ противопоказано при эозинофильном эзофагите, так как имеется повышенный риск ухудшения заболевания из-за местного контакта аллергена с иммунными клетками слизистой пищевода [31, 32].

Хронические вирусные инфекции (гепатит В или С в неактивной стадии) не рассматриваются в качестве противопоказаний для АСИТ [4].

Наличие в анамнезе анафилактического шока при проведении АСИТ (для подкожной АСИТ). У пациентов с тяжелыми системными реакциями (анафилаксией) в анамнезе и выраженной сенсibilизацией рекомендуется оценивать данный показатель для прогнозирования спонтанной анафилаксии и вероятного системного мастоцитоза. Дегрануляция тучных клеток может быть спонтанной, и у некоторых пациентов повышенный уровень сывороточной триптазы свидетельствует о повышенном риске системных реакций [33]. Пациентам с серьезными системными реакциями при проведении ПКИТ в качестве альтернативы может быть предложена СЛИТ. При ПКИТ анафилаксия у детей встречается реже, чем у взрослых. При СЛИТ анафилаксия крайне редка, так как сублингвальный способ более безопасен [9].

## ***Временные противопоказания для проведения аллерген-специфической иммунотерапии***

### **Обострение основного заболевания и любых интеркуррентных заболеваний в стадии обострения**

При соблюдении инструкции большинство пациентов хорошо переносят и ПКИТ, и СЛИТ. В случае обострения любого аллергического заболевания или сопутствующей патологии АСИТ прерывают до полного купирования обострения. У высоко чувствительных пациентов рекомендованы щадящее лечение и индивидуальная корректировка дозы аллергена при необходимости более осторожного введения во избежание обострения аллергического заболевания [12, 34].

### **Вакцинация и аллерген-специфическая иммунотерапия**

Вопрос вакцинации при условии, что АСИТ имеет длительный протокол, особенно актуален для пациентов детского возраста. Вакцинация против инфекционных заболеваний должна проводиться в сроки,

максимально приближенные к календарю вакцинации. Желательно провести плановую вакцинацию за 1 мес до начала АСИТ или, при наличии такой возможности, после окончания терапии. При проведении предсезонного или предсезонно-сезонного протокола желательно проведение вакцинации в осенний период. В случае круглогодичного протокола принятие решение о вакцинации проводится в соответствии с клиническими рекомендациями или инструкциями по лечебному аллергену. Необходимость проведения вакцинации во время АСИТ определяет лечащий врач.

При круглогодичных протоколах АСИТ и необходимости вакцинации делают перерыв в лечении. Вакцинация не проводится на I этапе наращивания дозы. При долгосрочном проведении АСИТ (в режиме «без остановки» в течение 3 и более лет) на II этапе (поддерживающая терапия) возможно проведение вакцинации при соблюдении следующих условий.

#### **При проведении инъекционной АСИТ:**

- вакцинация не проводится на этапе набора дозы;
- на этапе поддерживающей терапии инъекцию АСИТ и профилактическую вакцинацию в один день не проводят, вакцинация проводится не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена;
- очередную инъекцию аллергена осуществляют не ранее чем через 3 нед после вакцинации (при отсутствии побочных реакций на введение вакцины).

#### **При проведении неинъекционной (сублингвальной) АСИТ:**

- вакцинация не проводится на этапе набора дозы;
- на этапе поддерживающей терапии прием лечебного аллергена временно прерывают: за 3 дня до, в день введения вакцины и в течение 10–14 дней после вакцинации [34].

### **Дополнительные противопоказания для сублингвальной иммунотерапии**

Орофарингеальные инфекции и локальные поражения в ротовой полости (эрозии, язвы, гингивиты, стоматиты, пародонтиты и т.д.) могут быть потенциальными факторами риска при проведении СЛИТ. Данные состояния нельзя оставлять без внимания, так как дефекты слизистой могут снизить переносимость аллергена из-за возможного системного проникновения в кровоток через эрозии, тем самым повышается риск нежелательных явлений. Кроме того, возможно ухудшение течения инфекционного процесса вследствие местных иммунных реакций в результате локального действия аллергена. В большинстве инструкций

прописано, что данные состояния являются временным противопоказанием для СЛИТ. Практической рекомендацией является временное прерывание АСИТ до полного купирования инфекционного процесса и заживления слизистой [8, 35, 36].

Таким образом, к «абсолютным» противопоказаниям относятся неконтролируемая бронхиальная астма, активные злокачественные новообразования, СПИД, возраст ребенка младше двух лет. Кроме того, беременность является «абсолютным» противопоказанием для начала АСИТ.

К «относительным» противопоказаниям относятся частично контролируемая астма, использование блокаторов  $\beta_2$ -адренорецепторов и ингибиторов АПФ, сердечно-сосудистые заболевания, ВИЧ-инфекция, иммунодефициты и употребление иммунодепрессивных препаратов, психические расстройства.

При назначении АСИТ следует в обязательном порядке учитывать индивидуальные особенности пациентов и тщательно взвешивать в каждом случае соотношение «риск/польза», исходя из соображений целесообразности АСИТ. Проведение АСИТ пациенту с относительными противопоказаниями оправдано, если польза превышает возможный риск ухудшения состояния.

## Список литературы

