

Получена: 7 января 2022 / Принята: 18 апреля 2022 / Опубликовано online: 30 апреля 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.2.016

УДК 616-053.3:632.938

## АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Таир Т. Нурпеисов<sup>1</sup>,  
Бактыгуль Е. Есимова<sup>1</sup>,  
Сарбиназ Н. Куанышкалиева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> АО «Научно исследовательский институт кардиологи и внутренних болезней»,  
г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность.** Неуклонный рост аллергических заболеваний в течении последних десятилетий поставил задачу перед научным сообществом в углубленном изучении понимания механизмов аллергических иммунных реакций и в разработке новых терапевтических стратегий для борьбы с «эпидемиями» аллергии.

**Цель:** систематический поиск современной научной информации о аллерген-специфической иммунотерапии.

**Стратегия поиска:** Поиск научных публикаций проводился в базах, данных PubMed, ResearchGate, специализированных поисковых систем GoogleScholar по ключевым словам. Всего было найдено 152 литературных источников, из которых для анализа были отобраны 38.

**Результат и выводы.** Аллерген-специфическая иммунотерапия в последнее время привлекает все большее внимание как средство лечения множества аллергических заболеваний. Специфическая иммунотерапия является единственным методом лечения, воздействующим на причины, а не только на симптомы аллергии. Впервые этот метод лечения был представлен как подкожная иммунотерапия, но позже стали применять новые способы введения аллергенов, например, такие как сублингвальный и интралимфатический. При правильном подборе пациентов аллерген-специфическая иммунотерапия обеспечивает ранний контроль симптомов аллергии и длительную ремиссию. Решение о проведении иммунотерапии аллергенами должно приниматься в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных факторов пациента, таких как тяжесть заболевания, эффективность мер профилактики и фармакологической терапии.

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

### Abstract

## ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY: MODERN VIEW. LITERATURE REVIEW

**Tair T. Nurpeissov<sup>1</sup>, Baktygul E. Yessimova<sup>1</sup>, Sarbinaz N. Kuanyshkaliyeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Diseases,  
Almaty c., Republik Kazakhstan

**Relevance.** The steady rise in allergic diseases over the past decades has challenged the scientific community to better understand the mechanisms of allergic immune responses and to develop new therapeutic strategies to combat allergy "epidemics".

**Purpose:** systematic search for modern scientific information on allergen-specific immunotherapy.

**Search strategy:** The search for scientific publications was carried out in databases, PubMed, ResearchGate, specialized search engines Google Scholar by keywords. A total of 253 literary sources were found, of which 89 were selected for analysis.

**Result and conclusions.** Allergen-specific immunotherapy has recently attracted increasing attention as a treatment for a variety of allergic diseases. Specific immunotherapy is the only treatment that addresses the causes, not just the symptoms, of allergies. This method of treatment was first introduced as subcutaneous immunotherapy, but later new methods of introducing allergens, for example, such as sublingual and intralymphatic, began to be used. With the right selection of patients, allergen-specific immunotherapy provides early control of allergy symptoms and long-term remission. The decision to conduct allergen immunotherapy should be made on a case-by-case basis, taking into account individual patient factors such as the severity of the disease, the effectiveness of preventive measures and pharmacological therapy.

**Keywords:** *allergen-specific immunotherapy, allergic diseases, atopic dermatitis, bronchial asthma, allergic rhinitis, food allergy.*

Түйіндеме

**АЛЛЕРГЕНДІК ИММУНОТЕРАПИЯ: ҚАЗІРГІ КӨРІНІС.  
ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ****Таир Т. Нурпеисов<sup>1</sup>, Бактыгуль Е. Есимова<sup>1</sup>, Сарбиназ Н. Куанышкалиева<sup>1</sup>**<sup>1</sup> АҚ «Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты», Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Түйін.** Соңғы онжылдық уақыт кезінде аллергиялық аурулардың тұрақты өсуі, ғылым қауымдастыққа аллергиялық иммундық реакциялардың механизмдерін түсінуі мен аллергияның "эпидемиясымен" күресудің жаңа терапевтік стратегияларын жасау және терең зерттеуі міндеті болып отыр.

**Мақсаты:** аллергияға тән иммунотерапия туралы заманауи ғылыми ақпаратты жүйелі түрде іздеу.

**Іздеу стратегиясы:** Ғылыми жарияланымдар іздеуі PubMed, ResearchGate деректер базасында қаралды, кілт сөздер бойынша Google Scholar мамандандырылған іздеу жүйелерінде жүргізілді. Барлығы 152 әдеби дерек көздер табылды, олардан 38 талдау үшін таңдалды

**Нәтижелер мен қорытындылар.** Аллерген-арнайы спецификалық иммунотерапиясы, жақында аллергиялық аурулардың көптігін емдеудің құралы ретінде назар аударды. Нақты иммунотерапия - бұл аллергия белгілеріне ғана емес, себептерге әсер ететін емдеудің жалғыз әдісі. Емдеудің бұл әдісі бірінші рет тері астындағы иммунотерапия түрінде ұсынылған, бірақ кейінірек аллергияларды басқарудың жаңа әдістерін қолдана бастады, мысалы, сублингвальды және ішіне лимфатикалық. Дұрыс науқастарды таңдау арқылы аллергияға тән иммунотерапия аллергия белгілерін ерте бақылауды және ұзақ мерзімді ремиссияны қамтамасыз етеді. Аллергиялардың иммунотерапиясын жүргізу туралы шешім әрбір нақты жағдайда өтеді, мысалы, аурудың ауырлығы, алдын-алу және фармакологиялық терапия шараларының тиімділігін ескере отырып жасалуы керек.

**Түйінді сөздер:** аллергияға тән иммунотерапия, атопиялық дерматит, бронх демікпесі, аллергиялық ринит, тағамдық аллергия.

**Библиографическая ссылка:**

Нурпеисов Т.Т., Есимова Б.Е., Куанышкалиева С.Н. Аллерген-специфическая иммунотерапия: современное представление. Обзор литературы // Наука и Здоровье. 2022. 2(Т.24). С. 132-139. doi 10.34689/SH.2022.24.2.016

Nurpeissov T.T., Yessimova B.E., Kuanyshkaliyeva S.N. Allergen-specific immunotherapy: modern view. Literature review // Nauka i Zdravookhraneniye [Science & Healthcare]. 2022. (Vol.24) 2, pp. 132-139. doi 10.34689/SH.2022.24.2.016

Нурпеисов Т.Т., Есимова Б.Е., Куанышкалиева С.Н. Аллергендік иммунотерапия: қазіргі көрініс. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 2 (Т.24). Б. 132-139. doi 10.34689/SH.2022.24.2.016

**Актуальность**

В последние десятилетия аллергические заболевания вызывают серьезную озабоченность в связи с их высокой распространенностью и влиянием на физическое и психологическое здоровье пациентов, которое в дальнейшем отражается на качестве жизни, а также на социально-экономические последствия, которые они вызывают. Так, распространенность аллергических заболеваний продолжает расти, затрагивая около 20% населения мира, особенно детей [7]. Рост заболеваемости наблюдается не только в развитых странах, но и в развивающихся. К наиболее часто встречающимся аллергическим заболеваниям можно отнести аллергический ринит/конъюнктивит, бронхиальную астму (БА), атопический дерматит (АД) и пищевую аллергию (ПА).

Аллергический ринит - самый распространенный тип хронического ринита, которым страдает от 10% до 20% населения земли [31]. АР определяется как воспаление слизистой оболочки носа в результате опосредованного иммуноглобулином Е (IgE) ответа на внешний белок [50]. Клинически АР характеризуется чиханием, заложенностью носа, зудом в носу и ринореей; другие симптомы включают зуд неба, постназальное затекание, кашель [12], а также обонятельную

дисфункцию [38]. АР зачастую связан с аллергическим рино-конъюнктивитом (слезотечение, зуд и покраснение глаз), астмой (15–38% пациентов с АР) [4] и атопическим дерматитом [29].

Бронхиальная астма – это хроническое заболевание, в основе которого лежит повышенная чувствительность бронхов к различным раздражителям. Астмой страдает около 300 миллионов человек во всем мире, хотя существует много географических различий с распространенностью от 1 до 18% населения [25], всего было зарегистрировано 461 000 случаев смерти от этой болезни [24]. В Республике Казахстан с каждым годом увеличивается количество людей, страдающих астмой. По данным Министерства здравоохранения РК заболеваемость астмой составляет 56,3 случая на 100 000 человек, а это около 10 000 человек. Но результаты CORE – первого международного эпидемиологического исследования на территории стран СНГ по распространенности респираторных заболеваний в 17 раз расходятся с официальными показателями Министерства здравоохранения РК. Учитывая рост заболеваемости бронхиальной астмой и более тяжелое течение этого заболевания, данная патология за последние годы превратилось в медико-биологическую проблему [27].

БА является гетерогенным заболеванием с различными предполагаемыми клиническими фенотипами, наиболее легко диагностируется аллергическая астма, которая обычно дебютирует в детстве и связана с атопическим дерматитом в прошлом и/или семейным анамнезом, таким как экзема, АР, пищевая или лекарственная аллергия [39]. БА оказывает значительное влияние на связанное со здоровьем качество жизни пациентов, и является важной задачей здравоохранения.

Атопический дерматит – рецидивирующее хроническое неинфекционное воспалительное заболевание кожных покровов. Встречается в основном у детей с частотой до ~20% [5,6]. Заболеваемость неуклонно растет на протяжении нескольких десятилетий не только в странах с более высокой степенью урбанизации и экономики, но и в развивающихся странах [36]. Такая эпидемиологическая распространенность приводит к тому, что АД является одним из наиболее частых заболеваний кожи в детском возрасте. Взрослые также страдают БА, в основном с детства, но есть и новые случаи во взрослом возрасте [45]. В связи с длительным течением заболевания хронические или рецидивирующие воспаления и расчесы доходят до утолщения и лихенификации кожи. Неотъемлемым симптомом АД является стойкий кожный зуд, который мешает повседневной активности и вызывает бессонницу и нарушение сна, что может значительно снизить качество жизни пациента [17,49]. У пациентов с диагнозом атопический дерматит отмечается повышенная частота других аллергических заболеваний, таких как пищевая аллергия, астма и аллергический ринит [48,49]. Эта последовательность болезней была названа аллергическим маршем (также называемой атопической триадой) [28].

Пищевая аллергия широко распространена и затрагивает до 10% населения, при этом ее распространенность за последние 2-3 десятилетия увеличилась, особенно в промышленно развитых странах [40]. Распространенность ПА у детей в целом выше, чем у взрослых. Считается, что пищевая аллергия проявляется вторично, по отношению к нарушению иммунологической и клинической толерантности к съеденной пище, что приводит к IgE-опосредованным реакциям или не-IgE-опосредованным нарушениям. Это нарушение толерантности приводит к сенсibilизации к пищевым аллергенам, которая обычно возникает в желудочно-кишечном тракте и/или коже, предположительно в сочетании с воспаленной барьерной функцией [11,23]. Пищевая аллергия может привести к опасной для жизни анафилаксии.

Также важно выделить профессиональные аллергические заболевания, которых вероятно, в дальнейшем будет больше или они станут неизлечимыми в результате постоянного воздействия высоких концентраций веществ, вызывающих аллергию. Число людей, страдающих профессиональной аллергией неуклонно растет, в связи с расширением производства и урбанизацией. Профессиональные аллергические заболевания имеют важное социальное и экономическое значение, это связано с тем, что страдают лица трудоспособного возраста.

На сегодняшний день имеется множество химических веществ и аллергенов, которые применяются в современном производстве. Широкое распространение на производстве имеют вещества раздражающего действия – цементные растворы, органические растворители, медикаменты и многое другое. Многообразие производственных химических соединений с сенсibilизирующими и раздражающими свойствами, их комплексное воздействие на организм и кожу в сочетании с многочисленными факторами экзо- и эндогенного характера приводят к развитию профессиональных аллергических заболеваний.

Поиск новых стратегий лечения таких пациентов, важнейшая задача здравоохранения. Профессиональные аллергии зачастую приводят к снижению качества жизни пациентов, перерывам в работе и, возможно, к потере работы, что в свою очередь приводит к финансовым потерям не только самого пациента или работодателя, но и государства в целом.

К одним из наиболее эффективных и современных методов лечения, используемым аллергологами и иммунологами при распространенных аллергических состояниях, относят аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ). АСИТ – это метод лечения аллергических заболеваний, предусматривающий введение в организм пациента возрастающих доз того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность и который ответственен за клинические проявления заболевания. Данный метод лечения показан в случаях, когда не представляется возможным исключить контакт пациента с аллергеном. На сегодняшний день он является единственным, способным изменить отношение организма к аллергену и предотвратить дальнейшее развитие аллергии. АСИТ вносит значительный вклад в лечение аллергического ринита и астмы. Пищевая аллергия – новая область применения АИТ с многообещающими результатами, особенно при использовании новых путей введения. Аллерген-специфическая иммунотерапия является основным методом лечения аллергических заболеваний, эффективность и безопасность которого подтверждены несколькими испытаниями и метаанализом.

Таким образом, поиск эффективных методов борьбы с аллергическими заболеваниями является стратегической задачей, стоящей перед здравоохранением, учитывая неуклонный рост заболеваемости, особенно в экономически развитых странах и в странах с неблагоприятной экологической ситуацией. Правильное диагностирование и лечение аллергии может существенно повысить качество жизни пациентов, и в некоторых случаях привести к полному выздоровлению.

**Цель исследования.** Систематический поиск современной научной информации о аллерген-специфической иммунотерапии.

**Стратегия поиска.** Поиск научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, ResearchGate), специализированных поисковых систем (GoogleScholar) по ключевым словам, а также официальные доклады ВОЗ и статистические сборники. Всего было найдено 253 литературных источников, из которых для анализа были отобраны 89.

*Критерии включения:* полнотекстовые статьи, опубликованные на английском и русском языках, глубина поиска 5 лет.

*Критерии исключения:* дублирование или повтор информации. Публикации в СМИ.

#### Результаты поиска

На сегодняшний день, лечение аллергических заболеваний можно разделить на два основных типа: традиционная фармакотерапия, которая включает в себя несколько антимедиаторов и противовоспалительных средств, таких как антигистаминные препараты, антилейкотриены, ингаляционные, местные и системные кортикостероиды, а также аллерген-специфическая иммунотерапия, в частности недавно одобренные новые биологические препараты – моноклональные антитела [32]. Традиционная фармакотерапия может эффективно контролировать аллергические проявления, однако при прекращении приема лекарственных средств симптомы чаще всего проявляются снова. Чтобы преодолеть этот порочный круг, аллерген-специфическая иммунотерапия выступает в качестве единственного терапевтического подхода, модифицирующего болезнь, что обеспечивает длительную нечувствительность к аллергенам [1,10,42].

Аллерген-специфическая иммунотерапия является эффективным методом лечения, используемым при различных аллергических состояниях, например, таких как аллергический ринит/конъюнктивит, аллергической астме и повышенной чувствительности к жалящим насекомым [2,3,4,8,14,15,16,37]. Эта форма терапии обычно включает подкожное введение постепенно увеличивающихся количеств соответствующих аллергенов пациента до тех пор, пока не будет достигнута доза, эффективная для индукции иммунологической толерантности к аллергенам. В последнее время также применяется сублингвальная таблетка для лечения аллергии на некоторые растения. Эти сублингвальные составы предполагают регулярное самостоятельное введение экстракта аллергена под язык и не требуют обширной «повышающей дозы» [41]. Важно отметить, что в последнее время разрабатываются новые способы введения аллергенов, например, внутриллимфатическая иммунотерапия аллергенами, однако данный способ считается малоизученным, и требует введения под контролем УЗИ, что несомненно можно отнести к минусам. Основными задачами аллерген-специфической иммунотерапии являются уменьшение симптомов, вызванных аллергенами, и предотвращение рецидивов заболевания в долгосрочной перспективе. В настоящее время это единственное идентифицированное заболевание-модифицирующее вмешательство при аллергических заболеваниях [22,43].

Основными показаниями к проведению АСИТ являются:

- анамнез АР средней или тяжелой степени проявлений в сочетании с/или без аллергического конъюнктивита и/или анамнез атопической БА легкой и среднетяжелой степени;

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

- четкая связь обострения заболевания с контактом с причинно-значимым аллергеном (например, сезонные

- обострения, соответствующие региональному календарю пыления причинно-значимых аллергенов для пыльцевой сенсibilизации);

- потребность в симптоматической терапии;

- подтвержденная сенсibilизация (положительные результаты кожных проб и/или уровень специфических IgE  $\geq 2$  класса реакции; 0,7 кМЕ/л и более для иммуноферментного анализа Phadia) [9,30].

Проводится АСИТ аллергологом после проведения специфической алергодиагностики *in vitro* и *in vivo* и установления причинно-значимых аллергенов при невозможности их элиминации и отсутствии противопоказаний. Только в период полной ремиссии [25].

Успехи в характеристике молекулярных аллергенов с помощью технологии ДНК привели к разработке новых форм АИТ на основе рекомбинантных очищенных белков, гипоаллергенных производных и пептидов [20,52,56]. Кроме того, в последние годы рассматривались биологические препараты, такие как моноклональные антитела IgE и новые адъюванты, для улучшения состояния при АИТ [35].

Подкожная иммунотерапия (ПКИТ) – основной путь введения АСИТ. За последние 2 десятилетия подъязычное применение экстрактов возросло и в настоящее время является доминирующим подходом в ряде европейских стран. Дополнительные подходы к АСИТ находятся в стадии активного исследования и включают на кожное (эпикутанное) и внутриллимфатическое применение. Более 50% пациентов Центральной Европы, получающих АСИТ в настоящее время находятся на СЛИТ (сублингвальная иммунотерапия).

Современные методы фармакотерапии астмы могут эффективно контролировать симптомы и текущий воспалительный процесс, но не влияют на регуляцию иммунного ответа. Таким образом, они ограниченно влияют на ход заболевания. Сублингвальная и подкожная иммунотерапия могут быть применены у пациентов с легкой и средне-тяжелой контролируемой бронхиальной астмой, ассоциированной с АР [9].

Потенциальный стероидсберегающий эффект АСИТ имеет первостепенное значение для предотвращения возможных побочных эффектов ингаляционных кортикостероидов у пациентов с астмой. При использовании сублингвальной и подкожной иммунотерапии отмечено уменьшение необходимой для поддержания контроля астмы дозы гормональных препаратов [18].

Новый метод аллерген-специфической иммунотерапии – внутриллимфатическое введение, для которого требуется всего три инъекции с интервалом в четыре недели. Сублингвальная иммунотерапия появилась как альтернатива классическому подкожному лечению начиная с 1980-х годов. Первое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было опубликовано в 1986 году [46], а первое успешное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование травы сублингвальное лечение пылью было опубликовано в 1994 году [44]. Полученный подход признания ВОЗ в 1998 году и включение в руководящие принципы ARIA в 2001 году (Bousquet J, 2001). Данный способ лечения является относительно простым и

безопасным методом, способным обеспечить хороший лечебный эффект. Иммунологический профиль активации сравним с таковым, известным для подкожной терапии. Клинически, пациенты испытывали меньше симптомов при меньшем использовании лекарств, при внутрилимфатической аллерген-специфической иммунотерапии, чем при других видах иммунотерапии. Доступ к лимфатическим узлам производится под контролем УЗИ и требует квалифицированного персонала, что может считаться недостатком и ограничивающим фактором. Клинически у пациентов наблюдалось как облегчение симптомов, так и меньшее употребление гормональных препаратов, но результаты можно назвать не однозначными в отношении алгоритма лечения [26,33,55]. В целом можно сделать вывод, что хотя лечение кажется многообещающим, доказательства немногочисленны и основаны на небольших исследованиях фазы 1-2. Только в одном исследовании внутрилимфатическая терапия сравнивалась с золотым стандартом. Различные аллергены и популяции, использованные в разных исследованиях, являются ограничивающим фактором для сопоставимости. Таким образом, все еще необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить, какое лечение является оптимальным и какое лечение можно предложить тем или иным пациентам. На сегодняшний день, имеется мало данных о внутрилимфатическом способе АСИТ, и для того, чтобы сделать вывод, необходимы дополнительные исследования фазы 3.

Особенности применения СЛИТ обусловлены физиологическими свойствами орального иммунного ответа. Слизистая оболочка ротовой полости представлена толерогенными антигенпрезентирующими клетками. Физиология орального иммунного ответа предопределяет контакт большинства аллергенов с верхним слоем слизистой оболочки, поглощение и процессирование аллергена в течение 30–60 минут толерогенными дендритными клетками, то есть прежде, чем аллерген достигает провоспалительных тучных клеток и эозинофилов, отсутствие непосредственного проникновения в кровоток. СЛИТ является на сегодняшний день наиболее безопасным и перспективным вариантом АСИТ. При СЛИТ частота системных реакций значительно ниже. За более чем 20-летний период применения СЛИТ во всем мире в постмаркетинговых отчетах зарегистрировано всего 13 реакций нефатальной анафилаксии. Основными причинами были грубое нарушение протокола проведения СЛИТ (многократное превышение рекомендованных доз, прием первой дозы в домашних условиях, отсутствие контроля бронхиальной астмы). В России СЛИТ применяется на протяжении последних 10 лет, за весь период наблюдения случаев анафилактических реакций зарегистрировано не было. Появление СЛИТ позволило минимизировать негативное психологическое воздействие инъекций, что особенно важно в педиатрической практике [34].

Сравнительная эффективность сублингвальной и подкожной иммунотерапии до недавнего времени имела дискуссионный характер, в первую очередь в связи с ограниченными прямыми сравнительными

исследованиями. Возможно, что меньшая эффективность СЛИТ, характерная для более ранних исследований, обусловлена использованием препаратов и схем с низкими ежедневными и курсовыми дозами лечебных аллергенов. В одном из обзоров Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) показан дозозависимый терапевтический эффект АСИТ [13].

В исследованиях, посвященных изучению эффективности различных доз лечебных аллергенов, было установлено безопасность применения высоких доз при СЛИТ, и обратный результат для ПКИТ [19,21,50,53]. Данные этих исследований отличала высокая гетерогенность как относительно дизайна, так и относительно конечных точек в оценке эффективности АСИТ. При этом все же было отмечено, что использование более высоких доз, как для подкожной иммунотерапии (в 10 исследований из 11), так и для сублингвальной (в 3 исследованиях из 4) сопряжено с повышением эффективности терапии. Повышение разовой поддерживающей дозы для ПКИТ увеличивает риск развития побочных реакций, в то время как использование высоких доз при СЛИТ демонстрирует хороший профиль безопасности с существенным повышением эффективности [13].

На мировом фармацевтическом рынке сейчас представлены различные аллергенные препараты для проведения АСИТ сублингвальным способом. Такие препараты представлены в ассортименте таких зарубежных компаний как Сталлержен (Франция), Аллергофарма (Германия), Севафарма (Чехия) и прочие. На сегодняшний день, в странах СНГ применяются пероральные и сублингвальные иммунопрепараты, а также инъекционные аллергены. Пероральная и сублингвальная иммунотерапия применяется пациентами в виде таблеток (в том числе подъязычных) или капель, из них наиболее эффективные средства, такие, как Орайлер (антиген злаковых трав), Сталораль (пыльца березы, антиген домашних клещей), Лайс дерматофагоидес (антиген домашних клещей), Лайс грасс (антиген злаковых трав), Антиполлин (антиген злаковых, сорных трав, домашних клещей). Также на фармацевтическом рынке представлены инъекционные формы АСИТ хороший результат в лечении аллергии показали инъекции Алюстала (антигены клещей домашней пыли и пыльцы луговых трав) и Фосталя (аллерген пыльцы деревьев).

GINA (Глобальная инициатива по астме) одобрила СЛИТ для лечения астмы домашних пылевых клещей. Перед началом применения курса СЛИТ от клещей домашней пыли у пациента не должно быть тяжелого обострения астмы в течение последних 3 месяцев, также при наличии острой инфекции дыхательных путей начало лечения следует отложить до полного выздоровления. АСИТ клещами домашней пыли следует первоначально использовать в качестве дополнительной терапии к лечению контролируемых пациентов. Но в то же время, роль СЛИТ для людей с неконтролируемой астмой требует дальнейшей оценки [54].

Решение о назначении АСИТ пациенту должно быть индивидуальным и основываться на релевантности

аллергенов, сохранении симптомов, несмотря на прием соответствующих лекарств в соответствии с руководящими принципами, а также на наличии качественных и эффективных экстрактов. Экстракты аллергенов нельзя рассматривать как дженерики. В настоящее время нет доступных и подтвержденных биомаркеров, которые могут предсказать эффективность АСИТ. У подростков и взрослых АСИТ следует назначать пациентам с умеренным / тяжелым ринитом или пациентам с умеренной астмой, у которых, несмотря на соответствующую фармакотерапию и соблюдение режима лечения, продолжают проявляться обострения, которые, по-видимому, связаны с воздействием аллергенов, за исключением некоторых особых случаев. Специфическая иммунотерапия может быть даже более эффективной у пациентов с мультиморбидностью. У детей АСИТ может предотвратить развитие астмы у пациентов с ринитом. Продукты АСИТ должны демонстрировать эффективность и безопасность в соответствии с нормативными требованиями.

В настоящее время, благодаря длительному и долговременному эффекту АСИТ считается терапией, способной остановить дальнейшее развитие аллергии и прогрессирование заболевания. При правильной и своевременной диагностике аллергического заболевания, выявлении полного спектра аллергенов, к которым сенсibilизирован пациент, соблюдении четких показаний к применению, учете всех сопутствующих заболеваний, грамотном ведении пациента АСИТ будет успешной. Однако, требуется больше данных в отношении вторичных результатов, долгосрочной эффективности и рентабельности от АСИТ.

Не смотря на хорошие результаты лечения АСИТ, также имеются некоторые противопоказания. Иммунотерапия аллергенами противопоказана пациентам с неконтролируемой или тяжелой астмой, а также пациентам с выраженными сопутствующими сердечно-сосудистыми и системными заболеваниями. Сообщается что использование бета-блокаторов при АСИТ связано с развитием тяжелой анафилактической реакцией, соответственно это является абсолютным противопоказанием для иммунотерапии аллергенами [37].

Аллергическое воспаление представляет собой IgE-зависимую гиперчувствительность к аллергенам у лиц с атопией. Во время первоначального контакта аллерген, захваченный антигенпрезентирующими клетками (АПК), существующими в местах проникновения, таких как кожа, дыхательные пути или слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, превращается в пептиды, во время миграции АПК в ближайшие лимфатические узлы, где пептиды аллергена представляются наивными CD4<sup>+</sup> Т-клетками [23]. У лиц, с атопией этот пептид распознается CD4<sup>+</sup> Т-клетками, при доминировании ИЛ-4 в микро среде, Th2 клетки, способные продуцировать цитокины Th2-типа; индуцируются ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13. Следовательно, В-клетки, распознающие тот же класс пептидов, переключаются на IgE и начинают продуцировать аллерген-специфические IgE-антитела [23]. Тучные клетки, базофилы и эозинофилы; эффекторные клетки аллергического воспаления

обладают высокоаффинными поверхностными рецепторами (FcεR1) к IgE-антителам. Связывание IgE с FcεR1 называется сенсibilизацией. Это означает, что повторное воздействие этого конкретного аллергена может вызвать активацию тучных клеток и базофилов. Активация тучных клеток и базофилов завершается мгновенной дегрануляцией клеток, что приведет к быстрому высвобождению заранее сформированных медиаторов, включая гистамин, триптазу, химазу и протеогликаны. Впоследствии вырабатываются биогенные медиаторы, такие как протеазы, гистамин, лейкотриены, а также цитокины. Эти явления и медиаторы лежат в основе аллергических реакций гиперчувствительности 1-го типа, которые проявляются в различной степени от местных изолированных до прогрессирующих угрожающих жизни реакций [41,43]. Цитокины Th2 являются неременным медиатором аллергического воспаления.

Иммунологические механизмы, возникающие при аллерген-специфической иммунотерапии, сложны и не до конца изучены. Однако известно, что успешная иммунотерапия была во многом связана со сдвигом от иммунных ответов Т-хелперов 2 (Th2) типа, которые в свою очередь связаны с развитием атопических состояний, к лучшему балансу с большим количеством иммунных ответов Th1. Это также связано с продукцией Т-регуляторных клеток, которые продуцируют противовоспалительный цитокин интерлейкин 10 (ИЛ-10) и белок трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β). Было показано, что ИЛ-10 снижает уровни аллерген-специфических антител иммуноглобулина Е (IgE), повышает уровень антител иммуноглобулина G4 (IgG4), которые играют роль во вторичных иммунных реакциях, и снижает высвобождение провосполительных цитокинов из тучных клеток, эозинофилов и Т-клеток [23,48].

Новые способы введения, направленные на повышение приверженности пациентов, сокращение продолжительности лечения и снижение затрат на здравоохранение, привлекают внимание как с исследовательской, так и с клинической точек зрения. Поскольку наше понимание механизмов, лежащих в основе АСИТ, растет день ото дня благодаря выяснению подробных взаимосвязей между эффекторными клетками и их продуктами в микро среде, концептуальный подход к аллергическим расстройствам также постепенно совершенствуется. Более детальное исследование механизмов иммунотерапии в дальнейшем помогут разработать новые стратегии лечения и тем самым улучшить качество жизни страдающих пациентов.

#### Выводы

Аллергенспецифическая иммунотерапия является потенциально модифицирующей болезнью терапией, которая эффективна для лечения многих аллергических заболеваний. До сих пор нет четкого понимания патогенеза АСИТ, но известно, что это во многом связано со сдвигом иммунного ответа от Th2 к Th1 и продукцией регуляторных Т-клеток, которые ослабляют иммунный ответ на соответствующие аллергены. Решение о проведении иммунотерапии аллергенами должно приниматься в каждом конкретном случае с

учетом индивидуальных факторов пациента, таких как тяжесть заболевания, эффективность мер профилактики и фармакологической терапии. АСИТ сопряжена с риском анафилактических реакций и поэтому должна назначаться только врачами, имеющими соответствующую подготовку в области лечения аллергии.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** не заявлен. Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

#### Литература:

1. Agache I., Lau S., Akdis C.A. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma // *Allergy*. 74 (2019), pp. 855-873
2. Amanat F., Krammer F., SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report // *Immunity*. 2020; 52(4): 583–589. 10.1016/j.immuni.2020.03.007.
3. Anant Parasher. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment // *Postgraduate Medical Journal*. 2020-09-25. 25. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
4. Andrew G. Harrison, Tao Lin, Penghua Wang. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis // *Trends in Immunology*. 2020. 1 December (vol. 41, iss. 12). P. 1100–1115. — ISSN 1471-4981 1471-4906, 1471-4981. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004.
5. Arrais M., Lulua O., Quifca F., et al. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in 6-7-year-old schoolchildren from Luanda, Angola. *Allergol. Immunopathology*. 2019;47:523–534. doi: 10.1016/j.aller.2018.12.002
6. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., et al. Phase Three Study Group Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // *Lancet*. 2006;368:733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0
7. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma // *Journal of Clinical and Cellular Immunology*. (2014) 5:202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202
8. Borrok M.J., Luheshi N.M., Beyaz N., et al. Enhancement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by endowing IgG with FcαRI (CD89) binding // *MAbs*. 2015;7:743-751.
9. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998; 53 (Suppl. 44): 1–42.
10. Bousquet J., Pfaar O., Togias A. et al. Care pathways for allergen immunotherapy // *Allergy*. 74 (2019), pp. 2087-2102
11. Brough H.A., Liu A.H., Sicherer S., et al. Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 135:164–170
12. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
13. Calderon MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J et al. European academy of allergy and clinical immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. *Allergy*. 2011; 66: 1345–59.
14. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A. et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) // *Virus Research*. (2008). 133:13–9. 10.1016/j.virusres.2007.02.014.
15. Caricchio R., Gallucci M., Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 September 25 (Epub ahead of print).
16. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Seminars in Immunopathology*. 2017;39:529-539.
17. Chrostowska-Plak D., Reich A., Szepietowski J.C. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis // *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27:e239–e242. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04578.x
18. Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(1 Suppl):S1–S55. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.
19. Didier A, Malling HJ, Worm M et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 1338–45.
20. Dorofeeva Y., Shilovskiy I., Tulaeva I., et al. Past, presence, and future of allergen immunotherapy vaccines // *Allergy*. 2020; doi: 10.1111/all.14300
21. Durham S.R., Yang W.H., Pedersen M.R. et al. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 802–9.
22. Frew A.J. Allergen immunotherapy // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125 (2 Suppl 2): S306–S313. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.064.
23. Galand C., Leyva-Castillo J.M., Yoon J. et al. IL-33 promotes food anaphylaxis in epicutaneously sensitized mice by targeting mast cells // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 138:1356–1366
24. *Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019* // *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22
25. *Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2020*. Available from: www.ginaasthma.org. (Accessed 11 Nov 2020).
26. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroli G et al. Allergic rhinitis // *Lancet*. 2011; 378:2112-22.
27. *Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations. Statistical compilations 2014–2017 – Astana*.

28. Hill D.A., Spergel J.M. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018. 120:131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037
29. Izquierdo-Dominguez A., Jauregui I., Del Cuvillo A. et al. Allergy rhinitis: similarities and differences between children and adults // *Rhinology*. 2017;55(4):326–331. doi: 10.4193/Rhin17.074
30. Jutel M, Agache I, Bonini S et al. International Consensus On (ICON) Allergy Immunotherapy (AIT). *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136 (3): 556–68.
31. Kozulina I.E., Kurbacheva O.M., Il'ina N.I. allergies today. Analysis of new epidemiological data // *Russian Allergological Journal*. 2014. 3: 3–10.
32. Kucuksezer U.C., Ozdemir C., Cevhertas L., Ogulur I., Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance // *Allergology International*. 2020;69(4):549-560. doi:10.1016/j.alit.2020.08.002
33. Kündig T.M., Johansen P., Bachmann M.F. et al. Intralymphatic immunotherapy: time interval between injections is essential // *J Allergy Clin Immunol*. 2014.133:930-1.
34. Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Galitskaia M.A. Allergen-specific immunotherapy. Analytical review of modern international and domestic position papers // *Russian Allergological Journal*. 2017. 1: 24–32.
35. Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. Allergen immunotherapy as add-on to biologic agents // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18:502–508
36. Mallol J., Crane J., von Mutius E., et al. Phase Three Study Group The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol // Immunopathology*. 2013;41:73–85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001
37. Moote W., Kim H., Ellis A.K. Allergen-specific immunotherapy // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):53. doi: 10.1186/s13223-018-0282-5.
38. Mullol J., Del Cuvillo A., Lockey R.F. Rhinitis phenotypes // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(5):1492–1503. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.004
39. Niggemann B., Jacobsen L., Dreborg S. et al. PAT Investigator Group Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children // *Allergy*. 2006;61(7):855–859. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01068.x.
40. Osborne N.J., Koplin J.J., Martin P.E. et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 127:668–676.e1–2
41. Ozdemir C., Akdis M., Akdis C.A. T-cell response to allergens // *Chem Immunol Allergy*, 95 (2010), pp. 22–44
42. Pfaar O., Lou H., Zhang Y., Klimek L., Zhang L. Recent developments and highlights in allergen immunotherapy // *Allergy*. 73 (2018), pp. 2274–2289
43. Platts-Mills T.A.E., Schuyler A.J., Erwin E.A., Commins S.P., Woodfolk J.A. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 137 (2016), pp. 1662–1670
44. Sabbah S., Hassoun J., Le Sellin C.A., Sicard H. A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract // *Allergy*. 1994;49(5): 309–3413
45. Sacotte R., Silverberg J.I. Epidemiology of adult atopic dermatitis // *Clinics in Dermatology*. 2018. 36:595–605. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.007
46. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy*. 1986;16(5):483–491. doi:10.1111/j.1365-2222.1986.tb01983.x
47. Silverberg J.I. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2019. 123:144–151. doi: 10.1016/j.anai.2019.04.020
48. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J., et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018. 121:604–612.e3. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.042
49. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J., et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018.121:340–347. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.006
50. Skoner D, Gentile D, Bush R et al. Sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by ragweed pollen // *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 660–6.
51. Skoner D.P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001. 108 (1 Suppl):S2–S8. doi: 10.1067/mai.2001.115569
52. Valenta R, Ferreira R, Focke-Tejkl M, et al. From allergen genes to allergy vaccines // *Annu Rev immunol*. 2010. 28:211–241.
53. Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C et al. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy*. 2006. 61: 1177–83.
54. Virchow J.C., Backer V., Kuna P. et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2016. Vol. 315. № 16. P. 1715–1725.
55. Witten M., Malling H.J., Blom L. et al. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? // *J Allergy Clin Immunol*. 2013.132:1248-52.e5.
56. Zhernov Y., Curin M., Khaitov M., et al. Recombinant allergens for immunotherapy: state of the art // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019. 19:402–414.

**Контактная информация:**

**Есимова Бактыгуль Есенбековна** - докторант по специальности «Медицина», КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, г.Алматы, Республика Казахстан

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г.Алматы, 050000, Бостандыкский район, ул. Навои 208/8

**E-mail** esimova-b.e@mail.ru

**Телефон:** +77015500899