



- **Микст деревьев 1:** береза повислая, ольха клейкая, лещина обыкновенная, граб обыкновенный;
- **Микст деревьев 2:** тополь черный, вяз мелколистный, клен ясенелистный, береза повислая, дуб черешчатый;
- **Микст луговых трав:** ежа сборная, овсяница луговая, пырей ползучий, тимофеевка луговая, райграс пастбищный, мятлик луговой;
- **Микст сорных трав 1:** лебеда татарская, амброзия полыннолистная, полынь горькая, подсолнечник однолетний;
- **Микст сорных трав 2:** амброзия полыннолистная, полынь обыкновенная, полынь горькая, циклахена дурнишниковидная;
- **Микст сорных трав 3:** полынь горькая, амброзия полыннолистная, одуванчик лекарственный.
- **Микст полыней:** горькая, однолетняя, эстрагон, обыкновенная;
- **Микст клещей:** Dermatophagoides Farinae, Dermatophagoides Pteronyssinus;
- **Домашняя пыль;**
- **Тимофеевка луговая;**
- **Одуванчик лекарственный;**
- **Амброзия полыннолистная;**
- **Райграс пастбищный;**
- **Циклахена дурнишниковидная;**
- **Овсяница луговая;**
- **Ежа сборная;**
- **Лебеда татарская;**
- **Береза повислая;**
- **Тополь черный;**
- **Мятлик луговой;**

ГИСТАМИНА ДИГИДРОХЛОРИД



- Гистамина дигидрохлорид - 0,1%
- Гистамина дигидрохлорид - 0,01%



ОО «Бурли»
050002, РК, г. Алматы,
ул. Макатаева, 34,
тел. +7 (727) 3977516, 3977517
www.burly.kz
e-mail: burly@mail.ru

Дистрибьютор в России ООО «Сириус»
109390, РФ, г. Москва,
ул. Юных Ленинцев, 25,
тел. +7 (495) 6635958, +7 (499) 1367604
www.antipollin.ru
e-mail: r.sirius7@mail.ru

ФГБУ «ГНЦ - ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ» ФМБА РОССИИ
Н.И.Ильина, О.М.Курбачева, М.А.Галицкая

СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

(Пособие для врачей)

Москва 2017 г.

СОДЕРЖАНИЕ

- I. Введение.
- II. Механизмы АСИТ.
- III. Виды лечебных аллергенов для СЛИТ.
- IV. Особенности проведения СЛИТ.
- V. Показания к СЛИТ.
- VI. Противопоказания к СЛИТ.
- VII. Побочные эффекты СЛИТ.
- VIII. Взаимодействие препаратов для СЛИТ с другими лекарственными средствами.
- IX. СЛИТ и вакцинация.
- X. Заключение.
- XI. Список рекомендованной литературы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия
ПКИТ – подкожная иммунотерапия
СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия
БА – бронхиальная астма
АР – аллергический ринит
АК – аллергический конъюнктивит
АРК – аллергический риноконъюнктивит
ИР – индекс реактивности – единица измерения иммунобиологической активности
PNU – единица белкового азота

I. ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время аллергическими заболеваниями страдают до 30% взрослого населения и до 50% детского населения, что свидетельствует о значительной распространенности аллергии в мире и о необходимости ранней диагностики, адекватной патофизиологической терапии и полноценной профилактики (предотвратить развитие более тяжелых форм аллергических заболеваний и расширение спектра сенсибилизации).

Аллергия – это необычная (патологическая) реакция организма на различные вещества – аллергены, которые у здоровых людей не вызывают патологических реакций. Аллергия представляет собой антиген/аллерген-специфическую повышенную чувствительность (гиперчувствительность) организма, в основе которой лежит иммунологически опосредуемая реакция воспаления.

Для лечения и профилактики аллергических заболеваний используют мероприятия, направленные на элиминацию причинно-значимого аллергена, фармакологические методы воздействия и аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ).

АСИТ начинает свою историю с 1911 года, когда она была использована для лечения поллиноза (сезонного аллергического ринита). В зависимости от способа введения аллергена в организм пациента различают подкожную (ПКИТ) и сублингвальную (наиболее распространены в практической аллергологии), а также эпикутанную (преимущественно исследуется в лечении пищевой аллергии) и интранодулярную (введение аллергена непосредственно в лимфатические узлы) иммунотерапию.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – это один из основных методов патогенетического лечения аллергических заболеваний, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного больного.

Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) существует более 20 лет. Согласно международным позиционным документам, СЛИТ имеет высокий профиль безопасности (является неинвазивным методом), низкий риск развития системных реакций, максимально удобна для пациентов (так как нет нарушения привычного образа жизни пациента и режима работы). Однако пациент все равно должен сохранять обратную связь с лечащим врачом.

Более 50% пациентов Центральной Европы, получающих АСИТ в настоящее время, находятся на СЛИТ.

Проведенные проспективные исследования применения СЛИТ аллергенами из пыльцы трав, больным с аллергическим (АР) и аллергенами из клещей домашней пыли, больным с бронхиальной астмой (БА) свидетельствуют о том, что использование СЛИТ в течение 3 лет приводит к стойкой ремиссии симптомов после прекращения лечения.

АСИТ должна проводиться только обученными специалистами (врачами – аллергологами), имеющими опыт проведения данного лечения.

II. МЕХАНИЗМЫ АСИТ

Аллерген-специфическая иммунотерапия направлена на все звенья аллергического процесса, в отличие от фармакологических противоаллергических препаратов, которые купируют только симптомы аллергии. После завершения курсов АСИТ *лечебный эффект сохраняется на длительный промежуток времени* (в среднем 7 лет после трех последовательных лет лечения).

Эффективность АСИТ достигает 80-90%, выражается в торможении клинических проявлений аллергических заболеваний, уменьшении потребности в лекарственных препаратах, улучшении качества жизни больных, что обусловлено несколькими особенностями действия АСИТ. Главными результатами успешной АСИТ являются:

1. Снижение чувствительности к воздействию аллергена;
2. Снижение неспецифической гиперреактивности;
3. Клинические проявления аллергического воспаления становятся менее выраженными;
4. Предотвращение перехода от моносенсibilизации к полисенсibilизации;
5. Предотвращение развития бронхиальной астмы у пациентов, исходно страдающих изолированным аллергическим ринитом.

СЛИТ – это вид АСИТ, при котором используют специально разработанные стандартизованные экстракты лечебных аллергенов, дозируемые каплями или таблетированные формы для подъязычного применения.

Клеточные и молекулярные механизмы СЛИТ

Аллерген в виде подъязычных капель или таблеток в течение двух минут находится в сублингвальной области: в это время происходит всасывание аллергена, его проникновение в подслизистое пространство, где осуществляется захват аллергена дендритными клетками (в течение 15-30 минут), которые в дальнейшем мигрируют в регионарные лимфатические узлы (до 24 часов). Именно данный факт является

главным отличием СЛИТ от ПКИТ: аллерген не попадает в системный кровоток – следовательно, риск развития анафилактических реакций практически исключается. В дальнейшем происходит индукция иммунорегуляторных механизмов (в течение нескольких дней), которые способствуют формированию толерантности к последующему введению аллергена уже даже во время лечения – клинически степень выраженности симптомов IgE-опосредованных аллергических реакций уменьшается. (Рисунок 1).

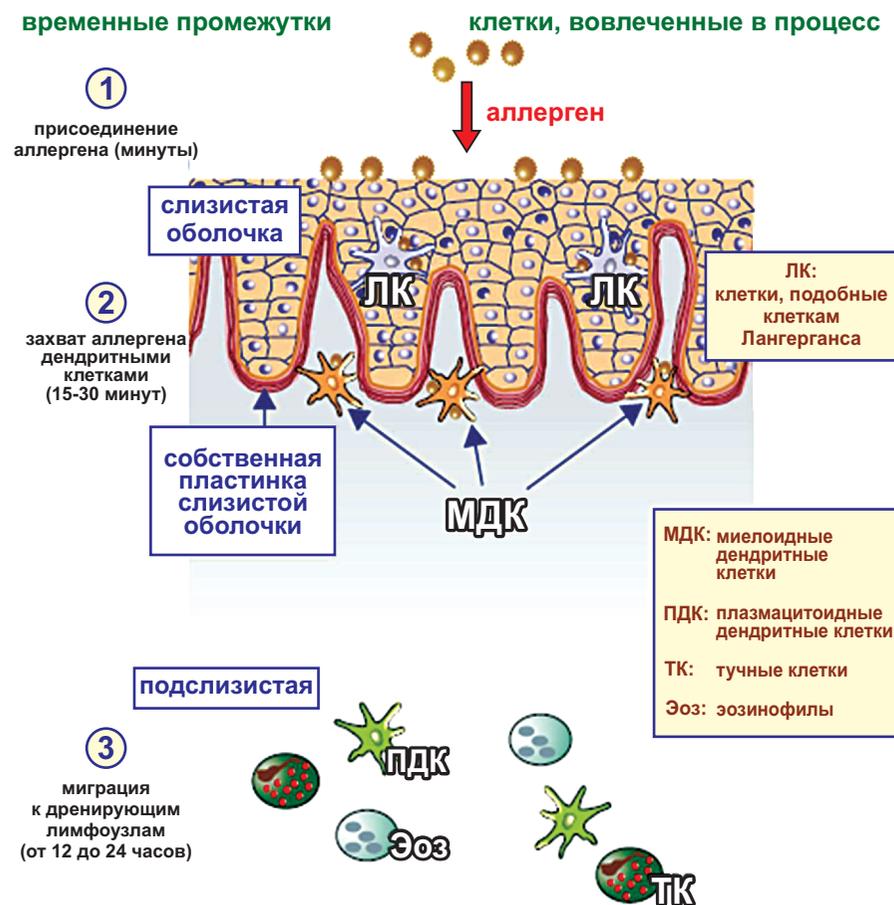


Рисунок 1. Иммунологические механизмы формирования толерантности при СЛИТ.

Преимущества СЛИТ:

- 1) Хорошая переносимость пациентами вводимых лечебных доз аллергена;
- 2) Достижение очень высоких курсовых доз аллергена;
- 3) Низкий риск развития анафилактических реакций;
- 4) Эффективность ПКИТ и СЛИТ примерно одинакова;
- 5) Данный вид АСИТ более удобен по сравнению с ПКИТ, так как не нарушает привычный ритм жизни пациентов (пациент принимает аллерген в домашних условиях).

III. ВИДЫ ЛЕЧЕБНЫХ АЛЛЕРГЕНОВ ДЛЯ СЛИТ

Аллергены – это разновидность антигенов; это вещества, которые при первом поступлении в организм вызывают образование специфических антител класса IgE, а при последующем введении – дегрануляцию сенсibilизированных эффекторных клеток (Ярилин А.А., 2010 г.). Аллергенами являются полипептиды или белки с молекулярной массой 5-15 кДа, а также низкомолекулярные вещества (например, лекарства), которые образуют комплексы с белками организма.

Классификация аллергенов

По происхождению различают аллергены животного, растительного, микробного и синтетического происхождения.

По путям поступления в организм бывают: ингаляционные (аэроаллергены), пищевые и инъекционные аллергены. Ингаляционные аллергены – это бытовые (домашняя пыль, клещи домашней пыли; эпидермальные и грибковые аллергены), пыльцевые (пыльца деревьев, злаковых и сложноцветных трав) и инсектные (частицы насекомых, обитающих в жилище человека – тараканы и другие, или в природе – комары, москиты, гнус и прочие).

Инъекционные аллергены попадают непосредственно в кровь человека – это яд жалящих насекомых (перепончатокрылых) и лекарственные препараты, которые по происхождению бывают природными (антибиотики) и синтетическими.

У пациентов с пищевой аллергией в качестве лечебных аллергенов используют сырые или термически обработанные пищевые продукты при пероральной иммунотерапии, а при СЛИТ - специально созданные лечебные аллергены из продуктов питания. За весь период изучения проблемы пищевой аллергии рассматривались следующие продукты

питания: куриное яйцо, коровье молоко, арахис; а также проводятся исследования по разработке и внедрению лечебных аллергенов для АСИТ, белком, входящим в состав рыбы (гипоаллергенный мутантный парвальбумин). На данные продукты питания чаще всего развиваются IgE-опосредованные аллергические реакции, которые могут оказаться жизнеугрожающими (отек гортани, отек Квинке, приступ удушья, анафилактический шок). При СЛИТ дозы лечебных аллергенов из продуктов питания ниже, чем при пероральной или подкожной иммунотерапии, профиль безопасности выше, однако, порог реактивности, достигнутый в конце лечения, обычно ниже, что влияет на результат проведенного лечения. После проведенной АСИТ аллергенами из продуктов питания, ее эффективность можно подтвердить только проведением последовательных пищевых провокационных проб. На сегодняшний момент времени не существует достоверной информации о длительности эффекта от проведенной пищевой иммунотерапии. Таким образом, учитывая высокий риск развития нежелательных реакций, включая анафилаксию, руководящие положения Европейской академии алергологии и клинической иммунологии не рекомендуют АСИТ пищевыми продуктами/аллергенами для обычного клинического использования. Данный вид АСИТ должен проводиться в высокоспециализированных центрах с компетентным персоналом и достаточными ресурсами, и в соответствии с клиническими протоколами, одобренными местными этическими комитетами.

Как известно, среди всех видов аллергенов именно аэроаллергены (бытовые и пыльцевые) максимально распространены. Каждый человек контактирует с бытовыми аллергенами повсеместно и круглогодично, значит, соблюдение элиминационных мероприятий для пациента с бытовой сенсibilизацией достаточно затруднительно. А воздействие пыльцевых аллергенов имеет определенную сезонность. Для прогнозирования начала проявлений поллиноза (сезонный АР, АРК), обострения атопической БА существует календарь цветения растений для всех регионов России.

Календарь цветения для основных регионов России:

- 1) **Юг России:** *март* – верба; *апрель* – верба, дуб, клен, ясень, персик, платан, рис; *май* – платан, рис, одуванчик, орех, свекла, каштан, липа, лисохвост, шелковица, табак; *июнь* – одуванчик, орех, свекла, каштан, липа, лисохвост, шелковица, табак, дурнишник, клещевина, рожь, лещина, подсолнечник; *июль* – табак, лещина, подсолнечник, лебеда, полынь, амброзия; *август* – лещина, подсолнечник, амброзия; *сентябрь* – амброзия, пырей;

2) **Поволжье:** *апрель* – вяз, ива; *май* – береза, дуб, клен, ольха, осина, тополь; *июнь* – осина, тополь, одуванчик, костер, лисохвост, овсяница, тимopheевка, ежа, липа, крапива, полынь; *июль* – липа, ежа, овсяница, пырей, мятлик, тимopheевка, крапива, полынь, лебеда, амброзия; *август* – крапива, полынь, лебеда, амброзия; *сентябрь* – лебеда, амброзия;

3) **Средняя полоса России:** *апрель* – ольха, ива, орешник, осина, тополь; *май* – береза, клен, дуб; *июнь* – одуванчик, костер, лисохвост, липа; *июль* – липа, овсяница, ежа, пырей, тимopheевка, мятлик; *август* – полынь, амброзия; *сентябрь* – полынь, амброзия;

4) **Урал:** *апрель* – ива, ольха, осина, береза, лещина, вяз, клен; *май* – ива, ольха, осина, береза, лещина, вяз, клен, дуб, ясень, лисохвост, сосна, ежа, липа, мятлик, овсяница, тимopheевка; *июнь* – вяз, клен, лисохвост, сосна, ежа, липа, мятлик, овсяница, тимopheевка, рожь, райграсс, костер; *июль* – ежа, липа, мятлик, овсяница, тимopheевка, райграсс, костер; *август* – овсяница, тимopheевка, костер, лебеда;

5) **Сибирь:** *май* – береза, одуванчик; *июнь* – одуванчик, ежа, мятлик; *июль* – одуванчик, ежа, мятлик, тимopheевка, полевица белая, овсяница, пырей, лебеда, подсолнечник, полынь; *август* – одуванчик, лебеда, подсолнечник, кукуруза, полынь; *сентябрь* – полынь;

6) **Приморский край:** *апрель* – береза, клен, дуб; *май* – береза, клен, дуб, багульник, одуванчик; *июнь* – одуванчик; *июль* – одуванчик; *август* – липа, полынь;

7) **Камчатка:** береза, ольха, тополь, ива, овсяница, одуванчик, полынь;

8) **Сахалин:** береза, ежа, овсяница, тимopheевка, полынь, лебеда, одуванчик;

9) **Северо-запад России:** *апрель* – лещина, ольха, ива; *май* – ольха, ива, береза, ясень, лисохвост, тополь, вяз, клен; *июнь* – ива, береза, ясень, лисохвост, дуб, мятлик, овсяница, тимopheевка, щавель; *июль* – тимopheевка, липа; *август* – лебеда, полынь; *сентябрь* – лебеда, полынь;

10) **Крым:** *апрель* – лещина, береза, персик; *май* – береза, персик, каштан; *июнь* – каштан; *июль* – овсяница, полынь; *август* – полынь, амброзия; *сентябрь* – амброзия.

Выделяют следующие семейства ветроопыляемых растений:

1. Березовые: береза, граб, ольха, лещина;
2. Платановые: платан;
3. Буковые: бук, каштан, дуб;

4. Злаки: мятлик, тимopheевка, овсяница, пырей, лисохвост, костер, ковыль, пшеница мягкая, рис посевной, рожь посевная, кукуруза, просо посевное, сорго, ячмень, овес посевной, бамбук, тростник;

5. Маревые: марь, лебеда, солянка, свекла, шпинат;

6. Сложноцветные: подсолнечник, амброзия, латук, полынь горькая, василек, чертополох, календула, астровые, топинамбур, череда, георгины, цинния, рудбекия, тысячелистник, ромашка, пижма, эстрагон, хризантемы, девясил, арника, мать-и-мачеха, артишок, лопух, цикорий, одуванчик, белокопытник, расторопша пятнистая, левзея.

Следует отметить, что календарь цветения растений является относительным, а сроки палинации зависят от погодных условий и в разные года могут отклоняться на 7-14 дней.

Существуют определенные критерии пыльцы как главного объекта в развитии сезонных IgE-опосредованных аллергических реакций. Именно пыльца ветроопыляемых растений небольшого размера (от 20 до 50 мкм), который необходим для проникновения через слизистые оболочки, а ее высокая концентрация во вдыхаемом воздухе создает условия для формирования проявлений поллиноза в виде сезонного АР, АРК или обострения атопической БА.

К пыльцевым аллергенам относятся: пыльца деревьев, злаковых и сложноцветных трав, для которых характерны мажорные и минорные аллергены.

Доминирующие (мажорные) аллергены, даже при небольшой концентрации в воздухе, всегда вызывают сезонные IgE-опосредованные симптомы аллергии. Чаще всего, впервые в жизни, проявления сезонной аллергии у пациента стартуют именно с выраженной сенсibilизации к главным представителям семейств ветроопыляемых растений, а затем, через некоторый промежуток времени, происходит расширения спектра гиперчувствительности.

Для проведения АСИТ необходимы препараты лечебных (причинно-значимых) аллергенов. Согласно международным позиционным документам для диагностики и лечения (АСИТ) необходимо использовать только стандартизованные экстракты аллергенов. Например, в США под контролем FDA (Food Drug Administration) производят следующие препараты лечебных аллергенов: препараты из яда жалящих перепончатокрылых насекомых (5 видов), из шерсти и эпидермиса кошки, из клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), из пыльцы восьми видов трав и карликовой амброзии.

На данный период времени на территории России используют следующие лекарственные формы лечебных аллергенов: водно-солевые экстракты (стандартизованные в единицах белкового азота – PNU), пролонгированные формы экстрактов аллергена с использованием

различных адъювантов (гидроксид алюминия, фосфат кальция), стандартизованные в биологических единицах; в виде подъязычных капель и таблеток (стандартизованные в биологических единицах или PNU); алергоиды (это модифицированные молекулы, обладающие низкой способностью связываться с IgE, что уменьшает вероятность развития побочных реакций) в основном являются полимерами, однако существуют мономеры (их получают при воздействии цианата калия на алерген), которые применяют сублингвально.

В России для проведения СЛИТ используют препараты лечебных алергенов, которые имеют регистрацию в РФ, стандартизованные и безопасные для применения. Для СЛИТ применяют бытовые, пыльцевые и грибковые алергены. Лечебные алергены для проведения СЛИТ бывают в разных лекарственных формах: раствор (капли подъязычные - экстракт алергена из клещей домашней пыли, экстракт алергена из пыльцы березы; смесь плесеней домашних и наружных) и *растворимые таблетки (экстракт алергена из пыльцы деревьев, луговых трав, пыльцы полыней, сорных трав и других алергенных субстанций) для подъязычного применения.*

IV. ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ СЛИТ

Протоколы проведения СЛИТ

СЛИТ должна быть назначена и проводится только обученными специалистами (врачами - алергологами), имеющими опыт проведения данного лечения. Именно врач алерголог определяет показания и противопоказания к СЛИТ, уточняет спектр значимых алергенов, выбирает схему приема препарата и осуществляет дальнейший контроль за ходом лечения.

По данным международных исследований и международных позиционных документов рекомендуемая длительность проведения СЛИТ составляет от трех до пяти лет. Если клиническое улучшение не наступило после первого года применения СЛИТ, то необходимо уточнить диагноз, правильность выбора спектра лечебных алергенов и пересмотреть целесообразность СЛИТ.

Лечение состоит из двух этапов: начальной (наращивание дозы до достижения максимальной, хорошо переносимой) и поддерживающей (прием достигнутой поддерживающей дозы) терапии. Режим дозирования и схема лечения одинаковы для всех возрастов, однако, они могут быть изменены в зависимости от индивидуальной реактивности пациента.

По сравнению с ПКИТ, а также учитывая длительность СЛИТ, не требуется соблюдения строгой диеты. На весь период проведения СЛИТ

пациенту необходимо исключить продукты питания, которые он не переносит и те, которые имеют перекрестные реакции с причинно-значимыми алергенами. Кроме того, необходимо исключить употребление алкоголя, при невозможности отказа от курения – снизить количество сигарет, выкуриваемых в сутки; не употреблять продукты, которые могут вызвать выраженную гистаминолиберацию.

Начальную терапию начинают с ежедневного приема алергена согласно схеме, описанной в инструкции к препарату. Первый прием лечебного алергена должен происходить в кабинете лечащего врача для контроля правильного выполнения методики СЛИТ и получения рекомендаций. Далее пациент по определенной схеме, которая выдается ему на руки во время первого приема препарата, самостоятельно принимает алерген с контрольными визитами к лечащему врачу. Кратность приема лечебного алергена корректируется в соответствии со степенью переносимости СЛИТ и состоянием здоровья пациента. Затем после достижения максимальной дозы лечебного алергена наступает этап поддерживающей терапии.

Согласованное применение ПКИТ И СЛИТ

Учитывая многолетний прием алергена, который предполагает любой вид АСИТ, довольно часто встает вопрос о возможности перехода с одного вида терапии на другой в пределах одного спектра сенсibilизации.

Если пациент исходно получал ПКИТ и находится на поддерживающей дозе, то можно перейти на СЛИТ соответствующим алергеном на этап поддерживающей дозы.

Если пациент находился на СЛИТ (поддерживающая фаза) и предполагается переход на ПКИТ, то инъекционную терапию соответствующим алергеном всегда начинают с этапа наращивания дозы.

Существует несколько протоколов проведения СЛИТ: предсезонный, предсезонно – сезонный и круглогодичный.

Предсезонная СЛИТ это алерген-специфическая иммунотерапия причинно-значимым алергеном, которая начинается за 3-4 месяца до предполагаемого начала цветения причинного пыльцевого алергена, а завершается до него или при появлении первых симптомов поллиноза (АР/АК/АРК).

Предсезонно – сезонную СЛИТ необходимо начинать не позднее, чем за 2 месяца до предполагаемого сезона цветения, и продолжать прием лечебного алергена в течение всего периода палинации. Во время сезона цветения причинно-значимого алергена не проводится этап наращивания дозы; а введение поддерживающих доз возможно, если

пациент находится в клинической ремиссии. При развитии клинических проявлений АР, АРК, БА, связанных с началом сезона пыления причинно-значимых растений, СЛИТ должна быть прекращена. Если самостоятельно, либо на фоне адекватной базисной терапии, приема антигистаминных и/или антилейкотриеновых препаратов у пациента нет симптомов АР, АК, БА, то возможно продолжение СЛИТ, несмотря на начало сезона цветения.

Круглогодичная СЛИТ это аллерген-специфическая иммунотерапия, преимущественно лечебными сублингвальными аллергенами клещей домашней пыли, так как контакт с данной группой аллергенов является постоянным и круглогодичным соответственно, а элиминационные мероприятия не обладают достаточной эффективностью и не всегда соблюдаются пациентами. По результатам многочисленных исследований и на основании международных позиционных документов по АСИТ эффективность проведения СЛИТ и влияние ее на степень выраженности атопических (IgE-опосредованных) проявлений у сенсibilизированных пациентов бытовыми аллергенами в виде стойкой ремиссии симптомов аллергии необходимо оценивать не ранее, чем через 1 год круглогодичной СЛИТ. Но предполагаемое уменьшение проявлений симптомов АР/АК/АРК или атопической БА может наступить через несколько месяцев от начала применения СЛИТ.

Особенности проведения СЛИТ у пациентов с моно- и полисенсибилизацией

Большинство пациентов с АР и/или БА являются полисенсибилизированными. Однако, клиническое значение имеет сенсibilизация не ко всем выявленным аллергенам, а только к тем, которые являются причинно-значимыми (т.е. при контакте с которыми развиваются симптомы аллергической реакции).

Полисенсибилизация – это клинически значимая повышенная чувствительность пациента к двум и более группам аллергенов. АСИТ одинаково эффективна у моносенсibilизированных и полисенсибилизированных пациентов, если для лечения выбран правильный аллерген.

Существует определенный алгоритм выбора спектра лечебных аллергенов для АСИТ (способ введения аллергена выбирает лечащий врач) для пациентов с полисенсибилизацией. Врач должен последовательно ответить на ряд вопросов:

1. Есть ли один причинно-значимый аллерген из всех, к которым выявлена гиперчувствительность?
 - «Да», - значит, проводим АСИТ этим аллергеном (или смесью родственных аллергенов).

- «Нет», - рассматриваем возможность проведения АСИТ несколькими аллергенами (как правило, не более двух групп).
- 2. Причинно-значимые аллергены являются гомологичными?
 - «Да», - проводим два курса АСИТ одновременно. (Если это ПКИТ, то можно составить индивидуальную смесь аллергенов: например, пыльца деревьев + пыльца злаковых трав. Особое внимание стоит уделять гомологии аллергенов. Не следует смешивать в одном флаконе неродственные аллергены, а также аллергены, обладающие протеолитической активностью. Если это СЛИТ, то проводим лечение двумя аллергенами параллельно).
 - «Нет», - проводим курсы АСИТ последовательно.

Параллельный метод проведения СЛИТ двумя аллергенами

Существует два варианта синхронизации применения двух препаратов лечебных аллергенов для СЛИТ:

- 1) Вначале необходимо использовать препарат одного аллергена, затем перерыв 30 минут, а затем использовать другой аллерген;
- 2) Утром, натощак, пациент использует один аллерген, а вечером не ранее, чем через 1,5 часа после еды – другой аллерген.

При этом все стандартные условия применения аллергенов для СЛИТ необходимо продолжать выполнять, независимо от изменения схемы и количества используемых аллергенов.

Последовательный метод проведения СЛИТ двумя аллергенами

Необходимо уточнить, что при выборе последовательного метода проведения СЛИТ причинно-значимые аллергены часто являются гетерологичными (т.е. относятся к разным группам), например, пыльцевые и бытовые/эпидермальные/грибковые.

В первую очередь проводят СЛИТ наиболее значимым с клинической точки зрения аллергеном, анализируя степень выраженности и продолжительность симптомов аллергии и образ жизни пациента. Если до предполагаемого сезона цветения причинно-значимого аллергена на момент назначения АСИТ остается от 2-х до 4-х месяцев, то необходимо отдать предпочтение пыльцевым аллергенам (пыльца деревьев, злаковых и сложноцветных трав).

Вторую группу аллергенов добавляют к первой через год, оценив эффект от предыдущего года лечения и клиническую значимость второго аллергена.

На всех этапах последовательного метода проведения СЛИТ необходимо учитывать продолжительность, переносимость лечения и комплаенс с пациентом.

Способ применения препаратов для СЛИТ

Перед началом курса СЛИТ лечащий врач должен выписать рецепт на препарат лечебного аллергена. Кроме того, первую дозу лечебного аллергена пациент должен получить в кабинете врача, а также наблюдаться лечащим врачом первые 30 минут после приема аллергена.

Перед применением аллергена необходимо проверить срок годности препарата.

Препарат необходимо принимать натошак, и в одно, и тоже время.

Способ применения: препарат (капли/таблетки) *необходимо поместить под язык до полного рассасывания (минимум на 2 минуты)*. Затем в течение минимум 20 мин пациенту запрещают пить, принимать пищу, чистить зубы, курить. По истечении 20 мин пациент может вести привычный для него образ жизни.

Дети должны принимать препарат под контролем взрослых.

Аллерген должен храниться в безопасном, недоступном для детей месте, в соответствии с температурными условиями хранения (капли подъязычные – вертикальная позиция в коробочке при температуре +2..+8С; таблетки подъязычные – при температуре не выше +25С).

Во время путешествий, если вы летите самолетом, не сдавайте в багаж используемые флаконы с раствором аллергена, так как из-за перепадов давления, может произойти утечка раствора.

После открытия препарат может быть использован в течение 4 месяцев. Если пациент начал использовать флакон с раствором аллергена по предсезонному или предсезонно-сезонному протоколу в предыдущем сезоне и до конца его не реализовал, то его не рекомендуется применять во время следующего курса СЛИТ – открытый ранее, флакон с раствором аллергена необходимо утилизировать.

Абсолютно каждый пациент должен внимательно ознакомиться с подробной инструкцией к препарату лечебного аллергена для СЛИТ и строго следовать ей.

Перерыв в приеме препарата

Если пациент забыл принять лечебный аллерген, то необходимо продолжить лечение на следующий день без отклонений от рекомендованной схемы лечения.

Если пациент пропустил прием препарата в течение недели, также

возможно возобновить лечение по схеме без изменений. Но необходимо поставить в известность лечащего врача.

Если пациент пропустил прием препарата более чем на одну неделю – необходимо обратиться к лечащему врачу для коррекции схемы приема аллергена.

Все пропуски приема препарата пациент должен фиксировать в календаре (дневнике).

V. ПОКАЗАНИЯ К СЛИТ

СЛИТ показана пациентам с хроническими IgE-опосредованными аллергическими заболеваниями, которые имеют выраженную сенсibilизацию к бытовым и пыльцевым аллергенам, а также выраженные клинические проявления в сезон палинации и/или круглогодично, которые соответствуют следующим нозологиям:

1. Аллергический ринит, средней или тяжелой степени тяжести.
2. Аллергический конъюнктивит, средней или тяжелой степени тяжести.
3. Атопическая бронхиальная астма легкой или средней степени тяжести, полностью контролируемая, с применением адекватно подобранной фармакотерапией или спонтанно.

В исследовании СЛИТ, выполненном с использованием аллергенов из клещей домашней пыли у детей с атопическим дерматитом, описан положительный результат при легкой и умеренной степени тяжести течения заболевания.

Следовательно, пациенты с положительным специфическим IgE-ответом и соответствующим анамнезом по атопическому дерматиту, триггером которого является четко определенный аллерген, являются потенциальными кандидатами для проведения АСИТ.

При назначении СЛИТ должна быть подтверждена IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожного тестирования и/или уровень специфических IgE 2-го класса реакции и выше), определены причинно-значимые аллергены, проведены элиминационные мероприятия до момента начала иммунотерапии, а хронические соматические заболевания должны находиться в ремиссии.

СЛИТ можно проводить взрослым и детям с 5 лет.

VI. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К СЛИТ

Клиническое противопоказание к АСИТ – это ситуация, при которой экстракт аллергена 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. Противопоказания должны быть однозначными и четко сформулированными.

Клинические противопоказания к АСИТ могут быть «абсолютными» или «относительными». Лечение пациента с относительным противопоказанием оправдано, если ожидаемая польза превышает любой риск, возникший при проведении АСИТ. На сегодняшний момент эти термины трактуются в литературе неоднозначно. Следовательно, врач должен объяснить пациенту клинические противопоказания с точки зрения соотношения риска и пользы лечения при назначении АСИТ.

Абсолютные противопоказания:

- 1) Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- 2) Неконтролируемая бронхиальная астма;
- 3) Аутоиммунные заболевания (васкулиты) в активной форме (не отвечающие на терапию);
- 4) Злокачественные новообразования;
- 5) Тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты;
- 6) СПИД;
- 7) Беременность (для фазы наращивания дозы аллергена в процессе СЛИТ);
- 8) Дети до двух лет;
- 9) Любые острые заболевания или обострение хронических сопутствующих заболеваний до выздоровления или достижения ремиссии;
- 10) Персистирующие повреждения слизистой оболочки ротовой полости (эрозии, язвы) и персистирующие заболевания слизистой оболочки ротовой полости (красный плоский лишай, микозы и др.); гингивит, сопровождающийся кровоточивостью десен;
- 11) Открытая рана в полости рта; экстракция зуба и другие хирургические манипуляции в полости рта.

Относительные противопоказания:

- 1) Частично контролируемая бронхиальная астма;
- 2) Аутоиммунные заболевания в стадии ремиссии;
- 3) Терапия β -адреноблокаторами;
- 4) Сердечно – сосудистые заболевания (при которых возможны осложнения при использовании адреналина, например, отсутствие адекватной и постоянной базисной гипотензивной и антиаритмической терапии);

- 5) Дети от двух до пяти лет;
- 6) ВИЧ (стадии А, В; уровень CD4+ > 200 клеток/мкл);
- 7) Психические расстройства;
- 8) Хронические инфекции (вирусные гепатиты и др.);
- 9) Иммунодефициты;
- 10) Использование иммуносупрессивных препаратов.

Если в составе препарата для СЛИТ (подъязычные таблетки) содержится лактоза, то данная форма аллергена будет противопоказана пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью, нарушением всасывания глюкозы и галактозы.

Раствор аллергена для СЛИТ (подъязычные капли) в одном флаконе (10 мл) содержит 590 мг хлорида натрия, что является ограничением для пациентов, находящихся на диете со сниженным потреблением соли (в особенности у детей).

Беременность

Беременным или пациенткам, которые планируют беременность в ближайшее время, СЛИТ не начинают. Не существует клинических данных о применении препарата во время беременности. Нет информации о развитии побочного действия при использовании СЛИТ у беременных женщин. Однако, если беременность развилась на фоне поддерживающей фазы СЛИТ, врач должен оценить соотношение риска и пользы СЛИТ, исходя из общего состояния и желания пациентки.

Лактация

Не существует клинических данных о применении лечебных аллергенов во время грудного вскармливания. Отсутствуют данные о выделении аллергенов с грудным молоком. Не рекомендовано начинать СЛИТ во время лактации. Решение о продолжении успешно начатого и достижении фазы поддерживающего лечения курса СЛИТ во время грудного вскармливания следует принимать после оценки соотношения риск/польза и желания пациентки

VII. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЛИТ

Во время проведения СЛИТ могут возникать как местные, так и общие побочные реакции.

Следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу при появлении следующих симптомов: тяжелые аллергические реакции с быстрым развитием таких симптомов, как сильный зуд или сыпь, дискомфорт в области горла, затрудненное

дыхание, боль в животе; симптомы, связанные с падением артериального давления (головокружение, тошнота, рвота, обморок).

В случае возникновения побочных реакций надо обратиться к врачу для коррекции СЛИТ.

Возможно проведение предварительного лечения противоаллергическими препаратами, на фоне приема которых риск развития побочных реакций будет минимальным.

Побочные реакции сгруппированы по системам органов и по частоте возникновения: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$ до $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ до $<1/100$), редко ($>1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/100000$).

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: редко – увеличение лимфатических узлов.

Со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность, оральный аллергический синдром; редко – реакции по типу сывороточной болезни.

Со стороны нервной системы: нечасто – парестезии, изменение вкусовых ощущений, сонливость, головокружение; редко – головная боль, тревожность.

Нарушения психики: нечасто – депрессия.

Со стороны органа зрения: часто – зуд в глазах, конъюнктивит, слезотечение; нечасто – покраснение глаз, отек глаз, синдром «сухого глаза».

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – зуд ушей, нечасто – дискомфорт в области уха.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – раздражение в горле, отек глотки, волдыри (уртикарии) в области ротоглотки, ринит, кашель; нечасто – обострение бронхиальной астмы, диспноэ, дисфония, назофарингит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – отек губ, отек языка, зуд в полости рта, отек ротовой полости, парестезии полости рта, дискомфорт в области рта, стоматит, нарушение работы слюнных желез, повышенное слюноотделение, тошнота, рвота, боль в животе, диарея; нечасто – боль в полости рта, гастрит, спазм пищевода, гастроэзофагеальный рефлюкс, боль при глотании, отрыжка.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто – зуд, покраснение; нечасто – крапивница, atopический дерматит; редко – отек Квинке, экзема.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: редко – боль в суставах, боль в мышцах.

Общие расстройства: редко – астения, повышение температуры тела.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – увеличение числа эозинофилов в крови.

Если во время проведения СЛИТ появляются реакции, не указанные в инструкции препаратов, то необходимо сообщить об этом лечащему врачу.

Передозировка. В случае превышения рекомендуемой дозы аллергена риск развития и степень выраженности побочных реакций увеличивается, что требует назначения симптоматической терапии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: препараты для СЛИТ не оказывают влияния на способность управления транспортными средствами и механизмами.

VIII. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СЛИТ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Необходимо соблюдать осторожность при назначении СЛИТ пациентам, которые принимают трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы, так как применение эпинефрина (адреналина) для купирования возможных системных аллергических реакций может быть неэффективно.

Применение антигистаминных препаратов и/или топических глюкокортикостероидов не снижает эффективности СЛИТ и может быть назначено на фоне проводимой терапии с целью коррекции симптомов АР, АК или БА. Необходимость применения системных глюкокортикостероидов каждый раз должно рассматриваться как повод пересмотра противопоказаний к СЛИТ и, возможно, прекращение лечения.

IX. СЛИТ И ВАКЦИНАЦИЯ

Необходимость проведения вакцинации во время СЛИТ определяет лечащий врач. Вакцинация не проводится на этапе наращивания дозы, а на этапе поддерживающей терапии возможно проведение вакцинации при соблюдении следующих условий:

1. Не следует проводить СЛИТ и вакцинацию в один день;
2. Вакцинация проводится через 3 дня после приостановки курса СЛИТ;
3. Возобновление СЛИТ проводится через 2 недели после вакцинации (при отсутствии побочных реакций на введение вакцины) и продолжается с дозы, на которой была приостановлена СЛИТ.

Х. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СЛИТ является максимально безопасным и максимально удобным для пациентов видом АСИТ.

Аллерген-специфическая иммунотерапия всегда будет занимать главное место в профилактике и лечении аллергических (IgE-опосредованных) заболеваний. Кроме того, по сравнению со стандартной фармакотерапией хронических аллергических заболеваний, АСИТ обладает более выраженной эффективностью, явным фармакоэкономическим преимуществом, а также по завершении всего курса иммунотерапии обеспечивает длительную стойкую ремиссию.

Для достижения хорошего эффекта от проводимой АСИТ (СЛИТ) необходимо проведение не менее 3 курсов терапии без перерывов (3-х лет лечения при круглогодичной СЛИТ), применение только стандартизованных экстрактов лечебных аллергенов, а главное – АСИТ должна проводиться исключительно сертифицированными специалистами, имеющими опыт проведения АСИТ. Следует добавить, что максимальный эффект от проводимой АСИТ невозможен без комплаенса и обратной связи с пациентом.

ХII. СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Главные редакторы акад. РАН Р.М. Хаитов, проф. Н.И. Ильина. Москва, Фармарус Принт Медиа, Москва, 2014 г., 126 с.
2. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. Москва, Фармарус Принт Медиа, 2010 г., 228 с.
3. 100-year history of Allergen Immunotherapy: From early clinical investigation to registered medicines, 2011; 84: 34-41.
4. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание. Под редакцией акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. Москва, Геотар-Медиа, 2013 г., 640 с.
5. Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей. Под редакцией акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова. Москва, МЕДпресс-информ, 2002 г., 624 с.
6. Bousquet J, Demoly P. Allergy 2006; 61: 1155-1158.
7. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol 2007; 120:164-70.
8. Calderon MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. J Allergy Clin Immunol 2012; 129:929-34.
9. Ярилин А.А. Иммунология. Москва, Геотар-Медиа, 2010 г., 747 с.