

СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ: ОБНОВЛЕННЫЙ ПРОГРАММНЫЙ ДОКУМЕНТ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО АЛЛЕРГИИ 2013

Автор статьи: ДЖОРДЖИО ВАЛЬТЕР КАНОНИКА¹ *canonica@unige.it*

Соавторы: Линда Кокс², Руби Раванкар³, Карлос Е Баэна-Кагнани⁴, Майкл Блэйс⁵, Серджи Бонини⁶, Жан Буске⁷, Мойзес Кальдерон⁸, Энрико Компалати⁹, Стивен Р Дарем¹⁰, Рой Герт ван Вейк¹¹, Дезире Ларенас-Линеман¹², Гарольд Нельсон¹³, Джованни Пассалакка¹⁴, Оливер Фар¹⁵, Нельсон Росарио¹⁶, Дермот Райан¹⁷, Лэнни Розенвассер¹⁸, Питер Шмид-Грендельмайер¹⁹, Джаненрико Сенна²⁰, Эрка Валовирта²², Хьюго Ван Бевер²¹, Пакиит Вичианонд²³, Ульрих Вагн²⁴, Осман Юсуф²⁵

Место работы: ¹ Клиника респираторных заболеваний и аллергии, КВМ - кафедра внутренней медицины, Университет Генуи, IRCCS AOU Сан-Мартино, Ларго Розанна Бензи 10, Генуя 1-16132, Италия; ² Департамент медицины, Нова Юговосточный Университет, Колледж остеопатической медицины, Дэви Флорида, США; ³ Отделение Аллергии, кафедра педиатрии, Медицинская Школа Ниппон, Токио, Япония; ⁴ Исследовательский Центр респираторной медицины (ЦРМ), Католический университет, Фонд ЛИБРА, Кордова, Аргентина; ⁵ Факультет педиатрии и медицины, Университет Теннесси Научного центра здоровья, Мемфис, штат Теннесси, США; ⁶ Факультет медицины, Второй университет Неаполя, Институт трансляционной фармакологии, Итальянский национальный исследовательский совет, Рим, Италия; ⁷ Клинический Региональный Университетский Центр де Монпелье, Университет де Монпелье, Монпелье, Франция; ⁸ Отделение аллергии и клинической иммунологии, Императорский колледж Лондона, Национальный институт сердца и легких, Королевский Бромптонский Госпиталь, Лондон, Великобритания; ⁹ Клиника аллергических и респираторных заболеваний, кафедра внутренних болезней, Университет Генуи, Генуе, Италия; ¹⁰ Аллергическая и клиническая иммунология, Национальный институт сердца и легких, Императорский колледж Лондона, Лондон, Великобритания; ¹¹ Кафедра аллергологии, МС, Университетский Медицинский ЦЕНТР, Роттердам, Нидерланды; ¹² Кафедра аллергологии, больница Медика Сур, Мехико, Мексика; ¹³ Национальное еврейское здоровье, Университет Колорадо – Денвер школы медицины, Денвер, Колорадо, США; ¹⁴ Аллергические и Респираторные заболевания, IRCCS San Martino IST, Университет Генуи, Генуя, Италия; ¹⁵ Центр ринологии и аллергологии Висбадене, кафедра оториноларингологии, хирургии головы и шеи, Университетской клиники Мангейма, Мангейм, Германия; ¹⁶ Отделение детской аллергии и иммунологии, Больница Clínicas, Федеральный университет Парана, Куритиба, Бразилия; ¹⁷ Академический центр первичной медицинской помощи, Отдел прикладных наук здравоохранения, Университета Абердина, Абердин, Великобритания; ¹⁸ Детский госпиталь Мерсу, Университет Миссури - школа медицины Канзас-Сити, Канзас-Сити, Миссури; ¹⁹ Отделение аллергии, Кафедра дерматологии, Университетская больница Цюриха, Цюрих, Швейцария; ²⁰ Отделение аллергии, Главный госпиталь Вероны, Верона, Италия; ²¹ Факультет педиатрии, Университет Детского медицинского института, Ен Лоо Лин Школа медицины, Национальный университет Сингапура, Сингапур, Сингапур; ²² Кафедра клинической аллергологии и легочных заболеваний, Университет Турку, Финляндия, и Клиника аллергии, Terveystalo, Турку, Финляндия; ²³ Факультет педиатрии, медицинский факультет, больницы Siriraj, университета Махидол, Бангкок, Таиланд; ²⁴ Кафедра детской пульмонологии и иммунологии, Шарите, Университет Гумбольдта, Берлин, Германия; ²⁵ Институт Аллергии и Астмы, Исламабад, Пакистан.

Журнал Всемирной Организации по Аллергии 2014, 7:06 DOI: 10.1186/1939-4551-7-6

Электронную версию этой статьи в полном объеме можно найти в Интернете по адресу: <http://www.waojournal.org/content/7/1/6>

Поступление в редакцию: 7 февраля 2014

Принято: 7 февраля 2014

Опубликовано: 28 марта 2014

© 2014 Canonica и др.; лицензиат BioMed Central ООО

Эта статья распространяется в соответствии с условиями Лицензии Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), что позволяет неограниченное использование, распространение и воспроизведение в любой среде, при условии ссылок на оригинальную работу. Отказ от обязательств Creative Commons Public Domain (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) относится к данным, предоставляемым в этой статье, если не указано иное.

АННОТАЦІЯ

Мы підготували документ «Сублінгвальна імунотерапія: оновлений програмний документ Всесвітньої Організації по Аллергії 2013» в відповідності з науково обґрунтованими критеріями з переглядом і оновленням глав, первісно опублікованого документа «Сублінгвальна імунотерапія: програмний документ Всесвітньої Організації по Аллергії 2009», доступний на веб-сайті <http://www.waojournal.org>. Документ включає глави: «Механізми подязичної (сублінгвальної) імунотерапії»; «Клінічна ефективність сублінгвальної імунотерапії», - надаючи дані всіх контрольованих досліджень, опублікованих після 2009 року; «Безпека сублінгвальної імунотерапії», включаючи недавно опубліковану систему класифікації побічних реакцій; «Вплив сублінгвальної імунотерапії на природу дихальної алергії», що містить відповідні доказателі, опубліковані з 2009 року; «Ефективність SLIT (сублінгвальної імунотерапії) у дітей», в якій здійснено детальний аналіз всіх досліджень в цій області; «Значення SLIT при відборі пацієнтів», де повідомляються критерії відбору пацієнтів для сублінгвальної імунотерапії; «Будущее імунотерапії в умовах допомоги на рівні громад»; «Методологія клінічних випробувань в відповідності з сучасними науковими і нормативними стандартами»; «Руководящий принцип розвитку: від доказальної медицини до мненню пацієнтів», крім іншого представляючи еволюцію методів формування клінічних рекомендацій.

Крім того, ми додали нові глави, щоб охопити кілька нових важливих тем: «Практичні аспекти програми, дозування і консультування по дотриманню режиму лікування», яка має вирішальне значення в клінічній практиці для всіх процедур; «Перспективи і нові підходи», включаючи рекомбінантні алергени, адьюванти (допоміжні речовини), модифіковані алергени і концепції дії окремих речовин; «Повищення свідомості громадськості про сублінгвальну імунотерапію», необхідну для наших пацієнтів, де докладно описуються стратегії підвищення інформованості про алергічну імунотерапію (AIT) серед пацієнтів, медичного суспільства, всіх посередників системи охорони здоров'я і вплив на думку громадськості.

Ключові слова: сублінгвальна імунотерапія; алерген-специфічна імунотерапія; механізми SLIT; безпека SLIT; ефективність SLIT; методологія клінічних досліджень в області SLIT.

ПРЕДИСЛОВІЕ

Вступительное слово профессора Гвидо Раси, исполнительного директора Европейского агентства по лекарственным препаратам (ЕМА)

Применение иммунотерапии и биопрепаратов являются одними из наиболее важных актуальных вопросов в медицине. В самом деле, существует не только значительное увеличение запросов на научные консультации и разрешения на продажу биопрепаратов и иммунологических методов лечения Европейскому агентству лекарственных средств (ЕАЛ), но и необходимость разработки новых методов исследований, стратегий развития, оценки, использования и фармаконадзора.

Аллергены, используемые как для диагностики, так и для лечения аллергических заболеваний, заслуживают особого внимания среди иммунологических и биологических терапевтических стратегий в связи с увеличением распространенности и социальной значимости аллергии. Следует учитывать реализацию регулирующих влияний согласно Директивы 2001/83 / ЕС с последующим внесением поправок.

Для того, чтобы обсудить имеющиеся принципы по отношению к Аллергическим Веществам и решить многие вопросы, которые нуждаются в согласовании, а также аспекты регулирования продукции аллергенов в Европе, ЕАЛ на 28 февраля 2013 созывает семинар в Лондоне с участием всех заинтересованных сторон.

Документ BAO SLIT, представленный в этом выпуске Журнала Всемирной Организации по Аллергии, и ЕААКИ (Европейской академии алергологии и клинической иммунологии) называется «Отчет целевой группы касательно клинических результатов, которые будут использоваться в исследованиях аллергенов» и представляет собой соответствующую доказательную базу с учетом рекомендаций, сформированных во время семинара.

С своей стороны, мы работаем над документом совместно со всеми заинтересованными сторонами для поиска возможных путей содействия маркетинговой авторизации аллергенов. Они включают:

- более широкое использование совместных испытаний с преимуществом использования одной и той же контрольной группы для изучения сопоставимых активных продуктов, что является существенным преимуществом для педиатрических исследований;
- новые облегченные пути по разрешению на продажу для содействия более быстрому доступу пациентов к иммунотерапии, не влияя на соотношение риск / польза на основе фактических данных;
- новые проекты исследования для хорошо проведенных пострегистрационных испытаний, которые при помощи реестров позволяют дать прогрессивную оценку эффек-

тивности и безопасности новых продуктов и предоставят данные для фармаконадзора в соответствии с новым специальным законом;

- адекватные информационные технологии, чтобы в полной мере воспользоваться более широким доступом к отдельным данным регистрационных испытаний.

Гармонизация нормативно-правовых аспектов аллергической продукции проводится, однако работа еще не завершена, как показано согласованным положением по эффективности. Приняты разные конечные точки из различных

соображений по безопасности в результате нового голосования Консультативного комитета FDA касательно двух SLIT-продуктов, уже утвержденных EMA и продаваемых в большинстве европейских стран.

Таким образом, мы ожидаем, что контролирующие органы, научные общества, производители аллергической продукции и организации пациентов, больных аллергией, продолжают совместные усилия для достижения общей цели - обеспечения во всем мире, для миллионов людей, страдающих аллергическими заболеваниями, быстрого и согласованного доступа к безопасной и эффективной продукции.

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ И ИСТОРИЧЕСКИЙ ФУНДАМЕНТ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Обновление данной главы состоит из двух рисунков. На рисунке 1 представлен обзор истории развития первого программного документа, который был опубликован в 2009 году.

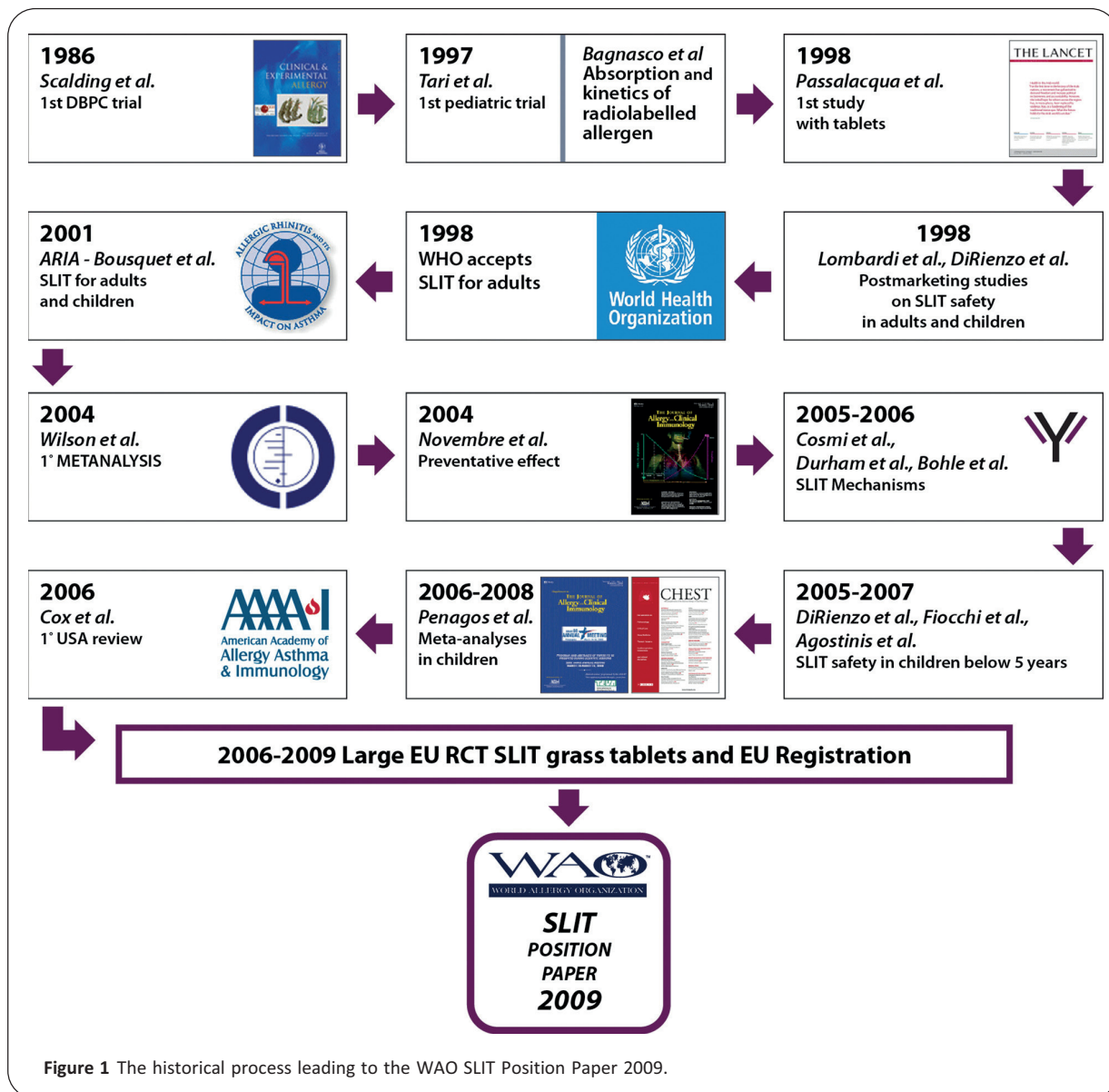


Figure 1 The historical process leading to the WAO SLIT Position Paper 2009.

Рисунок 1. Исторический процесс, ведущий к созданию программного документа WAO SLIT 2009 года.

На следующем рисунке показаны базы фактических данных для сублингвальной иммунотерапии с момента публикации первого программного документа (рис. 2).

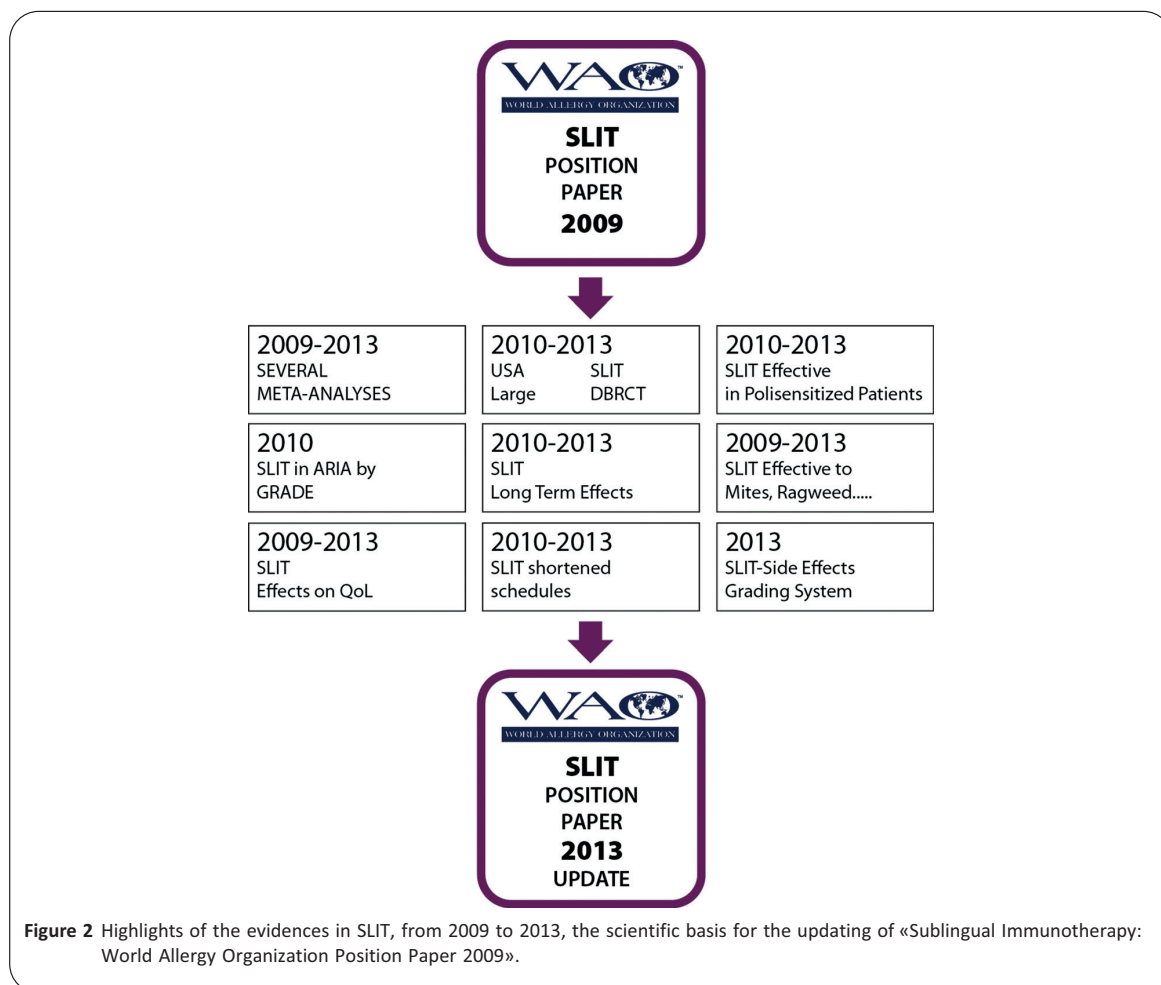


Рисунок 2. Основные данные по SLIT с 2009 по 2013 год, научная основа для обновления документа «Сублингвальная иммунотерапия: программный документ Всемирной Организации по Аллергии 2009».

ГЛАВА 2. АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

В этой главе не произведено существенных изменений, поэтому обновленные детали по аллеген-специфической иммунотерапии были включены в другие главы.

ГЛАВА 3. МЕХАНИЗМЫ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

- Аллергенная иммунотерапия предоставляет связана с индукцией антигенспецифической толерантности у человека.
- Подкожная иммунотерапия (SCIT, Subcutaneous immunotherapy (SCIT)) подавляет аллергическое Th2-опосредованное воспаление и увеличивает уровень антиген-специфических IgG, вероятно, благодаря индукции регуляторных Т-клеток (Tregs), иммунного отклонения (Th2 к Th1) и / или апоптоза эффекторных Th2 клеток-памяти.
- Слизистая оболочка полости рта является естественным местом индукции иммунной

толерантности (клетки Лангерганса, FcR1, IL-10,IDO (индоламино 2,3-диоксигеназа)).

- Сублингвальная иммунотерапия (SLIT) в оптимальных дозах является эффективной; проведение SLIT показало, что она вызывает длительную ремиссию после ее прекращения и может предотвратить новые эпизоды сенсibilизации, особенно соответствующие индуцированной толерантности.
- SLIT вызывает незначительные системные изменения, как и SCIT, а также реализацию дополнительных местных механизмов в слизистой оболочке полости рта и/или региональных лимфатических узлов.
- Сублингвальная иммунотерапия связана с
 - удержанием аллергена в подъязычной слизистой оболочке в течение нескольких часов.
 - ранним увеличением уровня антиген-специфических IgE и угнетением продукции сезонных IgE.

- постоянным повышением содержания антиген-специфических IgG4 с IgE-блокирующей активностью с равнозначными длительными клиническими преимуществами у SCIT и SLIT.
- ингибированием эозинофилов и снижением экспрессии молекул адгезии в органах-мишенях.
- ранним (на 4-12 неделе) увеличением количества периферических Т-клеток с фенотипом Tregs и задержанным (через 12 месяцев) иммунным отклонением в пользу Th1 реакций.
- обнаружением CD25⁺FOXP⁺ Treg клеток в слизистой оболочке подъязычной области.
- изменением маркеров дендритных клеток (например, увеличение экспрессии компонента комплемента C1Q), которые коррелируют с клинической реакцией на лечение и заслуживают дальнейшего изучения.
- Биомаркеры, которые являются предикторами или суррогатами (заменителями) клинической реакции на иммунотерапию в настоящее время не доступны для рутинного использования.
 - молекулярная диагностика IgE поможет отобрать пациентов для иммунотерапии.
 - блокирование функциональной IgG-ассоциированной активности сыворотки и тесты активации базофилов заслуживают дальнейшего изучения.
 - исследования периферических Т-клеток и значения дендритных клеток дали важную информацию, но эти тесты в настоящее время нецелесообразно использовать для повседневной практики.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПО МОДИФИКАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИНДУКЦИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ

С 2009 года кокрановские мета-анализы подтвердили эффективность и безопасность SLIT для лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита [1] и конъюнктивита [2]. Несколько крупных «окончательных» испытаний уже подтвердили эффективность и безопасность лечения сезонного ринита как у детей, так и у взрослых. Долгосрочные выгоды от SLIT на протяжении, по крайней мере, 1 [3] или 2 [4] лет после прекращения лечения были продемонстрированы в 2 больших независимых испытаниях иммунотерапии в виде таблеток, содержащих аллерген пыльцы, у взрослых. Эти исследования дают доказательства достижения ремиссии хронических заболеваний и модификации болезни в соответствии с индукцией антиген-специфической толерантности. Параллельно с этими новыми клиническими данными достигнуты успехи в понимании основных механизмов SLIT, которые могут привести к

появлению предполагаемых биомаркеров для клинического прогнозирования [5-8].

СЛИЗИСТАЯ РОТОГЛОТКИ КАК ТОЛЕРОГЕННЫЙ ОРГАН

Полость рта является средой, вызывающей иммунологическую толерантность в естественных условиях без развития воспаления, несмотря на подверженность непрерывному воздействию многочисленных чужеродных белков. Наличие клеток Лангерганса и моноцитов, способных производить IL-10 и TGF- β , являются основными причинами поддержания толерантности (см. главу 3 программного документа WAO 2009 [9]). Недавнее исследование [10] показано, что Т-клетки, выделенные из слизистой оболочки рта человека, в отличие от тех, которые были выделены из кожи, выделяют TGF- β 1, IL-10, интерферон- γ и IL-17 и экспрессируют толл-подобные рецепторы (TLR) 2 и 4. Другое исследование из той же группы [11] подтвердило, что клетки Лангерганса в свежих биоптатах слизистой полости рта человека способны быстро распознавать Phl p5 (в течение 5 минут) в зависимости от дозы, что приводит к их ослабленному созреванию и повышению синтеза ингибирующих цитокинов (IL-10 и TGF- β). Учитывая малую численность тучных клеток в полости преддверия рта по сравнению с подъязычной областью [12], эти данные указывают на возможность того, что ориентированные на преддверие рта аллергены вакцины с или без адьюванта имеют потенциал вызывать усиленное иммунное отклонение или толерантность, возможно, с более низким потенциалом тучных клеток, связанным с местными побочными эффектами, хотя это еще предстоит проверить.

Паломарес и др. [13] недавно подчеркнул, что миндалины и окружающие лимфоидные ткани расположены в воротах пищевого и дыхательного трактов и могут быть важными для индукции местной толерантности к еде и ингаляционным аллергенам. Многочисленные FOXP3⁺ Treg-клетки были обнаружены в язычных и небных миндалинах. Продуцированные миндалинами плазмацитоидные дендритные клетки (DCs) как было показано, способствуют генерации функциональных CD4⁺CD25⁺ CD127⁻FOXP3⁺ Treg-клеток. Взаимодействие продуцированных миндалинами Т-клеток с TLR4 или TLR8 агонистами или провоспалительными цитокинами IL-1 β и IL-6 в состоянии преодолеть аллерген-специфическую Т-клеточную толерантность посредством механизма, зависящего от адаптера молекулы первичного ответа гена миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) [14]. В частности, миелоидные DCs и стимулы, которые активируют их, нарушают толерантность аллерген-специфических CD4⁺ Т-клеток, в то время как плазмацитоидные DCs и активирующие их сти-

мулы, такие как TLR7 и TLR9 агонисты, не имеют эффекта. Эти данные прижизненного исследования человека увеличивают возможность того, что стратегии с использованием иммунотерапии по отношению к ткани миндалин могут повысить шанс успешной индукции толерантности, но это еще предстоит проверить в контексте различных стратегий оральной иммунотерапии.

В двойном слепом 18-месячном контролируемом исследовании SLIT с использованием высоких доз пыльцы (20 мкг Phl p5 ежедневно), биопсии подъязычной слизистой оболочки продемонстрировано более высокое количество CD3⁺FOXP3⁺ и CD25⁺FOXP3⁺ Т-клеток у больных, примающих SLIT, по сравнению с пациентами в группе плацебо. Появление некоторого количества CD3⁺FOXP3⁺ Т-клеток было показано при использовании метода тройной иммуофлюоресценции для выявления IL-10, являющегося точным доказательством феномена индукции местных Т-лимфоцитов с фенотипом Treg после успешного лечения [15].

УРОВНИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ

Исследования, посвященные сублингвальной иммунотерапии пылью травы, показывают увеличение в сыворотке крови аллерген-специфического IgG4 и IgG, хотя указанный прирост не так велик, как при использовании SCIT [16,17]. Преходящее раннее увеличение содержания аллерген-специфического IgE сменяется угнетением продукции IgE на протяжении сезона цветения трав [4]. Тем не менее, некоторые SLIT-исследования не показали увеличение уровней IgG, особенно после иммунотерапии клещом домашней пыли [18]. В исследовании SLIT пылью в высоких дозах, увеличение пыльца-специфических IgA2, а также IgG и IgG4 происходило параллельно с увеличением количества местных сублингвальных FOXP3⁺ Tregs [15]. Это увеличение сопровождалось повышением ингибирующей активности сыворотки крови по отношению к аллерген-IgE иммунных комплексов и В-клеток (IgE-FAB), суррогатно подтвержденное обнаружением презентации IgE-меченного антигена Т-клеткам. Кроме того, долгосрочные клинические преимущества, наблюдаемые в течение 2 лет после 3-летнего курса SLIT пылью травы, были связаны с стойким повышением в сыворотке крови уровней как аллерген-специфического IgG4 [3,4] так и функциональной IgG-ассоциированной ингибирующей активности сыворотки крови по отношению к IgE-FAB по сравнению с плацебо [4].

ЭФФЕКТОРНЫЕ КЛЕТКИ В ОРГАНЕ-МИШЕНИ

Количество эозинофилов и содержание медиаторов воспаления повышены в носовых промывных водах и биоптатах слизистой оболочки

носовой полости после воздействия носового аллергена и во время воздействия сезонной пыльцы [Глава 3 ссылка 9]. Недавно были сделаны попытки стандартизации измерения цитокинов, медиаторов и антител в жидкости, собранной на фильтрах и губках, наложенных непосредственно на слизистую оболочку носовой полости после назального раздражения [19]. Например, уровни триптазы возрастали спустя 5 минут в соответствии с ранней активацией тучных клеток, в то время как увеличение содержания эозинофильного катионного белка (ECP), маркера эозинофилов, и Th2-цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-13) – в промежутки с 3-х до 8 часов в течение поздней фазы назальной аллергической реакции. Независимо от этого, изменения концентраций медиаторов, антител и цитокинов коррелируют с клинической реакцией на иммунотерапию, что еще предстоит проверить в будущих исследованиях.

ЭФФЕКТОРНЫЕ КЛЕТКИ НА ПЕРИФЕРИИ

Базофильная активация может быть изменена прижизненно при помощи краткосрочной (1 ч) аллергенной стимуляции свежезабранной крови. Методы включают в себя измерение высвобождения гистамина базофилами и определение экспрессии поверхностных активационных маркеров, в том числе молекул CD63 и CD203b. Ингибирование активации базофилов было доказано при применении SLIT с применением комбинированного экстракта травы и клеща [20]; но другое исследование SLIT пылью [21] не показало изменений в уровне функциональной активации базофилов и продемонстрировало отсутствие корреляции с клинической реакцией на лечение.

Т-КЛЕТКИ И ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

Исследования Т-клеточного фенотипа периферической крови, пролиферации и продукции цитокинов после SLIT показали различные результаты. Это произошло отчасти из-за применения различных аллергенов, доз и протоколов иммунотерапии и различных методов очистки Т-клеток, их обработки и хранения, которые трудно стандартизировать в многоцентровых исследованиях. Оценка Т-клеточного фенотипа и функции клеток в целом включает индукцию Tregs и или иммунного отклонения в пользу Th1 клеток. Таким образом, SLIT пылью березы в одном из исследований привела к индукции CD25⁺ FOXP3⁺ Т-клеток спустя 4 недели [22]. CD25⁺ Tregs подавляли антиген-стимулированную CD25⁺ Т-клеточную пролиферацию. Это подавление было обратимо в течение 4 недель, но не через 12 месяцев, путем добавления антител против IL-10 в питательную среду. В исследовании SLIT клещом домашней пыли подавление антиген-стимулированной пролиферации CD4⁺ Т-клеток было

обратимым через 6, но не через 12 месяцев, с помощью обработки растворимого рецептора TGF- β [18]. Эти данные подтверждают, что Tregs индуцируются рано, опосредуя иммунное отклонение в пользу Th1 реакций в течении 12 месяцев. Несколько других недавних исследований подтверждают эти наблюдения [23-27].

В двойном слепом исследовании [20] повседневной SLIT с комбинацией клеща домашней пыли и пыльцы тимофеевки луговой у сенсibilизированных взрослых ($n = 30$) клиническое улучшение и снижение чувствительности к аллергену сопровождались увеличением количества аллерген-стимулированных CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low}CD45RO⁺ Foxp3⁺ T-клеток с пониженным метилированием ДНК в участках CpG [20]. Это подразумевает, что толерантность может быть результатом эпигенетической модификации памяти Treg клеток в локусе Foxp3. В отличие от этого, в двойном слепом плацебо-контролируемом 4-х месячном исследовании пыльцевой SLIT ($n = 89$), в котором изучали фенотип T-клеток и антиген-специфических T-лимфоцитов [28], обнаружили, что клиническое улучшение сопровождалось лишь незначительными изменениями в пропорциях CD4⁺ T-клеток, экспрессирующих маркеры Th1 (CCR5⁺, CXCR3⁺), Th2 (CRTh2⁺, CCR4) или Treg (CD25⁺, CD127⁺, Foxp3⁺). Незначительное подавление экспрессии генов IL-4 и IL-10 и секреции IL-10 ($p < 0,001$) и уменьшение частоты потенциальных "проаллергических" CD27- Th2 клеток не коррелировало с клиническим эффектом. Тетрамерные анализы антиген-специфических T-клеток не смогли показать существенного влияния на нумерацию или поляризацию циркулирующих CD4⁺ T-клеток, характерных для Phl p1 или Phl p5. Дальнейшее проведение более длительных исследований, посвященных тетрамерическому отслеживанию T-клеток, являются ценными для определения биомаркеров раннего наступления эффективности SLIT.

Тетрамерические исследования антиген-специфических клеток ограничены рестрикцией II типа и необходимостью выявления соответствующих эпитопов T-клеток. По этой причине Wambre и его коллеги использовали экспрессию T-клеточных поверхностных/внутриклеточных маркеров с или без ассоциированного тетрамерного окрашивания для характеристики людей, имеющих аллергию на пыльцу и клещ, с целью выделения антиген-специфических T-клеток, принимающих участие в клеточной реакции, лежащей в основе аллергии [29]. Эти и другие исследования [30] выявили, что CD154 (CD40 лиганд) является потенциально полезным маркером T-клеток для будущих исследований в области иммунотерапии.

Человеческие эффекторныe и регуляторные дендритные клетки играют важную роль в диф-

ференциации T-клеток, влияют на их фенотип и функции. После детальной оценки «в пробирке» человеческих эффекторных и регуляторных дендритных клеток, полученных из моноцитов, культивируемых в деформирующих условиях, кандидаты маркерных дендритных клеток были выявлены благодаря оценке уровня PHL и белка до и после приема таблеток с аллергеном пыльцы, используемых при SLIT [31]. Содержание компонента комплемента 1 (C1Q) и Stabilin-1 (STAB1) были увеличены в PBMCs в клинической группе в отличие от таковых в резистентных случаях или у пациентов плацебо-группы. Оправдана дальнейшая оценка количества C1Q и экспрессии STAB1, являющихся кандидатами в биомаркеры, в больших испытаниях, посвященных сублингвальной иммунотерапии.

БИОМАРКЕРЫ КЛИНИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ИММУНОТЕРАПИЮ

Полезным биомаркером является тот, который либо прогнозирует либо представляет собой суррогат клинического ответа на иммунотерапию. Прогностический биомаркер может помочь в отборе пациентов, которые будут реагировать (или исключить потенциальных нереспондентов), в то время как суррогатный биомаркер может быть эффективным в мониторинге клинического ответа на лечение. В идеале, биомаркер должен быть практичным, легко измеримым, технически воспроизводимым, обобщенным, и иметь хорошую чувствительность и специфичность. Результаты кожных тестов и сывороточная концентрация аллерген-специфических IgE являются важнейшими прогностическими биомаркерами, которые предоставляют дополнительную информацию к данным истории болезни. Тем не менее, эти тесты дают как ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Результаты одного исследования показали, что отношение содержания специфического IgE к общему IgE может быть связано с ответом на иммунотерапию [32], в то время как более раннее исследование продемонстрировало, что отношение аллерген-специфических IgG4 к IgG1 может быть более информативным [33]. Эти гипотезы заслуживают дальнейшего изучения. Появление молекулярной диагностики может повысить прогностическую ценность путем выявления чувствительности IgE к соответствующим основным аллергенам [34], например, Phl p 5 и Phl p 1 при аллергии на растения, а не только кросс-реактивный IgE к паналлергенам, таким как Phl p 4 или Phl p 12 [35]. Когда есть несоответствие между данными истории болезни и результатами изменения содержания IgE, могут быть полезны местные провокации соответствующего органа-мишени (глаз, носа, бронхов) для подтверждения наличия местных IgE в носовой, слезной или бронхоальвеолярной промывной жидкости, хотя

до сих пор не протестированы провокационные пробы или измерение концентрации местного IgE на предмет их применения в качестве предикторов ответа на иммунотерапию.

Опираясь на знание механизмов SLIT, очень важно учитывать, что определение изменений в периферических Т-лимфоцитах или дендритных клетках [31] полезно для ответного мониторинга, хотя сложность обработки и выполнения этих анализов делает их маловероятными кандидатами для рутинного клинического использования. Тестирование активации базофилов имеет потенциальную ценность, хотя были получены противоречивые результаты при SLIT [20,21]. Тестирование базофилов требует проведения обработки свежей цельной крови и доступа к поточной цитометрии в течение нескольких часов. Измерение концентраций медиаторов и цитокинов в носовой жидкости на губках или поглощающих фильтрах обосновано связью с ответом на носовую провокацию, но не в контексте иммунотерапии [19], хотя исследования в этом направлении продолжаются.

Анализ сыворотки крови осуществимы в контексте клинических испытаний и в значительной степени ограничиваются измерением антител (специфических IgE, IgG, IgG4 и IgA) и анализом функциональных антител, например в тесте на обнаружение ингибирующей активности сыворотки по отношению к активации антиген-стимулированных базофилов [36] и связыванию комплексов IgE-аллерген с В-клетками [37]. Позднее было показано сохранение результатов функциональных тестов в течение по крайней мере от 2 до 3 лет после сублингвальной иммунотерапии [3] и незначительную, но более убедительную корреляцию с клинической реакцией, чем данных измерения сывороточной концентрации иммунореактивных антител IgG [38]. В настоящее время, помимо использования сывороточной концентрации аллерген-специфических IgE [39], не существует биомаркеров, которые можно надежно рекомендовать для повседневной практики с целью выбора отдельных пациентов для проведения иммунотерапии, так же как и для мониторинга ответа на лечение. Тем не менее, быстрый прогресс в молекулярной диагностике индивидуальной чувствительности аллерген-специфических IgE в сочетании с расширением информации о составе экстрактов аллергенов, доступных для терапии, обеспечивают потенциальную возможность связать эти новые знания с прогнозированием реакции на иммунотерапию [34].

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

- По состоянию на июнь 2013 года, было проведено 77 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых (RDBPC) ис-

пытаний SLIT, в 62 из которых исследовали экстракты трав или клеща домашней пыли (HDM). Большинство из этих исследований были неоднородными по дозе аллергена, продолжительности и отбору пациентов. Все утверждения касательно эффективности SLIT относятся к препаратам, которые продемонстрировали эффективность в соответствующих исследованиях.

- Семнадцать испытаний, одно из которых было отрицательным, были опубликованы после публикации предыдущего программного документа WAO.
- Литературные данные свидетельствуют о том, что, в целом, SLIT клинически эффективна для лечения аллергического риноконъюнктивита и астмы, хотя существуют различия в эффективности применения различных аллергенов.
- Доступные мета-анализы положительны для SLIT (ринита и конъюнктивита у взрослых, астмы и ринита у детей), хотя полученные выводы ограничены из-за неоднородности исследований в дозах, длительности и отборе пациентов.
- Клиническая эффективность и зависимость от дозы были продемонстрированы для риноконъюнктивита, вызванного пылью, в хорошо продуманных RDBPCs адекватной статистической мощности.
- Некоторые открытые контролируемые испытания показали, что клиническая эффективность SLIT аналогична таковой у инъекционной иммунотерапии.
- Испытания, посвященные определению дозы, и большие исследования с надлежащим определением результатов и размером выборки необходимы и для других соответствующих специфических аллергенов.

ДВОЙНЫЕ СЛЕПЫЕ, РАДОМИЗИРОВАННЫЕ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИСПЫТАНИЯ

Предыдущий программный документ Всемирной Организации по Аллергии (WAO) [9] включал 60 RDBPCs исследований, касающихся SLIT. С тех пор до июня 2013 года, были опубликованы 17 новых испытаний с дизайном RDBPC на английском языке [40-55] (табл. 1), 8 с применением экстрактов трав, 5 - HDM, 1 - *Alternaria* и 3 - амброзии. Шесть исследований проводились у детей [40,47-49,53,54], и 1 - у пожилых пациентов [50]. Количество вовлеченных пациентов колебалось от 30 до более чем 700, а длительность лечения варьировала от 4 месяцев до 3 лет. Пять исследований проводилось у более 400 пациентов [40,44,51,52]. Жалобы и пожелания пациентов были зарегистрированы во всех испытаниях, и 11 испытаний [40,42,44,46,50-55] показали формальный расчет размера выборки.

Таблиця 1. Рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые испытания SLIT, осуществленные с 2009 года

Author, year [reference]	Ages (y)	A/P	Dropouts (A/P)	Allergen	Duration	Dose and administration	Disease	Manufacturer	Main positive results	Negative results
Horak, 2009 [43]	18-50	45/44	3/4	Grass	4 mo	20 mcg Phlp 5/day Tablets	RC	STA	Significant reduction in RC score in Vienna challenge chamber at 4 mo in SLIT vs baseline and vs placebo (the reduction vs placebo was 29%) Increased IgE and IgG4	Nasal airflow Weight of secretions Basophil activation
Skoner, 2010 [46]	18-50	39 med 36 high 40 plac	4 5 3	Ragweed	6 mo	4.8 or 48 mcg Amb a 1/day Metered pump	RC	GRE	Combined symptoms+drugs and drug score versus placebo	Nasaichallenge, IgE Symptom score during peak season
Cortellini, 2010 [42]	16-44	15/12	0/1	Alternaria	10 mo	60 mcg Alt a 1 cumul. 6 mcg/mo Drops	RCA	ANA	Significant reduction in combined score (-38% versus placebo). Significant reduction in skin reactivity	Specific IgE and IgG4
Panizo, 2010 [45]	18-65	52/26	2/1	Grass	5 mo	25 mcg Phlp 5/day Tablets	RC	ALK	Increase in IgE, IgG4, and IgE blocking activity only in active	
Yonekura, 2010 [48]	7-15	20/11	1/2	Mite	1y	0.5 mcg Der f 1 once a week	RC	TOR	Significant decrease in symptoms and combined score in wk 0-3 and 37-40 only in SLIT	Medication score
Blaiss, 2011 [40]	5-17	349/358	33/30	Grass	6 mo	450 g Phlp 5/mo	RC	STA	Significant reduction in combined score (-26%) versus placebo. Quality of Life 38% improvement vs placebo	Asthma symptoms
Nelson, 2011 [44]	18-63	213/225	33/33	Grass	10 mo	450 mcg Phlp 5/mo Tablets	RCA	STA	Significant reduction in combined score (-20%) and medication score (-20%) versus placebo	Daily medication score
Bush, 2011 [41]	18-50	High 10 Low 10 Pla 11	2 3 5	Mite (Der f)	18 mo	70 or 1 mcg Der f 1 per dose. Drops	RA	GRE	Significant reduction in specific bronchial reactivity Increase in IgG4	Symptoms and medication scores
Stelmach, 2012 [47]	6-18	Cont 20 Prec 20 Pla 20	3 1 2	Grass	2y	Cumulative 7.3 and 3.6 mcg Phl p 5. Drops	RCA	ALK	Significant improvement in drugs +symptoms with both continuous and preseasonal regimen. Reduction in FeNO	Symptom score Medication score Pulmonary function
de Bot, 2012 [53]	6-18	126/125	15/17	Mite	2y	4.06 mcg Der p 1/week Drops	RC	ART		Symptom score QoL Medication score Welldays

Продолжение табл. 1

Author, year [reference]	Ages (y)	A/P	Dropouts (A/P)	Allergen	Duration	Dose and administration	Disease	Manu- facturer	Main positive results	Negative results
Ahmadiasfshar 2012 [49]	5-18	12/12	2/2	Grass	6 mo	Cumulative: about 6,000 IR Spray	RC	STA	Significant improvement in symptom and medication scores Reduction of skin whealdiameter	
Wahn, 2012 [54]	4-12	158/49	26/2	Grass	8 mo	Cumulative: 7.2-8.4 mg group 5 Drops	RC	ALL	Significant reduction versus placebo in combined symptom/medication and individualscores	
Cox, 2012 [51]	18-65	233/240	26/17	Grass	6 mo	Cumulative: approx 3.6 mg group 5 allergen. Tablets	RC	STA	Significant reduction of combined symptom + medication score (-28% versus placebo) and overall quality of life	Itchy nose symptom score versus placebo
Bozek, 2013 [50]	60-75	51/57	7/9	Mite	3y	NS	RC	STA	Totalnasal scores decreased by 44% from baseline in SLIT and by 6% in placebo. Medication score decreased 35% from baseline in SLIT group.	Symptoms after specific nasal provocation versus placebo
Wang, 2013 [55]	4-65	60/60	12/23	Mite	6 mo	NS	RC	ZHE	Significant decrease in each individualrhinitis symptom versus placebo starting from week 14.	No change versus placebo in medication intake
Nolte, 2013 [18]	18-50	High 187 Low 190 Pla 188	142 overall	Ragweed	1y	6 or 12 mcg Amb a 1 daily Tablets	RCA	MSD	Significant decrease in combined symptom + medication score for both active groups VS placebo (21% and 27%)	
Creticos, 2013 [52]	18-50	Low 197 Med 195 High 194 Pla 198	40 43 57 38	Ragweed	1y	Cumulative dose 4.38 mg Amb a 1 Tablets	RCA	MSD	Only the high dose decreased daily symptom, medication, and combined scores during peak pollen season and whole season versus placebo.	Low dose overall less effective than the 2 other doses on symptoms/medications in peak pollen and whole season

Abbreviations: A/P active/placebo, NS not stated, RC rhinoconjunctivitis, RCA rhinoconjunctivitis/asthma, STA Stallergenes, GRE Greer, ANA Anallergo, ALL Allergopharma, ALK ALK-Abello, MSD Merck Sharp and Dome, TOR Torii Pharmaceuticals, ZHE Zheng Wolwo Bio Pharma.

Все исследование [53] продемонстрировало значительный эффект SLIT независимо от используемого аллергена. Относительные изменения по сравнению с плацебо, как сообщается, колебались от 20% до более 35%.

Следует отметить, что полностью отрицательное исследование, опубликованное после выхода предыдущего программного документа WAO [53], было проведено с участием более 200 детей, набранных в учреждениях первичной медицинской помощи. В этом случае авторы предположили, что количество аллергена было слишком низким, чтобы обеспечить клиническую пользу.

Из указанных испытаний, одно проводилось с использованием исследовательской камеры Вена [43] и показало, что эффект от SLIT развивается довольно рано (в течении 4-х месяцев). Это относительно раннее начало эффекта было подтверждено в ходе другого испытания с естественным воздействием аллергена [55]. Одно из испытаний [45], в котором исследовали только иммунологические показатели, показало существенное влияние в активной группе, но не в группе плацебо, по отношению к исходному уровню.

В целом, было проведено 77 испытаний с дизайном RDBPC, посвященных исследованию SLIT (рис. 3): 39 с травами, 23 с клещом, 5 с Parietaria и 10 с другими аллергенами (амброзия, кипарис, кошка, олива, береза, кедр). Из 77 испытаний лишь 5 дали полностью отрицательные результаты. Тем не менее, несколько испытаний неизменно сообщали об эффективности в зависимости от дозы (см. обзор [56]), усиливая надежность результатов полученных в клинических испытаниях.

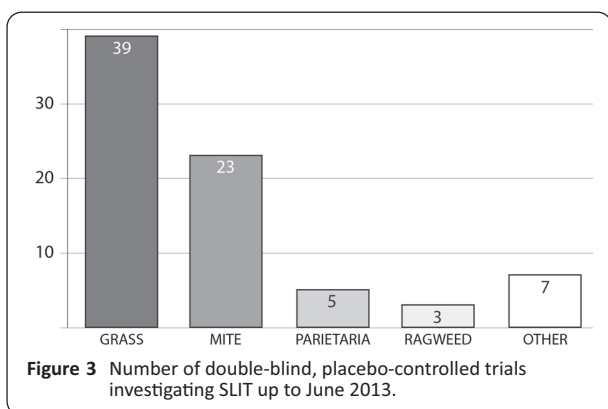


Figure 3 Number of double-blind, placebo-controlled trials investigating SLIT up to June 2013.

Рисунок 3. Количество двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний, посвященных исследованию SLIT, до июня 2013 года.

МЕТА-АНАЛИЗЫ

После предыдущего программного документа [9], были опубликованы 4 новых мета-анализа, посвященных SLIT для лечения респи-

раторной аллергии [2,57-59]. До сих пор наиболее полный мета-анализ SLIT при аллергическом рините был проведен Радуловичем и др. [58], который включил 22 испытания и в общей сложности 979 пациентов. Общие результаты подтверждали эффективность SLIT по сравнению с плацебо при лечении симптомов ринита и оценки лекарств. Для симптомов ринита стандартизованная средняя разница (SMD) составляла -0,42 (95% CI = 0,69 -0,15, P=0,002). Для препаратов SMD была -0,43 (95% CI = 0,63-0,23, P=0,00003). Тем не менее, осталась большая неоднородность (I² от 40% до 95%, в зависимости от результатов) из-за множества различных критериев, результатов, дозы и длительности испытаний. Кроме того, этот анализ не включает последние крупные испытания. Тем не менее, все большее число имеющихся исследований позволило более детализировать мета-анализы, например в соответствии с аллергеном или заболеванием. Один мета-анализ выполнялся только с клещом [59]. Другой, который включал только аллергены травы [57], ясно показал превосходство SLIT по сравнению с плацебо для облегчения симптомов ринита и переносимости лекарств. Наконец, еще один мета-анализ ограничивался симптомами конъюнктивита [2] и подтвердил существенную разницу в пользу SLIT с SMD на уровне 0,41 (95% CI = 0,28 - 0,53) и умеренной гетерогенностью (I²: 59%). Новый мета-анализ в значительной мере подтвердил предыдущие результаты, показав общую эффективность SLIT для достижения различных целей. Тем не менее, большая разнородность результатов (из-за неоднородности испытаний) продолжает ограничивать их достоверность [60,61].

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ SLIT И SCIT

Проблема сравнения эффективности подкожной иммунотерапии (SCIT) и SLIT остается открытой. Сравнение технически сложно, потому что для сравнения нужно двойные слепые испытания с двойной имитацией и тщательным отбором результатов и дозировок. Удивительно, что, учитывая технические трудности, были проведены 3 сравнительных исследования [24,27,62] после момента публикации программного документа WAO 2009 [9], как показано в таблице 2. Исследование, проведенное Eifan и соавт. [27] было рандомизированным открытым и контролируемым. Оно проводилось с участием 48 детей, моноенсибилизированных к аллергену клеща. Пациенты получали только SCIT, SLIT или фармакотерапию в течение 1 года. Оба исследуемых метода иммунотерапии не отличаются по клинической эффективности и были лучше фармакотерапии. Второе исследование [24] было двойным слепым с двойной

имитацией и проводилось в 4-х параллельных группах для оценки эффективности и целесообразности индукции SCIT после SLIT. Также оба метода были сопоставлены. Комбинированная терапия оказалась эффективнее, чем каждый из методов, взятый по отдельности, с небольшим

преимуществом SCIT над SLIT. Третье исследование [62] было также с двойной имитацией и плацебо-контролем, в котором обе процедуры привели к существенному клиническому улучшению по сравнению с плацебо. SCIT оказалась несколько эффективнее, чем SLIT.

Таблица 2. Прямое сравнение эффективности SLIT и SCIT

Table 2 Direct comparisons of SLIT and SCIT for efficacy

Author, year design	Ages (y)	Treat-ment	Dropouts	Allergen	Duration	Cumulative doses	Disease	Main results
Eifan, 2010 [27] Randomized, open, controlled	5-12	16 SCIT 16 SLIT 16 CON	2 1 2	Mite	1 y	SCIT 111 mg Der p 1/156 mg Der f 1 SLIT 295.5 mg Der p 1/f 1	RA	Significant reduction of totalrhinitis and asthma score, medication score, VAS, and skin reactivity P < 0.05 versus pharmacotherapy for both SCIT and SLIT. No difference between routes of administration.
Keles, 2011 [24] Double blind, double dummy, controlled	5-12	15 SCIT 15 SLIT 15 SLIT + SCIT 15 CON	2 2 1 3	Mite	18 mo	Der p 1: 53 mcg SLIT and 42 mcg SCIT	A	Decreased asthma attacks and use of steroids at 4, 12, 18 mo for SCIT and SCIT+SLIT, at 12 mo only for SLIT. No change in VAS for asthma with SCIT or SLIT alone.
Yukselen, 2012 [62] Double blind, double dummy, placebo controlled	7-14	10 SCIT 10 SLIT 10 PLA	1 1 0	Mite	1 y	173,733 TU (86,866.5 TU D pt and 86,866.5 TU Df).	RA	Significant reduction in symptom and medication score versus baseline with both treatments. SCIT better than SLIT versus placebo.

Abbreviations: CON control, PLA placebo, SCIT subcutaneous immunotherapy, SLIT sublingual immunotherapy, RA Rhinitis with asthma, A asthma, VAS visual analog scale.

HE- RDBPC ИСПЫТАНИЯ

Дополнительные открытые рандомизированные контролируемые клинические испытания были выполнены после публикации предыдущего программного документа WAO [9]. Эти исследования, несмотря на их методологические ограничения, показали некоторые интересные выводы касательно эффективности SLIT. В одном исследовании сравнивали сезонное и непрерывное лечение у детей, страдающих аллергией на растения [63]. В этом исследовании, непрерывный (на протяжении всего года) режим был начат в межсезонье. Основные результаты свидетельствуют, что во время первого сезона непрерывный режим более эффективен, но начиная со второго сезона, оба метода становились все более и более похожи по эффективности, а в третьем сезоне разницы в клинической эффективности не было обнаружено вовсе. Другое исследование было рандомизированным и слепым, проводилось в течение 3 лет с использованием экстракта *Alternaria* [64]. Наблюдалось постепенное уменьшение симптомов согласно визуальной аналоговой шкале, причем отчетливый результат стал заметен в активной группе

после первого года терапии. Было зарегистрировано только несколько умеренных побочных эффектов. Другое открытое рандомизированное исследование у взрослых (33 больных) показало, что предсезонный режим был эквивалентен по эффективности непрерывной иммунотерапии, если судить по результатам визуальной аналоговой шкалы [65]. Эти результаты были усилены при помощи данных предыдущего RDBPC исследования, посвященного сравнению прекосезонного и продолжительного режима иммунотерапии у детей [47]. Исследование, проведенное в Соединенных Штатах [66], сравнивало эффективность HDM SLIT у 134 моноенсибилизированных или полиенсибилизированных пациентов. После 1 года терапии симптомы и баллы лекарственных средств значительно снизились в обеих группах, но разница между результатами в группах не была обнаружена. То же самое наблюдалось в другом исследовании, посвященном сравнению качества жизни у пациентов, получающих SLIT, которые были моно- или полиенсибилизированными. Здесь также не наблюдалось достоверных отличий между результатами обеих групп [67]. Таким образом, авторы пришли к

выводу, что SLIT также может быть эффективной у больных с сенсibilизацией к нескольким аллергенам при условии, что клинически значимые аллергены правильно определены [68].

ГЛАВА 5: БЕЗОПАСНОСТЬ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

- Сублингвальная иммунотерапия (SLIT) лучше переносится, чем подкожная иммунотерапия (SCIT).
- SLIT должна быть назначена только врачами, имеющими соответствующую подготовку и опыт работы с аллергией.
- Пациентам должны предоставляться специальные инструкции в отношении рационального управления побочными реакциями, незапланированными перерывами в лечении и ситуациями, когда SLIT должна быть отменена.
- Большинство побочных эффектов SLIT являются местными реакциями (например, зуд слизистой ротовой полости), которые появляются во время начала лечения и исчезают в течение нескольких дней или недель без какого-либо медицинского вмешательства (например, коррекции дозы лекарства).
- Было зарегистрировано несколько случаев анафилаксии, связанные с SLIT, однако не наблюдалось ни одного летального случая.
- Факторы риска возникновения тяжелых побочных эффектов SLIT (SAES) до сих пор не установлены, хотя есть предположение, что пациенты, которые ранее имели системные реакции на SCIT, могут подвергаться повышенному риску.
- Существует необходимость для внедрения общепринятой системы отчетности побочных реакций аллергической иммунотерапии (AIT), что касается как клинической практики, так и научных исследований.
 - Была разработана единая система классификации для градации системных реакций при AIT.
 - Также разработана система классификации для градации местных реакций при SLIT.
 - Рекомендуется последовательное использование системы классификации системных реакций и местных реакций при SLIT.

КЛАССИФИКАЦИЯ И ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ SLIT

Одно из предполагаемых преимуществ SLIT над SCIT – это высокий уровень безопасности, что позволяет использовать этой терапию вне медицинских учреждений. В комплексном анализе 104 статей по SLIT было проанализированы результаты 66 исследований, которые

предоставили информацию о безопасности и толерантности у 4378 пациентов, которые получили около 1181000 доз SLIT [69]. Реакции со стороны слизистой оболочки полости рта, которые считаются местными осложнениями, были довольно распространенным явлением, так как от них страдало до 75% пациентов. Они были замечены наиболее часто в конструктивной фазе. В исследованиях, которые устанавливали тип реакции, 169 (0,056%) из 314 959 доз были классифицированы как генераторы системных реакций. 3-летнее исследование, посвященное оценке безопасности иммунотерапии и проведенное Американской академией аллергии, астмы и иммунологии / Американским колледжем аллергии астмы и иммунологии (AAAAI / ACAAI), показало, что заболеваемость системными реакциями SCIT составляла 0,1% от всех инъекций, большинство из которых были классифицированы как Класс 1 (кожные или местные респираторные симптомы) [70,71].

С момента публикации первого программного документа WAO по SLIT [9] было опубликовано по крайней мере 5 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых (RDBPC) испытаний, в каждом из которых участвовало более 100 пациентов [40,44,46,51,53]. В этих испытаниях общее количество возникших побочных эффектов не отличалось от таковых в предыдущих исследованиях. Не было зарегистрировано новых проблем, касающихся безопасности иммунотерапии. Местные побочные эффекты (оральные и желудочно-кишечные) по-прежнему составляют большинство (~ 80% до 90%) от общего числа зарегистрированных побочных реакций. Длительное плановое наблюдение в некоторых крупных испытаниях показало, что количество и интенсивность АЕс (осложнений) имеет тенденцию к снижению с каждым дополнительным курсом лечения [3,72].

Количество информации, предоставленной о АЕс, значительно варьировало во многих предыдущих исследованиях по SLIT; некоторые из них включили лишь общие сводные данные, такие как “отсутствие соответствующих побочных эффектов,” тогда как другие представили подробный анализ зарегистрированных АЕс [69]. Одно наблюдение по SLIT показало, что большинство доз вводятся за пределами клиник без прямого медицинского наблюдения, и точность отчетности АЕ зависит от пациента и / или опроса семьи с последующей интерпретацией событий. Неоднородность в классификации и отчетности побочных реакций SCIT и SLIT в клинических испытаниях делает сравнения и анализ безопасности довольно трудной задачей. Как признание необходимости разработки единой системы классификации побочных реакций при AIT, была

сформирована Международная целевая группа, состоящая из членов академических, клинических и научных сообществ по исследованию аллергии. Используя существующую систему оценки в качестве шаблона, Целевая группа объединила информацию из клинического опыта и данных опубликованных исследований безопасности, разработав 5-бальную систему классификации системных АЕс (Система классификации

системных реакций Подкожной Иммунотерапии Всемирной Организации по Аллергии, табл. 3) [73]. Хотя система оценок была разработана для SCIT, она также относится и к SLIT. Классифицирование основывается на задействованной системе органа(ов) и степени тяжести реакции и должно быть осуществлено врачом путем проведения клинической оценки события после его завершения.

Таблица 3

Система классификации системных реакций Подкожной Иммунотерапии Всемирной Организации по Аллергии

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Symptoms(sign)/sign(s) of one organ system present: ¹ Cutaneous Generalized pruritis, urticaria, flushing, or sensation of heat or warmth ² or Angioedema (not laryngeal, tongue, or uvular) or Upper respiratory Rhinitis (eg, sneezing, rhinorrhea, nasalpruritis, and/or nasal congestion) or Throat-clearing (itchy throat) or Cough perceived to come from the upper airway, not the lung, larynx, or trachea or Conjunctival Conjunctivalerythema, pruritus, or tearing Other Nausea, metallic taste, or headache Patients may also have a feeling of impending doom, especially in grades 2, 3, or 4. Note: children with anaphylaxis seldom convey a sense of impending doom and their behavior changes may be a sign of anaphylaxis, eg, becoming very quiet or irritable and cranky. Scoring includes a suffix that denotes if and when epinephrine is administered in relationship to symptom(s)/sign(s) of the SR: a, <5 minutes; b, >5 minutes to <10 minutes; c, >10 to <20 minutes; d, >20 minutes; z, epinephrine not administered. The finalgrade of the reaction willnot be determined untilthe event is over, regardless of the medication administered. The finalreport should include the first symptom(s)/sign(s) and the time of onset after the subcutaneous allergen immunotherapy injection ³ and a suffix reflecting if and when epinephrine was administered, eg, Grade 2a; rhinitis: 10 minutes. Final report: Grade, a-d or z _____ First symptom _____ Time of onset of first symptom _____ Comments⁴	Symptoms(sign)/sign(s) of more than one organ system present: Lower respiratory Asthma: cough, wheezing, shortness of breath (eg, <40% PEF or FEV1 drop, responding to an inhaled bronchodilator) or Gastrointestinal Abdominal cramps, vomiting, or diarrhea or Other Uterine cramps	Lower respiratory Asthma (eg, 40% PEF or FEV1 drop, NOT responding to an inhaled bronchodilator) Upper respiratory Laryngeal, uvula, or tongue edema with or without stridor	Lower or upper respiratory Respiratory failure with or without loss of consciousness Cardiovascular Hypotension with or without loss of consciousness	Death

¹ Each Grade is based on organ system involved and severity. Organ systems are defined as: cutaneous, conjunctival, upper respiratory, lower respiratory, gastrointestinal, cardiovascular, and other. A reaction from a single organ system such as cutaneous, conjunctival, or upper respiratory, but not asthma, gastrointestinal, or cardiovascular is classified as a Grade 1. Symptom(s)/sign(s) from more than one organ system or asthma, gastrointestinal, or cardiovascular are classified as Grades 2 or 3. Respiratory failure or hypotension, with or without loss of consciousness, defines Grade 4 and death Grade 5. The grade is determined by the physician's clinical judgment.
² This constellation of symptoms may rapidly progress to a more severe reaction.
³ Symptoms occurring within the first minutes after the injection may be a sign of severe anaphylaxis. Mild symptoms may progress rapidly to severe anaphylaxis and death.
⁴ If signs or symptoms are not included in the Table or the differentiation between an systemic response and vasovagal (vasodepressor) reaction, which may occur with any medical intervention, is difficult, please include comment, as appropriate. Adapted from [73]. Reprinted with permission from Elsevier Publishers.

Местные побочные эффекты являются наиболее частыми побочными реакциями, связанными с SLIT. Они могут быть очень серьезными и / или достаточно стойкими, обуславливая преждевременное прекращение лечения. В рассмотренном выше обзоре [69] побочные реакции SLIT вызывали прекращение лечения у 3% пациентов, получавших SLIT, по сравнению с 1,4% у пациентов из группы плацебо. Местные побочные реакции часто являются основной причиной прекращения лечения как в RDBPC, так и наблюдательных исследованиях [69,74,75]. Подобно ситуации с системными осложнениями, единая система классификации степени тяжести местных АЕс воспринималась как необходимость для осуществления единой отчетности и стратификации местных побочных реакций SLIT. Была сформирована целевая группа WAO с целью разработки системы клас-

сификации для сортировки местных реакций, зарегистрированных в исследованиях по SLIT [76]. Целевая группа рассмотрела клинические испытания и данные постмаркетинговых наблюдений и утвердила номенклатуру MedDRA [77] (табл. 4) для разработки клинически обоснованной 3-ступенчатой системы классификации местных реакций при SLIT (табл. 5). Эта система классификации основывается прежде всего на субъективной отчетности пациента с выделением понятия тяжелой реакции (Grade 3), являющейся единственной причиной, которая может послужить прекращению лечения. Следует отметить, что желудочно-кишечные симптомы, связанные со SLIT, могут быть классифицированы как местные реакции, если присутствуют только симптомы в ротовой полости, или в качестве системной реакции, если имеет место вовлечение других компартментов.

Таблица 4

Описание местных побочных эффектов, связанных со SLIT (MedDRA 14.1) [78]

	Local side effect	MedDRA preferred term	MedDRA CODE	MedDRA low level term (LLT)
Mouth/ear	Altered taste perception	Dysgeusia	10013911	Taste alteration
	Itching of lips	Oral pruritus	10052894	Itching mouth
	Swelling of lips	Lip swelling	10024570	Swelling lips
	Itching of the oral mucosa	Oral pruritus	10052894	Itching mouth
	Swelling of the oral mucosa	Oedema mucosal	10030111	Mucosal swelling
	Itching of the ears	Ear pruritus	10052138	Ear pruritus
	Swelling of the tongue	Swollen tongue	10042727	Tongue swelling non-specific
	Glossodynia	Glossodynia	10018388	Glossodynia
	Mouth ulcer	Mouth ulceration	10028034	Mouth ulcer
	Tongue ulcer	Tongue ulceration	10043991	Tongue ulceration
	Throat irritation	Throat irritation	10043521	Throat irritation
	Uvular edema	Pharyngeal oedema	10034829	Pharyngeal oedema
	Nausea	Nausea	10028813	Nausea
Upper gastro-intestinal	Stomach-ache	Abdominal pain upper	10000087	Stomach ache
	Vomiting	Vomiting	10047700	Vomiting
	Abdominal pain	Abdominal pain	10000081	Abdominal pain
Lower gastro-intestinal	Diarrhea	Diarrhoea	10012735	Diarrhea

Таблица 5

WAO Система классификации местных побочных эффектов SLIT

Symptom/sign (see Table 1)	Grade 1 - Mild	Grade 2 - Moderate	Grade 3 - Severe	Unknown severity
Pruritus/swelling of mouth, tongue or lip	Not troublesome	Troublesome	• Grade 2	The treatment is discontinued but there is no subjective and/or objective description of the severity from the patient/physician
Throat irritation	AND	OR	AND	
Nausea	No symptomatic treatment required	Requires symptomatic treatment	• SLIT discontinued because of localside effects	
Abdominal pain	AND	AND		
Vomiting	No discontinuation of SLIT because of localside effects	No discontinuation of SLIT because of localside effects		
Diarrhea				
Heartburn				
Uvular oedema				
Each local adverse event can be early (<30 minutes) or delayed				

From [76]. Reprinted with permission from Elsevier.

СЕРЬЕЗНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ SLIT

Комплексный анализ SLIT [69] не показал ни одного летального случая или связанных со SLIT системных реакций с гипотонией, хотя было зарегистрировано 14 вероятных SLIT-ассоциированных SAEs среди 3984 пациентов, получавших в общей сложности 1019826 доз. Это указывает на частоту побочных реакций на уровне 1,4 на 100000 доз SLIT. Наиболее распространенными связанными со SLIT SAEs были астматические реакции (n = 7), одна из которых

требовала госпитализации; среди других реакций отмечались боли в животе / рвота (n = 3), отек языка (n = 1) и крапивница длительностью 48 часов. После этого анализа, было несколько сообщений о случаях системных реакциях, которые по тяжести можно отнести к категории анафилаксии (табл. 6) [79-86]. В 2 клинических сообщениях 4 пациентов страдали системными реакциями после SCIT [79,85]. Двое из этих 4 людей пережили анафилаксию после приема первой таблетки [79].

Таблица 6

Характеристики SLIT-индуцированной анафилаксии согласно литературе

Author, year [reference]	Sex (age)	Allergen (producer)	Phase	Onset	Description	Epinephrine
De Groot, 2009 [79]	M (13)	Grass (Grazax, ALK-Abello)	First dose	15 min	Generalized urticaria, swelling of tongue	No
De Groot, 2009 [79]	F (27)	Grass (Grazax, ALK-Abello)	First dose	5 min	Abdominal cramps, asthma, generalized itching, hypotension	Yes (SC)
Blazowski, 2008 [80]	F (16)	HDM (Staloral, Stallergenes)	Maintenance overdose (60 drops)	10 min	Hypotension-collapse, flushing, urticaria	Yes (IM)
Eifan, 2007 [81]	F (11)	Mixture (dust mite + grass pollen mix (Stallergenes))	Maintenance	3 min	Abdominalpain, chest pain, fever, nausea	Not specified
Dunsky, 2006 [82]	F (31)	Aiternaria, cat, dog grass, ragweed, (Greer)	2nd day of uposing	5 min	Angioedema, dizziness, dyspnea, generalized itching	No
Antico, 2006 [83]	F (36)	Latex	End of rush buildup	10 min	Asthma, generalized urticaria	Not specified

SC: subcutaneous IM: intramuscular.

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ SLIT

Не было выявлено четких предикторов AEs при SLIT, хотя некоторые из факторов в отчетах по случаям анафилаксии признаются в качестве факторов риска при SCIT, а именно: разгар сезона [81], история предыдущих системных реакций [79], доза [80] и ускоренные графики иммунотерапии [83]. Кроме того, большинство пациентов с вызванными SLIT SAEs или анафилаксией болели астмой. Поэтому астма была определена как фактор риска возникновения AEs при SCIT [70,87].

Цифры были слишком малы, чтобы определить факторы риска развития SAEs при SLIT. В 6 сообщениях о случаях SLIT-ассоциированного анафилаксии [79-84] 5 из 6 пациентов были женщинами, подростками или молодыми взрослыми, 5 из 6 имели анамнез астмы, а 2 ранее страдали тяжелыми реакциями на SCIT. В исследовании, посвященном оценке безопасности SLIT у 43 пациентов, 3 из 5 пациентов, переживших системные реакции при SLIT, имели анамнез системной реакции во время предыдущего курса SCIT [86]. Поэтому системная реакция на SCIT был идентифицирована как возможный фактор риска у пациентов, получающих SLIT [79,85].

Обычно пациентам, получающим SLIT, не назначают инъекции эпинефрина в случае системной реакции. Тем не менее, в исследова-

нии с участием 43 пациентов, которые предварительно имели системные реакции на SCIT как возможного предиктора системной реакции на SLIT, включили возможность использования инъекционного эпинефрина по требованию комитета по этике, и 2 больных получили такую терапию по необходимости [86]. Федеральная комиссия по лекарственным веществам (FDA) уже установила аналогичное требование для назначения аутоинъекций адреналина для субъектов, участвующих в клинических испытаниях по SLIT в США. В 2 из этих исследований, включавших 345 детей и 439 взрослых, небольшое количество пациентов в группе плацебо (N = 2) и группе SLIT (N = 4) проводили аутоинъекции адреналина [40,44]. В 3 случаях такие инъекции проводились для купирования симптомов, не вызванных активным лечением. Один пациент в группе плацебо использовал его через 12 часов после 137-й дозы из-за хрипов, связанных с воздействием аллергенов травяного поля [40], и еще один пациент, получавший плацебо, использовал адреналин для купирования приступа тревоги. В SLIT-группе самостоятельное применение адреналина наблюдалось у 4 пациентов для устранения симптомов, расцененных как вирусный фарингит [40], покраснение и стеснение в груди [44], ангионевротический отек губы и кашель [40], а также отек языка/глотки [85]. Однако в других клинических испы-

таниях, проведенных в США и включавших более 1000 пациентов, не было зарегистрировано использования аутоинъекций адреналина для купирования осложнений при SLIT [46,51,52], причем аутоинъекции адреналина не назначались регулярно или не рекомендовались в странах, где SLIT зарегистрирована и коммерчески доступна. Относительно редкое и потенциально неправильное использование инъекций в этих исследованиях вызывает обеспокоенность по поводу пользы и вреда от рутинного назначения адреналина, которое может стать стандартной практикой, если в информацию о продукте по утвержденной FDA формулировке включают эту рекомендацию. Кроме того, необходимы клинические испытания в США, которые могли бы подтвердить, что введение первой дозы SLIT должно быть в медицинском центре. Введение первой дозы под медицинским наблюдением никогда не было обязательным в Европейском Союзе.

ДОЗА АЛЛЕРГЕНА, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И УРОВЕНЬ ОСЛОЖНЕНИЙ

В литературе не говорится об устойчивой корреляции между введенной дозой при SLIT и скоростью возникновения или тяжести АЕс [69]. Например, в одном исследовании по изучению аллергии на клещ домашней пыли у детей-астматиков, принимавших относительно низкие дозы SLIT (15 мкг совокупной среднемесячной дозы [CMD] из Der p 1), сообщили о скорости системной реакции на уровне 0,46% на 1 дозу [88]. В отличие от этого, в еще одном исследовании по аллергии на клещ домашней пыли у детей-астматиков, получавших CMD в 50 раз больше (783 мкг CMD смешанного клеща), сообщили об отсутствии серьезных АЕс и существенной разницы в заболеваемости АЕс в группах SLIT и плацебо [89]. Связь между дозой, частотой и тяжестью АЕс была продемонстрирована в некоторых исследованиях аллергенов по типу «доза-реакция» [90,91], но до сих пор «максимально переносимая доза» для SLIT не задокументирована.

Переносимость может изменяться в зависимости от экстракта и состава. Было проведено исследование по типу доза-реакция для сравнения безопасности 6 доз таблеток амброзии (3, 6, 12, 24, 50 или 100 ед Amb 1) среди 53 субъектов с аллергическим ринитом, вызванным амброзией. Набор до 50 U Amb 1 был прекращен, а применение 100 ед дозы Amb 1 не было начато после того, как у 3 пациентов развились системные реакции при дозах ≥ 24 U AMB 1 [91]. В отличие от этого, группы пациентов, находящихся на лечении, и плацебо-группы имели одинаковую частоту системных АЕс в RDBPC-исследованиях по типу «доза-реакция» с участием 115 пациен-

тов с аллергическим ринитом, вызванным амброзией, рандомизированных для получения сублингвально 4,8 или 48 мкг Amb 1 раствора экстракта амброзии [46]. Похожая безопасность была продемонстрирована при применении этого же раствора экстракта амброзии в последующем RDBPC-исследовании с участием 429 пациентов, получавших до 50 мкг Amb a 1 или плацебо [92]. Отличия в переносимости аналогичных доз амброзии могут быть следствием применения различных лекарственных форм (таблеток и экстракта в растворе). Тем не менее, результаты исследований пыльцы трав в виде подъязычных таблеток и раствора показали сравнимую эффективность и безопасность [54,93,94]. В одном из исследований по сравнению безопасности 7 доз таблеток травы с самой высокой дозой, эквивалентной 200 мкг Phl p 5, сообщили об отсутствии серьезных, системных или приведших к отказу от применения иммунотерапии АЕс [90]. Эти исследования подтверждают, что эффективный и безопасный режим дозирования должен быть создан для каждой лекарственной формы экстракта аллергена.

ПРОГРАММА ИНДУКЦИИ

В отличие от SCIT, ускоренные индукционные режимы SLIT не связаны с высоким риском системной реакции. Пиковые, ультра-пиковые и без-индукционные программы SLIT являются настолько толерантными, как и мульти-дозовые и мульти-недельные программы индукции.

В нескольких крупных многоцентровых исследованиях, включающих в совокупности более 1000 пациентов, изучали безопасность и эффективность таблеток растений и амброзии, вводимых без фазы повышения дозы. Были выявлено несколько системных аллергических реакций, в первую очередь 1 или 2 класса по WAO, но реакций класса 4 не было зарегистрировано [40,44,51,94,95]. Похожие результаты по безопасности были получены с использованием ультра-пик и пик-индукционных программ SLIT, позволяющих пациентам достигнуть целевой поддерживающей дозы в течение от нескольких минут до нескольких часов [46,96-98].

Хотя фаза индукции не оказывает влияние на уровень АЕ при SLIT, многие исследования показали, что большее количество АЕс произошло во время фазы индукции, чем во время поддерживающей фазы иммунотерапии. Большинство из них происходит в течение первых нескольких дней до нескольких недель лечения и нередко уже после начального этапа. Местные АЕс проходят без каких-либо медицинских вмешательств, таких как корректировка дозы или использование антигистаминных препаратов. В исследованиях, в которых использовали прерывистые графики (пред-и косезонные), частота и

интенсивность АЕс снижалась в последующие курсы лечения [3,72,99].

SLIT У МАЛЕНЬКИХ ДЕТЕЙ

Руководящие принципы иммунотерапии не указывают конкретный нижний возрастной предел для инициирования АИТ. SCIT часто не предусмотрена для маленьких детей, в первую очередь из-за опасений, что они могут испытывать трудности по взаимодействию с программой иммунотерапии в связи с симптомами системных реакций. Однако в исследованиях, в которых оценивали безопасность SCIT у детей возрастом менее 5 лет, сообщили о сравнимой частоте и тяжести нежелательных явлений с другими возрастными группами населения [100,101]. Ссылаясь на эти исследования, в третьем обновлении документа Аллергическая иммунотерапия: практические параметры [102] утверждается, что:

Иммунотерапия может быть начата у маленьких детей в возрасте до 5 лет, если есть надлежащие показания. Показания должны быть основаны на тяжести заболевания, соотношении риск / польза и способности врача соотносить клиническую картину с результатами тестирования на аллергию.

Профилактические преимущества АИТ могут быть более выраженными, если иммунотерапия рано иницируется в процессе развития аллергических заболеваний [103]. Благоприятный профиль безопасности SLIT и режим, который не требует уколов или частых поездок в медицинские клиники, может сделать это лечение по модификации заболеваний более доступным и привлекательным для маленьких детей и их опекунов, позволяя начать лечение в возрасте, когда аллергия может легче поддаваться влиянию.

Наблюдательные и пострегистрационные исследования, специально предназначенные для оценки безопасности SLIT у маленьких детей, показали, что большинство побочных реакций были слабыми или умеренными и исчезали без лечения [104-106]. Снижение дозы путем перехода от подъязычного проглатывания к способу выплевывания способно контролировать желудочно-кишечные реакции, как это показали в одном исследовании [106]. В еще одном дополнительном исследовании по SLIT клещом домашней пыли у 138 детей в возрасте 2-5 лет с астмой или ринитом наблюдались только слабые и умеренные местные АЕс [107].

Признавая важность соблюдения режима лечения для эффективности SLIT, в одном исследовании оценивали приверженность к SLIT у 150 детей возрастом <6 лет в течение 2 лет [74]. В целом, 45% детей прекратили лечение. Процент прекращений был значительно выше у детей возрастом <4 лет, чем у более старших

участников. Все прекращения в этой возрастной группе происходили в течение первых 3 месяцев лечения. Наиболее распространенной причиной прекращения терапии у детей возрастом <4 лет был "субъективный дискомфорт, вызванный сублингвальным приемом капель/таблеток, или детский отказ без видимых побочных эффектов". Родители объясняют отказ их детей неприятным вкусом капелл/таблеток. Не было зарегистрировано отличий в соблюдении режима приема таблеток и капель у старших детей, но таблетки были прекращены у 100% детей возрастом <4 лет. Была идентифицирована лишь одна астматическая реакция, которая привела к прекращению SLIT в группе детей <4-х лет. Авторы предположили, что местные побочные эффекты SLIT более проблематичны у маленьких детей и предложили начинать SLIT после достижения 4-х летнего возраста из-за плохого соблюдения режима терапии младшими детьми.

МУЛЬТИАЛЛЕРГЕННАЯ SLIT

Два из сообщения о случаях анафилаксии при SLIT касались применения мультиаллергенной SLIT, хотя в большинстве SLIT-исследований используются одиночные аллергены. Тем не менее, 2 исследования, специально разработанные для сравнения безопасности моно- и мультиаллергенной SLIT у взрослых и детей, не обнаружили существенных отличий в отношении частоты и тяжести связанных с лечением осложнений [108,109]. Другие исследования, направленные на сравнение эффективности моно- и мультиаллергенной SLIT, сообщили о сходном уровне безопасности [110,111]. В совокупности эти исследования показывают, что мультиаллергенная SLIT не связана с худшим профилем безопасности, нежели применение одного аллергена. Тем не менее, остаются вопросы относительно того, эффективна ли мультиаллергенная иммунотерапия [68,110].

БЕЗОПАСНОСТЬ SLIT ПРИ ОСОБЫХ СОСТОЯНИЯХ: АУТОИММУННЫЕ, ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

В основном АИТ была изучена у взрослых и детей, без какой-либо значительной сопутствующей хронической патологии, и контролируемые исследования не оценивали эффективность или риски, связанные с иммунотерапией у больных с иммунодефицитами или аутоиммунными заболеваниями. Тем не менее, как сообщают случаи [112-114] и исследования реестра [115], были получены обнадеживающие результаты с точки зрения безопасности АИТ в этих условиях. Руководящие практические принципы иммунотерапии утверждают, что «иммунотерапия может рассматриваться у пациентов с иммунодефицитом и аутоиммунными нарушениями» [102]. Большинство этих исследований касались SCIT,

но полученные выводы должны применяться и к SLIT, потому что иммунологический механизм у обоих вмешательств является подобным [8].

Как правило, АИТ не применяется во время беременности, но может быть продолжена без повышения дозы, если лечение было начато до момента зачатия. Не проводилось рандомизированных контролируемых проспективных исследований, изучающих безопасность АИТ во время беременности. Тем не менее, ретроспективные исследования женщин, которые получали SCIT во время беременности, показывают, что нет большого риска недоношенности плода, аномалий развития или другого неблагоприятного исхода беременности [116,117]. 6-летнее исследование, посвященное оценке безопасности SLIT во время беременности, обнаружило более низкий уровень аборт, перинатальной смертности, недоношенности, токсикоза и врожденных пороков развития у 155 женщин, получавших SLIT, чем в общей популяции [118]. У 24 женщин SLIT была впервые начата во время беременности.

Хотя эти исследования обнадеживают в плане безопасности SLIT во время беременности, но и риски и выгоды должны рассматриваться на индивидуальной основе. Аналогичный подход следует принимать во внимание при рассмотрении целесообразности SLIT у пациентов с иммунодефицитом или аутоиммунными нарушениями, безопасность SLIT для которых не была специально исследована, хотя есть косвенные свидетельства о поддержке подкожной иммунотерапии при этих состояниях.

БЕЗОПАСНОСТЬ SLIT: ОТБОР ПАЦИЕНТОВ И ИНСТРУКЦИИ

Из-за того, что лечение проводится в домашних условиях без прямого медицинского наблюдения, пациенты должны быть обеспечены специальными инструкциями о том, как управлять побочными реакциями или незапланированным прерыванием лечения, когда и что сообщать врачу, и знать ситуации, когда SLIT должна быть прекращена (например, инфекция ротоглотки, порезы ротовой полости, острый гастроэнтерит, обострение астмы). Особое внимание также следует уделить способности пациентов или членов их семей соблюдать эти инструкции и схемы лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ О БЕЗОПАСНОСТИ SLIT

В общем SLIT связана с меньшим количеством и более низкой тяжестью осложнений, чем SCIT. Ротоглоточные реакции являются наиболее распространенными АЕс при SLIT, но также присутствовали и другие реакции, такие как астма, крапивница и боли в животе. Было несколько сообщений о случаях анафилаксии, вызванной SLIT, в том числе 2 случая анафилаксии после введения первой дозы. Факторы

риска для АЕс при SLIT не были четко установлены. Некоторые исследования показывают большую частоту нежелательных явлений во время фазы индукции, чем в поддерживающую фазу, но, кажется, нет прямой связи между графиком индукции и развитием АЕс при SLIT, и, как сообщалось в нескольких исследованиях, ультра-пиковые и не-индукционные графики иммунотерапии хорошо переносятся пациентами.

Поскольку лечение проводится в неконтролируемой медицинской обстановке, особенно важно для дальнейших исследований определить и охарактеризовать факторы риска при SLIT для их отображения в инструкциях для пациентов с целью минимизации и своевременного лечения АЕс, а также применения методов или мероприятий по мониторингу и оптимизации соблюдения лечения больными.

НЕУДОВЛЕТВОРЕННЫЕ ПОТРЕБНОСТИ

Некоторые вопросы, касающиеся безопасности SLIT, остаются нерешенными:

- Безопасна ли SLIT для пациентов с бронхиальной астмой?
 - Существуют ли конкретные меры, которые необходимо предпринять для больных астмой, прежде чем принимать SLIT, такие как измерение максимального потока?
- Безопасна ли SLIT у пациентов, у которых были системные реакции на SCIT?
- Перебои в лечении:
 - Как долго после перерыва между дозами безопасно снова возобновлять обычную дозу?
- на этапе повышения дозы?
- на этапе стабилизации?
 - Будут ли рекомендации для перерывов в поддерживающей терапии отличаться для режимов с фазой увеличения дозы и режимов без нее?
- Безопасно ли вводить все лекарственные формы SLIT без индукции? Или некоторые из них требуют фазу увеличения дозы?
- Являются ли инфекции ротоглотки или повреждения (например, афты, гингивит, эозинофильный эзофагит) факторами риска системных реакций SLIT?
- При каких клинических ситуациях доза SLIT должна быть отменена (например, недавние инфекции дыхательных путей, недавнее обострение астмы, гастроэнтерит)?
- Безопасна ли SLIT для беременных или кормящих женщин?
- Безопасна ли SLIT у пациентов с иммунодефицитом и аутоиммунными состояниями?

- Существуют ли какие-либо факторы риска, которые определяют, у каких пациентов могут возникнуть системные реакции при SLIT?

ГЛАВА 6: ВЛИЯНИЕ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИИ

- Аллерген-специфическая иммунотерапия может изменить естественное течение респираторной аллергии, предотвращая возникновение новых эпизодов сенсибилизации кожи и/или снижая риск развития астмы.
- Несколько рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых (RDBPC) исследований по риноконъюнктивиту, вызваного пылью, подтверждают стойкость клинических эффектов SLIT на протяжении по крайней мере 1-2 лет после прекращения лечения.
- Есть 2 рандомизированных открытых контролируемых исследования, которые предполагают, что SLIT снижает риск развития астмы у детей с ринитом. 5-летнее перспективное RDBPC-испытание [119] (n = 812 при рандомизации) с участием детей в возрасте 5-12 лет с сезонным риноконъюнктивитом, вызванным пылью, завершится в 2015 году и должно предоставить более детальную информацию.
- Два открытых рандомизированных исследования показали, что SLIT снижает риск возникновения новых эпизодов сенсибилизации к аллергенам. Необходимо проведение дальнейших RDBPC-испытаний в этом направлении.

Сублингвальная иммунотерапия (SLIT), как было показано, эффективна в снижении симптомов и потребности в лекарствах и в улучшении качества жизни у взрослых и детей с сезонным аллергическим ринитом. Особенностью иммунотерапии, в отличие от обычных лекарств против аллергии, является возможность изменять течение аллергических заболеваний. Долгосрочный эффект продолжается после прекращения лечения, и данные исследований подтверждают снижение риска наступления новых эпизодов сенсибилизации и вероятности прогрессирования до астмы у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, которые лечились в течение 3 лет при помощи подкожной иммунотерапии (SCIT) (обзор в программном документе 2009 WOA SLIT [9]).

В предыдущем документе WOA по SLIT [9] предварительные данные малых и/или не рандомизированных контролируемых испытаний подтвердили долгосрочные преимущества SLIT. В настоящее время есть убедительные результаты RDBPC-исследований по пылевой SLIT [4,96,120], которые показывают сохранение клинического эффекта, по крайней мере через 1 или

2 года после прекращения лечения (табл. 7), иллюстрируя, что SLIT, также как и SCIT, способна изменить течение болезни и обеспечить долгосрочную пользу. Проводилось также одно открытое, контролируемое фармакотерапией, исследование среди взрослых, имеющих аллергию на клещ, проводимое в общей сложности от 10 до 12 лет [121]. Были предоставлены предварительные данные, что SLIT клещом домашней пыли может обеспечить долгосрочную защиту после прекращения лечения, хотя обязательны дальнейшие исследования для подтверждения этих данных.

Исходя из исследования по профилактическому лечению аллергии (ПЛА) [122], которое предположило, что SCIT может предотвратить развитие астмы в течение 10 лет, было начато испытание под названием Профилактика астмы, вызванной воздействием растений (the Grass Asthma Prevention (GAP)) [119], которое должно быть завершено в 2015 году. В этом исследовании участвуют 810 детей в возрасте 5-12 лет с риноконъюнктивитом, вызванным пылью трав. Они получают сублингвально таблетки, содержащие только аллергический экстракт пыльцы одного растения. Иммунотерапия проводится каждый день в течение 3 лет, после чего следует 2 года непрерывного слепого наблюдения. Первичной конечной точкой является время наступления астмы.

Таким образом, со времени публикации предыдущего программного документа, в настоящее время существуют убедительные доказательства долгосрочной эффективности после прекращения лечения и иммуномодулирующего эффекта SLIT пылью трав при лечении риноконъюнктивита. Дальнейшие исследования для оценки воздействия SLIT при риноконъюнктивите по отношению к новым эпизодам сенсибилизации и астмы, находятся на стадии разработки. Аналогичные исследования для изучения ответа на иммунотерапию со стороны многолетней аллергии являются важной нереализованной необходимостью.

ГЛАВА 7: ЭФФЕКТИВНОСТЬ SLIT У ДЕТЕЙ

- Пыльцевая подъязычная иммунотерапия (SLIT) является эффективным методом лечения сезонного аллергического ринита у детей возрастом ≥ 5 лет.
- Пыльцевая SLIT, вероятно, эффективна для лечения сезонного аллергического ринита у детей возрастом ≥ 4 , но <5 лет.
- SLIT травой или клещом домашней пыли (HDM) может быть использована для лечения аллергического ринита у детей с бронхиальной астмой.
- SLIT не должна быть предложена в качестве монотерапии для лечения астмы.

Таблиця 7

Долгосрочная эффективность сублингвальной иммунотерапии после прекращения лечения

First author publication year [ref]	Diagnosis	Age (years)	Study design	n Baseline	Allergens	Allergen daily dose	Treatment duration (years)	Years after cessation	Years blinded	n End of follow-up	Main results
OTT 2009 [5]	ARC	8-65	RDBPC	213*	5 grass pollens: D. glomerata, P. pratensis, L. perenne, A. odoratum, and P. pratense	300 IR/mL (21 mcg of Phlp 5)	3	1	3	91**	In the third season, the median of the combined symptom and medication scores had decreased by -44.7% in the SLIT group and -14.7% in the placebo group compared with baseline values. Symptom scores were reduced by 39.7% in the SLIT group and 1.51% in the placebo group (P < 0.05). Reductions in combined scores (P = 0.0508) and symptom scores (P = 0.0144) were observed in the participants treated with SLIT during follow up.
Marogna 2010 [6]2	AR with or without asthma	18-65	Open, pharmacotherapy controlled trial	78	House dust mite	10,000 RAST units/mL; 3 times per week	3 to 5	10 to 12	None	59	The clinical effects persisted for 7 years for those on SLIT for 3 years and for 8 years for on those on SLIT for 4 or 5 years. New sensitizations occurred in all the control subjects and in up to 25% of those on SLIT.
Durham 2012 [4]	ARC with or without asthma	18-65	RDBPC	634*	Single grass tablet: Phileum pratense	75,000 SQ-T/2,800 BAU (15 mcg of Phl p 5)	3	2	5	241	The mean rhinoconjunctivitis daily symptom score was reduced by 25% to 36% (P < 0.004) in the SLIT group compared with the placebo group over the 5 grass pollen seasons. The rhinoconjunctivitis DMS was reduced by 20% to 45% (P < 0.022 for seasons 1-4; P = 0.114 for season 5), and the rhinoconjunctivitis combined score was reduced by 27% to 41% (P < 0.003) in favor of active treatment. The percentage of days with severe symptoms during the peak grass pollen exposure was in all seasons lower in the active group than in the placebo group, with relative differences of 49% to 63% (P < 0.0001). Efficacy was supported by long-lasting significant effects on the allergen-specific antibody response.
Didier 2013 [3]	ARC	18-51	RDBPC	633*	5 grasses tablet: D. glomerata, P. pratensis, L. perenne, A. odoratum, and P. pratense	300 IR (25 mcg -group 5 major allergens)!	3	1	3	435	For the year 4 pollen period, significant reductions in the AADSS LS means were observed for both the 300IR (4M) and 300IR (2M) groups, -22.9% and -28.5% respectively (compared to placebo). There was no significant difference between the 2 active treatment groups, and no impact of asthma or sensitization status on the efficacy results.

ARC: Allergic rhinoconjunctivitis; AR: Allergic rhinitis; RDBPC: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial; SP: Supralingual; LS: Least-Squares; AADSS: Average Adjusted Symptom Score; DMS: Daily medication score; IR: Index of Reactivity; SQ-T: Standardized Quality Tablets; BAU: Bioequivalent allergy unit;

*Randomized (n); **Per protocol population; tPlacebo or a 300IR tablet daily beginning either 4 months (4M) or 2 months (2M) prior to each pollen season and continuing for its duration for 3 consecutive years.

- Пре- и косезонная SLIT пыльцой у детей может быть столь же эффективна, как и продолжительное лечение.
- SLIT клещом домашней пыли эффективна у детей с астмой и аллергическим ринитом.
- Более крупные рандомизированные исследования необходимы, особенно для SLIT HDM у детей.
- Не было опубликовано новых данных о профилактическом эффекте SLIT у детей.

В общей сложности 51 рукопись содержала оригинальные исследования, которые были опубликованы после первого программного документа WOA по SLIT [123], начиная с 2009 (PubMed исследования по терминам ПОДЪЯЗЫЧНЫЙ и ИММУНОТЕРАПИЯ и фильтров: Дата публикации 2009 -; Люди, Клинические исследования; Рандомизированное Контролируемое Испытание; Дети: от рождения до 18 лет). Двадцать шесть статей были исключены: 2 уже были включены в оригинальный документ WOA по SLIT [124,125], 1 испытание касалось подкожной иммунотерапии (SCIT), 1 проведено по неаллергическим показаниям, и 22 осуществлялись исключительно среди взрослых пациентов. Остальные 25 оригинальных статей формируют основу для данного обновления.

Все документы были оценены системой GRADE относительно качества научных данных от 4 (высокая степень качества) до 1 (низкая) [126]. Таблицу с полной оценкой GRADE можно найти в недавней публикации [127].

Три из 25 работ оценивают только степень безопасности SLIT. Из 21 работы по оценке эффективности, первичным аллергическим заболеванием был аллергический ринит / риноконъюнктивит в 14 работах, аллергическая астма в 3, одновременно астма и ринит в 3 и пищевая аллергия в 2 (таблица 8).

ДЕТСКАЯ SLIT И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Эффективность таблеток, содержащих пыльцу, для лечения сезонного аллергического ринита у детей уже была установлена в первом документе WOA по SLIT, и основывалась главным образом на результатах 3 больших испытаний, проведенных в Европе [124,125,128]. Два этих исследований [125,128] были опубликованы в сроки: одно из них включало анализ подгрупп [129], а другое показывало механистические данные [25]. Halken др. [129] показали, что таблетка с 5-травмами была столь же эффективна у школьников (5-11 лет), как и у подростков (12-17 лет), а также наблюдалась повышенная эффективность в пик сезона цветения. Таблетки были также эффективны, если глазные симптомы оценивались отдельно.

Недавно был опубликован обзор исследований по SLIT, проведенных в Соединенных Штатах Америки (США) [130]. Он обратил внимание на одно новое высококачественное исследование, проведенное среди американских детей

с аллергическим пыльцевым риноконъюнктивитом [40], а также другое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое (RDBPC) испытание с высоко концентрированным сублингвальным раствором пыльцы [54].

Есть несколько других исследований по SLIT с пыльцой, которые не добавляют много информации к уже принятому профилю, упомянутому выше, и большинство из них имеют более низкое качество. Тем не менее, некоторые из них изучили новые аспекты SLIT. В SLIT исследовании с применением HDM среди пациентов участковых врачей сообщили об отсутствии эффекта после 2 лет лечения [53]. Тем не менее, клиническое испытание имело несколько недостатков (см. главу 4) и имело рейтинг GRADE 2. Казалось бы, положительное исследование SLIT с HDM было проведено в Японии, но научное качество данного исследования было на уровне GRADE 1 [66].

ДЕТСКАЯ SLIT И АСТМА

Было проведено 2 рандомизированных исследования, непосредственно изучающих SLIT для лечения аллергической астмы. Eifan др. показали, что 1 год лечения при помощи SLIT с HDM более эффективно, чем фармакотерапия для контроля над симптомами астмы, и имело лучший рейтинг по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [27]. Также была устранена бронхиально-и назоспецифическая гиперреактивность. Не было показано отличий между группой SLIT и третьей группой, получавшей SCIT. Однако, поскольку исследование было недостаточным, обоснованное заявление о сравнении SLIT и SCIT не может быть сделано. SLIT при помощи экстракта пыльцы травы сильно улучшила симптомы астмы и оптимизировала использование лекарств по сравнению со слепым плацебо, но качество исследования было низким из-за 40% отсева в группе плацебо [131]. SLIT-испытания среди больных астмой обычно позволяют постоянное и/или по мере необходимости использование лекарств; Таким образом, SLIT не может быть предложено в качестве монотерапии для лечения астмы.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: АСТМА И РИНИТ

Четыре исследования были посвящены изучению эффективности SLIT для лечения аллергических респираторных заболеваний у детей как с аллергическим ринитом, так и с астмой [47,62,132,133]. В трех использовали HDM, а в одном - экстракты растений. Отличия результатов SCIT и SLIT в испытании с HDM, проведенного Yukselen и соавт. [62], обсуждаются более подробно в следующем разделе. Отличия результатов SLIT и плацебо не были существенными по большинству параметров, хотя каждая исследуемая группа насчитывала только 10 детей. Подробную информацию о других исследованиях можно найти в таблице.

Таблиця 8

Клиническая эффективность SLIT у детей: обновления с 2009 года по сентябрь 2012

AUTHOR, year [reference]	Age (y)	A/P	Drop-out (A/P)	Allergen, drop or tablet	Duration	Dose (mcg/ dose and dosing frequency)	Versus SCIT	Disease	Manu facturer	Main positive results	Negative results	
<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled</i>												
Wahn 2012 [11]	4-12	158/49	26/2	6-grass drops	8 mo	40 mcg group 5 daily	NS	RC(A)	All Pharm	SLIT vs placebo: Change in pre-post treatment higher for symptom-medication, symptom, & medication scores in SLIT group. Higher rate of positive response with SLIT (>40% decrease of the AUC of the symptom-medication score).	SLIT vs placebo: Mean number of well days	
Stelmach, 2012 [17]	6-18	Cont 20 20 Plac 20	1 3 2	Grass, drops	2 y	10 mcg group 5 daily Cont: for 2 y Pre-co: 2x6 mo	NS	RCA	Stal	Both active groups vs placebo: Significant improvement, med+symp score, symptom score, FeNO. Pre-coseasonal group vs placebo: significant reduction of med score	Medication score in continuous group. Pulmonary function tests, Metacholine challenge	
De Bot, 2012 [12]	6-18	126/125	15/17	Mite, drops	2 y	2.03 mcg Der p 1 twice per week. Total cumulative dose (2 y): 435 mcg	NS	RC	ART	No positive results	Totalnasalsymptom score, QoL, med score, welldays	
Yukselen 2012 [19]	Mean 10 (±3)	SLIT 11 SCIT 10 Plac 11	1 0 1	Mite, drops	1 y (+1 y observation)	Dpt+Df: SLIT: 1000 TU/mL: 28 drops 3x/ week. SCIT: 3368 TU/ 4 wk	4.2	R&A	AllerPhar	SCIT vs SLIT: SCIT reduced asthma symptoms significantly more than SLIT. SCIT vs placebo: Rhinitis symptoms, asthma symptoms, total symptoms, rhinitis meds, and asthma meds improved. VAS score was significantly reduced for both rhinitis and asthma. SLIT and SCIT vs. baseline year: both improved almost all clinicalparameters	SLIT vs placebo: NS for allclinical parameters. NS for rhinitis and asthma VAS. SCIT vs SCIT: NS for rhinitis symptoms and asthma meds.	
Blaiss 2011 [10]	5-17	175/169	33/29	Grass, tablets	6 mo	15 mcg Phip5 daily	NS	RC(A)	ALK	SLIT: improvements in daily symptoms (25%), daily meds (81%), total score (26%), and QoL (18%) (allp < 0.04 vs. placebo).	Asthma symptoms	
Kim 2011 [20]	1-11	11.7	0/0	Peanut, drops	12m	2000 mcg daily (8 pumps)	No data on SCIT dosing	Peanut allergy	Greer	Food challenge: Significantly greater safe ingestion of peanut than placebo group; improvements in skin prick test and basophil responsiveness.	No statistically significant changes were found in IL-13 levels, the percentage of regulatory T cells, or IL-10 and IFN- gamma production.	

Продолжение табл. 8

AUTHOR, year [reference]	Age (y)	A/P	Drop-out (A/P)	Allergen, drop or tablet	Duration	Dose (mcg/dose and dosing frequency)	Versus SCIT	Disease	Manu facturer	Main positive results	Negative results
Yonekura, 2010 [26]	7-15	20/11	1/2	Mite, drops	1y	0.5 mcg Der f 1 once a week	20	RC	TOR	Active-placebo: week 30: reduced symptom score. Change from initial (wks 0-3) to end (wks 37-40) in the active group: Decrease in symptoms and symptom- med score.	Active-placebo: combined sympt-med score
Mösges, 2010 [27]	6-14	27/27	0/0	Tree pollen drops	Updosing	30-90-150-300 IR each 30 min	NS	Asthma	Stal	Not an efficacy trial	No difference in PFR change between the active and placebo groups during updosing and no serious AEs.
Haliken 2010 [7] (additional data to Wahn 2009 [3])	5-17	TOTAL 278: 131/135		Grass tablet	6 mo	25 mcg Phi p 5 daily (300IR)		RC	Stal	Active-placebo: Total symptom score reduced over whole season and at peak pollen season. Nasal and ocular symptoms reduced. Rescue medication used less during whole and peak pollen season.	None
Nieminen 2010 [8] (subgroup of study Valovirta 2006 [6])	5-15	10 low/10 high 10 Plac		Birch-alder-hazelmix, drops	2y	SQ-U/ wk (3.6 mcg group 1), SQ-U/ wk (30 mcg grp 1)	0.5 and 4.5	RC(A)	ALK	Mechanistic study. Patients with elevated symptom and medication score: increase in allergen-induced PBMC mRNA IL-17 expression; a positive and dose-dependent correlation SMS and IL-17 production. High-dose group vs placebo at 2 y: increase in FOXP3 mRNA expression. FOXP3 mRNA changes correlate with IL-10 and TGF-beta mRNA.	
Stelmach 2009 [15]	6-17	20/15	5/10	Grass, drops	pre-co for 2 y	10 mcg group 5 grass drops daily	NS	A	Stal	SLIT vs Plac: asthma symptoms, nasalsymptoms, nasal+asthma symptoms, medication score, nasal +asthma+med score.	SLIT vs Plac: ocular symptoms, total Asthma+nose+eye symptoms
Randomized controlled											
Keet 2012 [21]	6-17	SLIT 10 SLIT start then: OIT-A 10OIT-B 10	0 0 0	Milk protein drops	14 mo	SLIT 7 mg, OIT-A 2000 mg, OIT-B 1000 mg milk protein daily	NS	CM		Food challenge passed by more OIT pts vs SLIT alone (SLIT 1, SLIT/OITB 6, SLIT/OITA 8)	3 of 6 desensitized OITB pts, 3 of 8 OITA pts regained hyperreactivity after 6 wk milk avoidance

Продолжение табл. 8

AUTHOR, year [reference]	Age (y)	A/P	Drop-out (A/P)	Allergen, drop or tablet	Duration	Dose (mcg/dose and dosing frequency)	Versus SCIT	Disease	Manufacturer	Main positive results	Negative results
Pajno 2011 [23]	8-16	Cont/ coseasonal: 40/40	3/5	Grass drops	Cont: 3 y Coseasonal: 3x4 mo	8 mcg group 5, 5 times/ week	NS	RA	Stal	Continuous vs coseasonal: 1st year: symptoms+med, symptoms, chest symptoms, and med scores improved more with continuous SLIT.	3rd year: no difference in clinical outcomes between continuous vs coseasonal SLIT
Keles 2011 [24]	5-12	SCIT 15 SLIT 15 build-up SCIT then SLIT 15	4 2 1	HDM SCIT: alum adsorbed, SLIT drops	18 mo	SCIT: 13 mcg Der p+f 1/mo SLIT: 0.75 mcg Der p+f 1 3 times/week	0.75	A (and R)	ALK	Active vs pharmacotherapy: SCIT—>SLIT: all clinical parameters improved at 12 mo, half at 4 mo. SCIT: all but rhinitis score improved at 12 mo. SLIT: only asthma med improved at 12 mo.	SLIT vs pharmacotherapy: only asthma med improved. Pharmacotherapy: no clinical parameters improved
Marogna 2011 [121]	5-17	SLIT 34/ Cetirizine 34 50% of each group: passive cigarette smoke*	3/4	HDM (not specified drop-tab)	36 mo	1000 AU 1/w	?	R2+A	Lofarma	SLIT non-smoking: clinical scores, nasalCS, B2 use, and pulmonary function tests all improved SLIT smoking: all showed a trend to improvement, but only MEF25 was statistically significant. Cetirizine + Smoking: all parameters worsened	Cetirizine + nonsmoking: clinical and pulmonary function tests
Pozzan 2010 [28], low quality, only once per year evaluation by patient	10-65	SLIT 34, Control 18	1/0	Alternaria drops	36 mo	1 dosis SLITone daily	?	R (A)	ALK	Active vs control: Symptom score reduced, med score reduced Active pre-post: med score reduced	Active vs control: No med score reduction
Eifan 2010 [14]	5-10 y	SLIT16, SCIT16, Pharma 16	1/2	HDM SCIT: alum adsorbed, SLIT drops	12 mo	Dosing not clear (SLIT: 3.8 mcg Der p+f 1 3 times/wk SCIT: 22.2 mcg Der p+f 1/m)	2,2?	A (R)	ALK	SLIT and SCIT vs pharmacotherapy: total rhinitis symptoms, asthma symptoms, medication, and VAS score.	SLIT vs SCIT: no difference in total rhinitis symptoms, asthma symptoms, medication, or VAS score.

Продолжение табл. 8

AUTHOR, year [reference]	Age (y)	A/P	Drop-out (A/P)	Allergen, drop or tablet	Duration	Dose (mcg/dose and dosing frequency)	Versus SCIT	Disease	Manu facturer	Main positive results	Negative results
Open controlled, no randomization											
Aquistapace 2009 [29]	6-18	cases 90/ control 81	NA	Several, drops	2y	varied	NS	RC(A)	ALK (SLITone)	SLIT vs controls: reduced symptoms, med score, new sensitizations.	SLIT vs control: asthma symptoms
Observational, prospective											
Lee 2011 [13]	mean 14.7 (4-53)	Mono- sensitized 70 Multi 64	NS	HDM, drops	12 mo	5 drops 1000 STU/mL Dpt- Df 3/week	NS	R	ALK	none	Mono- and multisensitized symptom and medication scores: all improved. No difference between any variable.
Roger 2011 [22]	4-15 (total subjects 4-64)	122 (total n = 218)	none	HDM, drops	Updosing	Every 30 min: 30-60-120- 240IR	30	R and/ or A	Stal	8 systemic reactions (3 moderate), all continued SLIT. Higher frequency of AEs in asthmatic patients.	No difference in frequency or severity of AEs in patients under 15 y.
Observational, retrospective											
Trebuchon, 2012 [18]	735 pts 5-18 (1289 pts total)	No active or control groups	No active or control groups	HDM, drops	2+y	Variable, most 300IR daily	No comparison possible	Resp. allergy	Stal, some ALK	Descriptive study of how SLIT is given, dosing schedules, duration, etc. Treatment '(very) effective', according to physician: 82%. Reduction in asthma medication: 26% stopped taking ICS.	

*parental smoking (at least 20 cigarettes per day).

Abbreviations: AE, adverse event, A/P, active/placebo; NS, not significant; HDM, house dust mite; Cont, continuous; plac, placebo; pre-co, pre-co-seasonal; QoL, quality of life; TU, therapeutic units; AU, area under the curve; med(s), medication(s); OIT, oral immunotherapy; AE, adverse event; VAS, visual analog scale; pts, patients; PFR, peak flow rate; SAE, serious adverse event; RC, rhinoconjunctivitis; RCA, rhinoconjunctivitis and (mild) asthma; [I]CS, [inhaled] corticosteroid; STAL, Stallergenes; GRE, Greer; ALK, ALK-Abello; TOR, Torii Pharmaceutical, Japan.

SCIT ПРОТИВ SLIT В ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИИ

Yükselen др.. [62] провели RDBPC-сравнение SCIT с HDM и SLIT с помощью двойного слепого исследования с двойной имитацией и пришел к выводу, что, как активный метод лечения SCIT более эффективна, чем SLIT. Хотя исследование и было недостаточным по мощности (по 10 пациентов в каждой из 4 групп), тенденция была ясна: обе терапевтические стратегии облегчили ринит и симптомы астмы и оптимизировали применение лекарств, но эти изменения достигли статистической значимости по сравнению с плацебо только в группе SCIT. Кроме того, ответ в виде носовой реакции после добавления HDM улучшился в обеих группах, но бронхиальный ответ на HDM восстановился только в группе SCIT, и сопровождался уменьшением количества эозинофилов в бронхо-альвеолярной жидкости. Подобные иммунологические изменения (снижение HDM-IgE, подъем IL-10) были замечены как после SCIT, так и SLIT, за исключением HDM-IgG4, концентрация которого выросла только в группе SCIT, достигая статистически значимых различий с группой SLIT [62].

Аналогичное исследование было проведено Eifan и соавт. [27]. В рандомизированном исследовании они сравнивали эффективность SLIT, SCIT и фармакотерапии. Хотя группы наблюдения были несколько больше, исследование оказалось все еще недостаточно статистически мощным, и не было показано отличий между эффектами SCIT и SLIT по любому из рассмотренных параметров.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Ранние работы по пищевой SLIT предполагали некоторую выгоду в плане снижения чувствительности, но это было ограничено несколькими небольшими исследованиями. В небольшом испытании, проведенном в США, исследовали эффективность SLIT при лечении аллергии на арахис у детей в RDBPC-испытании [134]. Результаты показали, что SLIT может вызвать снижение чувствительности, но необходимы долгосрочные исследования, чтобы увидеть, будет ли развиваться толерантность к пищевому аллергену. Кит и др. [135] сравнивали эффективность оральной иммунотерапии (OIT) и SLIT для лечения аллергии на коровье молоко у детей. Это исследование показало, что OIT превосходила одиночную SLIT, вызывая феномен десенсибилизации к коровьему молоку, но такая десенсибилизация исчезала спустя 1 неделю после отмены терапии.

НОВЫЕ ИДЕИ

Исследования, опубликованные с 2009 года, предоставили некоторые интересные новые взгляды на терапевтические воздействия SLIT.

- Возраст: проведено 2 исследования по риниту [54,66], 1 также включало детей-астматиков [66], 1 испытание по безопасности [97] включало детей возрастом ≥ 4 лет и 1 исследование пищевой аллергии - детей возрастом ≥ 1 года [134]. Таким образом, у нас есть предварительные доказательства среднего качества об эффективности SLIT для лечения ринита у детей возрастом от 4 лет [54].
- Два исследования среднего качества изучили продолжительное ко- или пред-/косезонное применение SLIT для лечения аллергии, вызванной растениями:
 - предварительный/косезонный курс SLIT в каплях для лечения аллергии, вызванной растениями, на протяжении 2 сезонов подряд сравнивали с непрерывным применением SLIT в течении 2 лет, а также плацебо у детей с аллергическим ринитом [47]. Хотя исследование было маломощным, для того, чтобы показать межгрупповые различия, оба активных лечебных вмешательства уменьшили выраженность клинических симптомов и статистика применения лекарств была лучше, чем в группе плацебо. Только пред-/косезонный график приема иммунотерапии сократил потребность в лекарствах.
 - Rajno др. показали, что 3-х годовичные непрерывный или ко-сезонный курс SLIT с экстрактом пыльцы травы имели различную эффективность у детей с сезонной астмой и ринитом. В конце 3-го года оба подхода были одинаково эффективны в снижении общих и легких симптомов и стимулировании иммунологических изменений, но в течение первых 2 лет эти изменения были более выражены для группы непрерывной иммунотерапии [63].
- повышение дозы SCIT в течение 4 месяцев с последующим применением SLIT оказалось столь же эффективным, как SCIT, в отношении клинической эффективности и иммунологических изменений, но с лучшим профилем безопасности по сравнению с SCIT (см. главу Эффективность для дальнейшего углубленного обсуждения). В этом исследовании, 2 из 13 пациентов, принимавших SCIT, выпали из исследований из-за системных побочных реакций) [24].
- Французская группа исследователей представила новую переменность эффективности, скорректированную шкалу симптомов (the adjusted symptom score (AdSS)): используя AdSS можно оценить тяжесть симптомов и эффект лечения более точно. Вследствие применения этой переменной после публикации результатов испытаний у взрослых и

детей исследователи показали снижение наблюдаемого эффекта плацебо [136].

- Отрицательное воздействие пассивного курения у детей с прерывистой астмой и многолетним HDM-обусловленным аллергическим ринитом может быть частично смягчено путем применения SLIT, хотя повышение потребности в β -2-агонистах, исследованиях функции легких и неспецифической реактивности бронхов было более выражено в группе SLIT без пассивного воздействия дыма, а также наблюдалось сокращение количества эозинофилов в слизистой оболочке носовой полости [132]. Тем не менее, так как это было открытое исследование, полученные результаты, конечно, не означают, что SLIT действительно защищает от последствий пассивного курения для здоровья.
- Исследование очень низкого качества [66] показало, что моно- или полисенситизированные пациенты отвечают одинаково хорошо на моно-аллергенную SLIT.
- Соблюдение режима иммунотерапии у детей дошкольного возраста показано в итальянском исследовании [74].

НЕУДОВЛЕТВОРЕННЫЕ ПОТРЕБНОСТИ

Ряд вопросов, связанных с использованием SLIT у детей, еще предстоит решить:

- Способ применения:
 - Какова оптимальная доза аллергенов у детей, помимо пылицы?
 - Что такое биодоступность капель и таблеток у детей, и как это повлияет на оптимальную дозу?
 - Сохранила ли эффективность SLIT с несколькими не-перекрестно реагирующими аллергенами?
 - Какова оптимальная продолжительность лечения, необходимая для поддержания долгосрочного эффекта?
- Показания:
 - Настолько эффективной является SLIT у детей, которые не отвечают на фармакотерапию?
 - Какова длительность эффективности SLIT?
 - Может ли SLIT предотвратить дыхательную аллергию у детей только с экземой или постоянную астму у детей с ринитом?
 - Может ли SLIT использоваться у детей возрастом <4 лет?
- Другие аллергены
 - Какова безопасность, эффективность и оптимальное дозирование SLIT для лечения аллергии на латекс?

- Какова безопасность и эффективность сублингвальной по сравнению с оральной иммунотерапией при лечении пищевой аллергии, например на молоко, арахис или фундук?

ГЛАВА 8: ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ SLIT

- Чтобы иметь право на сублингвальную иммунотерапию (SLIT), пациенты должны иметь
 - Историю симптомов, связанных с экспозицией аллергена, документально подтвержденный положительный тест на аллерген-специфические IgE.
- Аллерген, используемый для иммунотерапии, должен быть клинически значимым в истории болезни.
- Молекулярная диагностика аллергии дает дополнительные руководящие указания для соответствующего применения SLIT.
- Возраст не является ограничением.
- Эффект моно-аллергенной SLIT был продемонстрирован как у моносенситизированных, так и у полисенситизированных пациентов.
- Использование SLIT для лечения аллергии на латекс, атопического дерматита, пищевой аллергии и яда перепончатокрылых исследуется; нужно больше доказательств, чтобы поддержать ее клиническое применение для лечения этих заболеваний.
- SLIT может рассматриваться в качестве начальной терапии. Отказ от фармакологического лечения не является существенным условием для использования SLIT.
- SLIT может быть предложена в качестве раннего лечения в терапевтической стратегии для лечения респираторной аллергии.
- SLIT может быть обязательно назначена следующим пациентам:
 - Пациентам, у которых аллергия является неконтролируемой при помощи оптимальной фармакотерапии (то есть пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей).
 - Пациентам, у которых фармакотерапия вызывает нежелательные побочные эффекты.
 - Пациентам, которые отказываются от инъекций.
 - Пациентам, которые не хотят находиться на постоянной или длительной фармакотерапии.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ

Идентификация болезнетворных аллергенов является предпосылкой для точного назначения аллерген-специфической иммунотерапии. Молекулярная диагностика аллергии (компонент-обусловленная диагностика) является значительным шагом вперед в отборе пациентов, нуждающихся в АИТ.

Растительная пыльца является главной причиной респираторной аллергии во всем мире и содержит ряд аллергенных молекул, некоторые из которых (Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5 и Phl p 6 из тимофеевки луговой (*Phleum pratense*) и их гомологи среди других трав) являются главными аллергенами [137].

У детей, лечащихся при помощи SLIT с использованием экстракта пыльцы 5-трав, sIgE- и sIgG4-реакции значительно увеличилась к Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5 и Phl p 6, но не к Phl p 7 или Phl p 12 [138]. Это исследование подтверждает, что начальная фаза SLIT с экстрактом пыльцы трав усиливает синтез sIgE и реагирование на те же компоненты аллергенов, которые вызывают IgE-опосредованную реактивность при естественном воздействии.

Недавно Триподи др. [139] сообщили, что профили сенсibilизации IgE к Тимофеевке луговой весьма неоднородны. Когда молекулярно разработанные препараты для SLIT адаптируются к потребностям пациентов, эта высокая гетерогенность должна быть принята во внимание и составы должны определяться аллергенами, выявленными в локально проведенных исследованиях местного населения.

SLIT У ПОЛИСЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Необходимы дополнительные данные для проверки эффективности сублингвальной и подкожной мультиаллергенной иммунотерапии в клинической практике у полисенсibilизированных пациентов. Компонент-обусловленный диагноз может повысить надежность выбора конкретных молекулярных компонентов аллергенов для иммунотерапии. Этот метод предоставляет конкретную информацию о молекулярном компоненте аллергенов, подтверждая или исключая истинную сенсibilизацию [140].

В крупномасштабных клинических испытаниях по сублингвальных таблетках растительной пыльцы, полисенсibilизированные пациенты получали как минимум такое же количество аллергена при иммунотерапии, как и моносенсibilизированные лица [68]. Тем не менее, во время «молекулярной эпохи аллергии» моносенсibilизацию чрезвычайно трудно определить, так как у пациентов обычно отмечается повышенная чувствительность к более чем одному компоненту каждого аллергена [141].

IgE-опосредованный ответ на антигенный комплекс всего экстракта аллергена включает антитела к несоответствующим молекулам и высоко перекрестно-реактивным аллергенам. Эпитопы для IgE могут быть ограничены некоторым избытком аллергенных молекул и, возможно, растворимостью, а также на них может влиять потенциально большие отличия препаратов неочищенных экстрактов.

Расхождения между информацией, полученной с использованием традиционных диагностических процедур, и данными молекулярной диагностики подчеркивают полезность компонент-разрешенной диагностики, по крайней мере, в ситуациях комплексной сенсibilизации к пыльце для лучшего подбора аллергической иммунотерапии [142].

ГЛАВА 9: БУДУЩЕЕ ИММУНОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ПОМОЩИ НА УРОВНЕ ОБЩИН

- Значение первичной помощи
 - Распространенность аллергических заболеваний стремительно растет во всем мире; точка первого контакта для большинства пациентов с аллергией является первичной медицинской помощью.
 - Во всем мире аллергические заболевания являются недооцененными и недо- или неправильно диагностируются, потому что симптомы IgE-опосредованной аллергической болезни (например ринита, астмы, экземы, конъюнктивита) пересекаются со многими другими состояниями.
 - Из этого можно сделать вывод, что аллергические заболевания нередко лечатся ненадлежащим образом.
- Образование по аллергии
 - Изучение аллергии должно стать основной частью учебных программ студентов и аспирантов.
 - Командам первой медицинской помощи необходимо дальнейшее обучение по обнаружению, диагностике, управлению (в том числе профилактике) и лечению аллергических заболеваний.
 - Прагматичные программы должны быть разработаны для лучшего партнерства пациент-врач.
- Использование SLIT в условиях общины
 - Врачи первой медицинской помощи (Primary care physicians (PCP)) и врачи общей практики (GPs) должны знать, как выбрать соответствующее лечение для болезни пациента и должны быть обучены делать комплексную оценку и признавать неэффективность лечения (неадекватная терапия, неправильно проводимая те-

рапия, неадекватное управление) и обострение болезни.

- PCPS/GPS, заинтересованные в лечении аллергических заболеваний при помощи аллергической иммунотерапией (AIT), должны быть обучены всем аспектам SLIT, включая подходы к оценке состояния пациентов и правила назначения SLIT. Акцент должен быть сделан на выявлении и лечении побочных эффектов, в том числе местных и системных реакций.
- Перед SLIT-терапией перешедшей от алергологов к специалистам первой медицинской помощи, тщательно проводят исследования, чтобы определить риски, преимущества и экономическую эффективность лечения. Это будет необходимым условием для членов комиссии, и без него успешная реализация SLIT маловероятна.
- Сотрудничество между командой первой медицинской помощи и алергологами
 - В целях контроля над аллергическими заболеваниями, важно поощрять и поддерживать сотрудничество и взаимодействие между врачами первичной медико-санитарной помощи (в том числе терапевтов, медсестер и др.) и соответствующих специалистов. В настоящее время статус-кво не отражает эту предпосылку для успешной вертикальной интеграции оказания помощи при аллергии.
 - Основные врачи здравоохранения должны быть в состоянии управлять SLIT при наставничестве со стороны обученного алерголога и поддерживать регулярные связи с алергологом.
 - В условиях сотрудничества алерголога и PCP/GP будет планироваться SLIT, назначение ее пациенту, а также организация наблюдения по мере необходимости; они будут также совместно решать, когда прекратить терапию.
 - Однако решение о том, начинать или не начинать SLIT (как и для SCIT) должно быть сделано алергологом.

ВВЕДЕНИЕ

За последние 50 лет количество аллергических заболеваний возросло до масштабов всемирной эпидемии, как ясно продемонстрировано в продолжительных популяционных исследованиях [143] с сопутствующим ростом госпитализаций по поводу тяжелых состояний [144]. Аллергические болезни проявляются в различных органах и системах, что зачастую приводит мучительным симптомам и инвалидности как самих больных, так и проблемам для их семьи.

Помощь в настоящее время осуществляется недостаточно эффективно в общинах [145,146], и из-за их относительной редкости специалисты по аллергии часто труднодоступны.

Важно, чтобы врачи первой помощи и врачи общей практики (PCP/GPs), работающие в общине, имели четкое понимание сущности аллергии, чтобы отличать аллергию от неаллергических расстройств, таких как чувствительность или непереносимость, для которых аллергические лекарства имеют ограниченную эффективность и не доказана эффективность иммунотерапии. Тем не менее, H1-антигистаминные препараты (в идеале второго поколения) и другие агенты могут принести пользу пациенту в условиях, имитирующих аллергию (например, когда фармакологические, гормональные, нейрогенные или другие стимулы инициируют прямую дегрануляцию тучных клеток, как, например, при крапивнице). Многими симптомами аллергии можно руководить при помощи разумного использования фармакотерапии, но для некоторых, особенно тех, при которых лекарства не эффективны или требуется очень длительное лечение, AIT предоставляет перспективу лечения. Подкожная иммунотерапия (SCIT) когда-то была доступна в обществе, но в некоторых странах была отменена из-за соображений безопасности (см. Иммунотерапия ниже). Появление подъязычной иммунотерапии (SLIT) в очередной раз предоставляет возможность проведения иммунотерапии в условиях общины.

ЯЗЫК АЛЛЕРГИИ

Большинство пациентов с аллергическими заболеваниями консультируются у участковых врачей [147], но многие люди проводят консультации в своих первичных учреждениях здравоохранения по поводу общих симптомов, которые могут или не могут быть вызваны аллергией; наиболее распространенными из них являются ринит, астма и экзема. Аллергия представляет собой набор признаков и симптомов, вызванных выделением химических медиаторов при дегрануляции тучных клеток в ответ на сшивку молекул IgE, связанных с мембранами этих тучных клеток, алергеном. Тем не менее, термин «аллергия» свободно используется как пациентами, так и врачами медико-санитарной помощи, для пациентов, описывающих многие симптомы, когда тщательно составленная история болезни показывает, что это не случай истинной аллергической реакции [148,149].

Аналогично слабое использование термина клиницистами создает дальнейшие недоразумения и неправильность диагнозов, например, описывание слезящихся глаз во время нарезания лука как аллергическую реакцию, или предположение, что гиперемия лица при

воздействию сильного солнечного света является «солнечной аллергией». У нас есть обязанность заботиться о наших пациентах и выставлять правильный диагноз, тщательно составив историю болезни и выполнив соответствующие экспертизы и исследования [150]. Несоблюдение удовлетворения потребностей пациентов побуждает их обратиться за помощью к альтернативным практикам, которые могут принести больше вреда, чем пользы, и часто обуславливают большие финансовые потери для самого пациента.

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПОТРЕБНОСТИ

Во многих медицинских школах, такому предмету как аллергия не дано приоритетное значение, а зачастую он даже не включен в медицинскую учебную программу. Это усугубляется нехваткой образования по аллергии или приобретения его теми, кто работает в условиях общины [151-153]. Описание этих образовательных потребностей выходит за рамки этого документа, но рассматривается в другом [154-155]. Крайне важно, чтобы четкие образовательные послы были доступны для функционеров здравоохранения и широкой общественности в отношении того, что является и не является аллергическими заболеваниями и какие методы лечения нужны, а какие не являются эффективными [156]. Сегодняшние образовательные потребности часто необходимы в целях поддержания актуальности динамически развивающейся терапии, системы языка и определений [157].

УПРАВЛЕНИЕ АЛЛЕРГИЕЙ

Управление аллергией состоит из различных стратегий, главной из которых является уклонение от аллергена. Это, конечно, не может быть возможным, например, по отношению к вездесущему клещу домашней пыли (HDM) [158], но для других аллергенов, например, арахиса или моллюсков, избегание в настоящее время является единственным разумным направлением действий. Многими аллергиями можно управлять с помощью разумного использования лекарств. Для некоторых заболеваний, таких как ринит и астма, существуют четкие руководящие принципы для использования лекарств, такие, как в Аллергический ринит и его влияние на астму (ARIA) [159], Глобальная инициатива по астме (GINA) [160] и Международная первая помощь при дыхательной группы (IPCRG) [161]. Необходимость и приоритеты исследований в ракурсе наилучшей практики по диагностике и лечению аллергии и астмы в рамках первой помощи были подробно детализированы IPCRG в глобальном исследовании Delphi [162, 163] и Европейской академией алергологии и клиниче-

ской иммунологии (EAACI) [164]. Важность PCR/GP для диагностики и лечения аллергии в странах с низким и средним уровнем дохода также выделена [165].

Спасательные лекарства могут быть необходимы для лечения некоторых аллергических заболеваний, например, использование адреналина при острой анафилаксии или оральных кортикостероидов для лечения обострения астмы или тяжелого острого периодического ринита. Точно так же, обычные лекарства, такие как антигистаминные и интраназальные стероиды, могут обеспечить адекватный контроль многих аллергических проблем, таких как крапивница или периодический ринит.

ИММУНОТЕРАПИЯ

Использование аллергена при иммунотерапии в учреждениях первой медицинской помощи [166-169] и использование экстрактов аллергенов для диагностики аллергических заболеваний [170, 171] были хорошо задокументированы. До середины 1980-х годов многие пациенты получили SCIT в условиях общины. Тест кожным уколом был использован для оценки состояния пациентов перед введением приписанного аллергена. Занимательно, что многие из этих пациентов получили пользу от этой терапии, хотя она была проведена бессистемно, хаотично и без истинной систематической оценки. Это привело к ряду смертей и отказу от применения иммунотерапии при первой помощи в сочетании с утратой доверия к этому методу лечения, особенно в Великобритании [172].

Недавние исследования показали, что SCIT [173-174] и SLIT [175-180] являются эффективными для лечения аллергических заболеваний. С учетом значительного обременения, которое эти аллергические заболевания накладывают на систему здравоохранения, АИТ, кажется, является экономически эффективным дополнением к лечению и методам модификации существующего болезненного состояния [61, 181]. SLIT представляет собой эффективное и хорошо переносимое лечение сезонного аллергического риноконъюнктивита у взрослых, но исследования, проведенные у детей при оказании первой помощи, не продемонстрировали ту же степень успеха, как у взрослых для аллергии на HDM [53] и пыльцу трав [182]. Текущие педиатрические испытания и оценка долгосрочных последствий у взрослых будут более четко определять роль SLIT в терапии [183], но есть доказательства того, что существует потенциал для ранней и значительной экономии средств у детей с аллергическим ринитом, получавших иммунотерапию. Таким образом, иммунотерапия может значительно снизить как заболеваемость аллергическим ринитом, так и его экономическое бремя [184].

В ближайшем будущем, некоторые формы иммунотерапии (например, ядом перепончатокрылых) придется продолжать использовать только в специализированных подразделениях из-за риска анафилаксии. Тем не менее, SLIT предлагает эффективный [185,186], безопасный [86,187-189] и простой в использовании способ лечения, который может быть использован в первичной медико-санитарной помощи [167,190-192]. Фатальные анафилаксии от SLIT еще не были задокументированы, хотя местные побочные эффекты являются довольно распространенным явлением [193].

Поскольку пациенты самостоятельно проводят SLIT дома, существует значительная экономия времени, как для пациента, так и для команды первичной помощи, которые должны контролировать только первую дозу, тем самым улучшая удобство и экономическую выгоду для пациента [194-197].

В настоящее время существует широкий спектр аллергенов, доступных для SLIT, такие как травы [198] и HDM [199-205], и формируются доказательства их совокупной выгоды [206,207]. Данные по оральной иммунотерапии при пищевой аллергии, особенно аллергенами арахиса, также подразумевают применение этой формы лечения в перспективе [208].

Сейчас задача заключается в выявлении тех пациентов, которые больше всего выиграют от применения SLIT, в том числе необходимы открытые шаги для выявления вероятных кандидатов для участия в исследованиях, необходимых для проверки выбора и механизмов обеспечения эффективного, действенного, экономически эффективного и безопасного применения этой новой технологии. Одно из предложений заключается в выявлении подгруппы врачей общей практики, которая имеет особый интерес в области диагностики аллергических заболеваний и управления их симптомами. Эта новая подгруппа врачей будет получать более высокий уровень обучения касательно аллергии и будут обеспечена большими ресурсами, чтобы оценить и исследовать потребности пациентов, особенно при трудном доступе к помощи специалиста по аллергии. Некоторые звания или удостоверения будут означать, что эти врачи достигли более высокого уровня в области аллергии, чем остальные врачи [209]. В ближайшем будущем, желательно, чтобы решение о том, начинать или не начинать SLIT (как и SCIT) должно быть сделано аллергологом. Средний специалист GP в настоящее время имеет ограниченные знания о SLIT [210].

Заинтересованные организации первичной и вторичной помощи должны работать в направлении разработки структуры, которая приведет к большей доступности и наличию SLIT, а

также улучшению осведомленности пациентов и поставщиков.

НЕУДОВЛЕТВОРЕННЫЕ ПОТРЕБНОСТИ

- Первичные медицинские работники должны научиться различать аллергические заболевания и симптомы, связанные с неаллергическими причинами, такие как респираторные вирусные инфекции и общие, фармакологически опосредованные, реакции на продукты питания, такие как чили и специи, которые вызывают насморк и слезотечение.
- PCP/GP должны быть осведомлены о местных аллергенах в их областях практики и их сезонности. Это может включать сезонные аллергены, находящиеся в воздухе, за исключением аллергенов пыльцы растений.
- Врачи первой помощи должны быть в состоянии использовать легкодоступные фармацевтические средства, чтобы смягчить симптомы аллергического ринита.
- Врачи первой помощи, аллергологи и другие специалисты, которые лечат связанные с аллергией болезни, такие как пульмонологи, отоларингологи, офтальмологи и врачи-дерматологи, должны сотрудничать и взаимодействовать при планировании профилактических и терапевтических мер.
- Врачам первой помощи нужны образовательные инициативы, чтобы помочь им понять иммунотерапию и, что более важно, быть в состоянии определить, для каких пациентов SLIT может быть эффективной.
- Врачи первой помощи должны сотрудничать со своими специализированными коллегами для разработки методов развития эффективных услуг.

ГЛАВА 10: МЕТОДОЛОГИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

- Аллергическая иммунотерапия (AIT) требует специально разработанных и правильно рассчитанных испытаний, которые включают адекватную методологию и интерпретацию.
- Пациенты, включенные в испытания по AIT, должны перенести в предыдущие годы аллергические заболевания умеренной и тяжелой степени тяжести.
- Стратегии для гарантирования достаточного воздействия аллергена и избегания вмешивающихся факторов требуют дальнейшего развития и реализации.
- Риск из-за побочных эффектов требует анализа эффективности, учитывающего частоту побочных эффектов в группах AIT и контроля.
- Стандартизированные и апробированные первичные конечные точки, которые пра-

вильно оценивают симптомы и использование лекарств, имеют первостепенное значение для улучшения сопоставимости результатов исследования.

- Проверка клинического минимального различия между первичным значением и «ответным» имеет решающее значение для улучшения дискриминации в условиях реальной жизни.
- Вторичные результаты и суррогатные маркеры не могут заменить первичной конечной точки и могут только предоставить дополнительную информацию.
- Безопасность должна быть оценена с помощью общепринятой системы градации и классификации осложнений.
- Продолжительность исследования должна основываться на типе изучаемой эффективности: лечение аллергических симптомов, устойчивого клинического эффекта, долгосрочной эффективности, иммуномодулирующего эффекта или лечебного эффекта.
- Вследствие изменения в содержании аллергенов и составов экстрактов, соответствующие исследования по SLIT, посвященные определению дозы, следует проводить для каждого продукта.
- Камеры для исследования аллергенов являются многообещающим инструментом для оценки терапевтического эффекта АИТ во 2 фазе испытаний, но необходимы дополнительные исследования для сравнения с природным воздействием пыльцы.
- Необходимы большие исследования с использованием стандартизированных процедур краткосрочной и долгосрочной защиты от пищевой аллергии, атопического дерматита и аллергии на латекс.
- Лучшее соблюдение критериев CONSORT необходимо для повышения качества отчетности по испытаниям, посвященным АИТ.

ВВЕДЕНИЕ

КАЧЕСТВО КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Использование соответствующей методологии в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) имеет важное значение для критической оценки и регистрации терапевтических вмешательств. Согласно недавнему исследованию по оценке отчетов РКИ по SLIT только 4,2% из них отвечают всем критериям положений CONSORT [211], хотя контрольный список критериев CONSORT для ведения и отчетности испытаний по аллергической иммунотерапии (АИТ) опубликован и хорошо известен [212].

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТА-АНАЛИЗОВ

Мета-анализ является мощным инструментом для оценки эффективности терапевтического вмешательства, и мета-анализы наглядно продемонстрировали, что АИТ эффективна в целом для лечения аллергического ринита и астмы [60]. Однако методологическое качество систематических обзоров по SLIT можно было бы улучшить путем включения дополнительной информации об используемой стратегии поиска, используя меры для избегания смещения отбора, оценки методологического качества включенных исследований [213], повышения прозрачности сведений об источниках финансирования и учета неоднородности перед объединением данных [214].

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ВЫПОЛНЕНИЕМ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПО АИТ И ФАРМАКОТЕРАПИИ

АИТ и фармакотерапия должны быть оценены в отдельных специально предназначенных РКИ. Результаты испытаний по АИТ и лекарствам не следует напрямую сравнивать, так как характеристики исследований и их параметры принципиально отличаются, в том числе по степени выраженности и стойкости аллергических заболеваний у пациентов, использующих плацебо, экспозиции аллергена, уровню и тяжести симптомов у пациентов, получавших плацебо, клинической значимости эффективности АИТ, потребности в проверенных комбинированных рейтингах симптом-лекарство, отличиям у детей и взрослыми и фармакоэкономическим анализам [215]. Основное отличие между тестированием клинических исследований по симптоматическим лекарствам и АИТ пыльцой состоит в том, что симптоматическое лечение оценивается в сезон цветения, когда пациенты имеют пиковые уровни симптомов, в то время как АИТ начинается за несколько месяцев до начала сезона цветения, когда пациенты еще не имеют симптомов и, как следствие, уровень симптомов во время пыльцевого сезона остается неизвестным. Таким образом, если интенсивность сезона пыльцы и уровень активности заболевания малы для популяции пациентов в исследованиях по АИТ, эффективность иммунотерапии может быть недооценена, поскольку определенный уровень симптомов необходим для того, чтобы продемонстрировать активность любой терапии. Кроме того, исследования по АИТ позволяют использовать неотложную помощь, что в дальнейшем мешает адекватной оценке результатов [216]. Эти причины объясняются несколько низким уровнем эффективности (20%-30% по сравнению с плацебо) наблюдаемой в РКИ по АИТ по сравнению с РКИ лекарственными препаратами, когда анализируются главные показатели симптом-лекарство.

Совместные усилия аллергологов, методистов, регуляторов, групп пациентов и производителей аллергенов по решению важных вопросов исследований необходимы для максимально быстрого получения правильных ответов [215].

БОЛЕЗНИ И АЛЛЕРГЕНЫ, КОТОРЫЕ БУДУТ ИССЛЕДОВАНЫ

Текущие исследования оценивают роль SLIT при лечении пищевой аллергии и орального аллергического синдрома. Исследования по SLIT для лечения аллергии на молоко [135] и арахис [134,217] показали клиническую эффективность и безопасность. Хотя SLIT менее эффективна, но она менее обременена побочными эффектами и системными реакциями в отличие от оральной иммунотерапии. Однако краткую и долгосрочную защиту при ее применении еще предстоит определить в больших контролируемых исследованиях со стандартизированными процедурами дозирования аллергена, графиков и продолжительности [218].

В последние годы SLIT с использованием ингаляционных аллергенов была использована для лечения аллергических синдромов полости рта, вызванных продуктами [219-221]. Более крупные и более строгие исследования необходимы, чтобы подтвердить ее эффективность.

Хотя предыдущие исследования показали возможность применения SLIT при лечении атопического дерматита в подгруппах пациентов со специфической тяжестью заболевания и профилями сенсibilизации, значение SLIT при атопическом дерматите остается неясным из-за ограниченных исследований в этой области, многие из которых были недостаточного методологического качества и показали спорные результаты [222].

Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности SLIT для лечения аллергии на латекс. Недавнее проспективное наблюдательное открытое исследование по типу случай-контроль дало обнадеживающие результаты у детей [223], но не было подтверждено рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым (RDBPC) испытанием у взрослых [224].

КАЧЕСТВО И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ВАКЦИН АЛЛЕРГЕНОВ

Хотя стандартизация экстрактов аллергенов важна для правильного клинического дозирования и эффективности, была описана вариабельность биологической активности некоторых аллергенных экстрактов [225].

Производители в Европе ввели обширные протоколы для стандартизации и контроля качества, но каждая компания использует свои собственные внутренние справочные материалы и свои уникальные единицы выражения силы дей-

ствия [226], что делает дозы, используемые для SLIT, довольно трудно оцениваемыми в настоящее время. Кроме того, активность некоторых европейских экстрактов аллергенов заметно отличается от препаратов стандартизированных аллергенных экстрактов, лицензированных в США [227]. Тем не менее, поскольку эффективность SLIT также зависит от дополнительных факторов, кроме точной дозы (например, качественный состав, наличие различных молекул адъювантов, биодоступность, путь введения), соответствующие особенности должны быть учтены в исследованиях по SLIT для каждого препарата [56].

Проект CREATE являет собой важный шаг вперед в области стандартизации аллергенов и обеспечивает создание модели для разработки всеобъемлющей группы международных эталонных препаратов, которые будут согласовать измерения аллергенов по всему миру [228].

ПЛАЦЕБО

Необходимо соответствующие плацебо для SLIT, чтобы сохранить слепой дизайн исследования при отсутствии местных побочных эффектов, и при любом анализе эффективности следует учитывать частоту побочных эффектов в обеих группах [215]. Подход «Активный плацебо аллерген» был предложен в качестве альтернативы [215], согласно которому пациенты с двойной чувствительностью будут лечиться при помощи активной SLIT для одного аллергена и плацебо для другого.

Проблема раскрытия субъектов из-за побочных эффектов была поднята в качестве аргумента против эффективности SLIT, что наблюдается в недавно завершившемся крупном клиническом испытании [229]. Тем не менее, побочные эффекты не были нечастыми в группе плацебо, и лечебный эффект все еще четко прослеживался, когда сравнивались группы с сопоставимыми местными реакциями [230]. Подход к проверке гипотезы о положительном отклонении за счет признания активного лечения пациентами может состоять в оценке эффекта дозы во взаимосвязи между возникновением или частотой побочных эффектов и наблюдаемой эффективностью [231].

Наконец, плацебо следует рассматривать по-разному в РКИ по АИТ и лекарствам от аллергии, потому что плацебо-контролируемые исследования по SLIT и разрешают свободный доступ к обычным антиаллергенным препаратами [215].

ОТБОР ПАЦИЕНТОВ

Существуют общие причины более низких результатов эффективности для АИТ по сравнению с симптоматической терапией в силу ряда сопутствующих факторов, таких как включение пациентов с тяжелыми симптомами и разрешение использования вспомогательных пре-

паратів в дослідженнях по АІТ. Тем не менше, аналіз досліджень по АІТ показує більш високу клінічну ефективність у тяжких пацієнтів. Більш точне сопоставлення на основі високо-симптомної тертілі (третьої частини населення) в дослідженнях по АІТ показує, що відносне покращення по комбінованій шкалі симптомів в активній групі порівняно з плацебо коливалось на рівні 27-37% [216], що, як правило, характерно для симптоматичного лікування, наприклад антигістамінними препаратами (7%) і назальними кортикостероїдами (18%) [232] і стандартного набору для досягнення мінімальної клінічної значимої ефективності (20%) згідно цільовому дослідженню WAO [233].

В ідеалі, пацієнти, включені в дослідження по АІТ, повинні перенести в попередні роки захворювання середньої або важкої ступені [215]. Для реєстрації в дослідження повинні приходити пацієнти, які не приймають регулярно ліки для лікування алергічних захворювань, щоб правильно оцінити величину ефекту лікування. Тем не менше, інші дослідження можуть бути необхідні для дослідження ефективності АІТ у пацієнтів з алергією, яку не контролюють ліками, вводимими в рекомендованих дозах. Концепція важких хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів (SCUAD) була запропонована для позначення пацієнтів, у яких алергічний риніт є неконтрольованим, незважаючи на адекватне цілеспрямоване фармакологічне лікування [215].

Підтипи алергічних захворювань можна охарактеризувати з точки зору тяжкості, активності, управління і реакції на лікування, і ці фенотипи також можуть бути використані для прогнозування тяжкості захворювання, прогресування і реакції на лікування. Єдине визначення важких алергічних захворювань, як очікується, допоможе в клінічній практиці, наукових дослідженнях і епідеміології, здоров'язбереженні, освіті, реєстрації лікарських засобів і відшкодуванні, персоналізованій медицині, а також розвитку нових методів лікування [234].

ПРОЕКТИВАННЯ КЛІНІЧЕСЬКИХ ІСПИТАНЬ

ДВУХФАЗНІ ДІСЛІДУВАННЯ

Згідно з досвідом минулих клінічних досліджень, дозування алергену часто адаптувалося до конкретного пацієнта; таким чином, існує мало даних по відношенню дозування для SLIT. Все частіше вимагається відповідність алергенних продуктів для SLIT нормативним вимогам для ліків, в тому числі і необхідність продемонструвати дозозалежні

ефекти. Невдалий документ, підготовлений дослідницькою групою EAACI по імунотерапії, оцінив існуючі в даний час дані про залежність дозування-реакції при АІТ і дав рекомендації для розробки майбутніх досліджень [56]. Доказательства про залежність впливу дозування-реакції на ефективність і іммунологічні відповіді, можна отримати в окремих дослідженнях по SLIT з допомогою родических екстрактів алергенів. Інформація про ефект дозування-реакції на безпеку буде залежати від майбутніх керівних досліджень по класифікації і повідомленнях про побічні реакції, особливо місцевих [235].

Із-за змін у вмісті алергенів і складі продукції різних виробників і виборі кінцевих точок, адекватного порівняння досліджень і рекомендацій загальної дозування в даний час не може бути зроблено. Як наслідок, препарати для SLIT повинні бути вивчені окремо в суворих двохфазних дослідженнях, які повинні проводитися паралельно з випробуваннями по використанню суррогатних антигенів для введення на слизову оболонку ока і носової порожнини [235].

В даний час немає визначених біомаркерів прогнозування клінічного відповіді на SLIT. Кандидатами в маркери є фактор, що сприяє гальмуванню зв'язування алергену (FAB), інгібує IgG4, а також IgE-блокуючий фактор і базофільна чутливість [38,236], але вимагається проведення подальших досліджень.

ТРИФАЗНІ ДІСЛІДУВАННЯ

Базова оцінка

Більшість великих РКІ по АІТ вимагають участі наявності в попередні роки важких симптомів. Для досягнення цієї мети, один з підходів заключається в початку плацебо-випробування в термін 1 рік для відбору пацієнтів з достатньо важкою хворобою; однак сезони пиліци сильно варіюють по рокам і регіонам, і, відповідно, його виконання за 1 рік перед початком АІТ нецільовано. Дані історії хвороби пацієнтів з алергією використовуються в більшості РКІ, але вони не можуть бути надійними, тому що пацієнти, скоріше всього, згадали найважчі симптоми, але не середні симптоми попереднього року.

Тем не менше, багато досліджень показали, що у більшості пацієнтів, консультувавшихся по приводу алергії, спостерігалось пом'якшення важкого прерывистого або постійного насморка, і, таким чином, ймовірно, що більшість пацієнтів, включених в РКІ по АІТ спеціалістами по алергії, відчули полегшення важких симптомів [215].

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РИНОКОНЪЮНКТИВИТА

Оценка экспозиции аллергена. Уровень воздействия пыльцы должен быть принят во внимание при толковании множества признаков в исследованиях по АИТ, в которых изучается лечение аллергии на пыльцу. Существует дискуссия о соотношении между воздействием пыльцы и выраженностью клинических симптомов. Хотя в некоторых исследованиях показана эта взаимосвязь [237,238], в других она опровергается [239]. Отсутствие корреляция может быть связано с многочисленными факторами, в том числе изменениями в силе действия аллергена, отличиями погоды, например воздействием дождей, наличием пыльцы вне сезона цветения, включением пациентов, путешествующих в и/или из регионов пыльцы, отбором проб гетерогенной пыльцы и особенностями определения интервала или порога пыльцевого воздействия, а также одновременным влиянием других аэроаллергенов и раздражителей. Смешанные факторы, которые могут влиять на клинические симптомы, вызванные клещом домашней пыли, связаны с полисенсибилизацией, в частности, с дополнительным воздействием домашних животных и эффективностью осуществления мер по предупреждению поступления аллергенов, но, хотя влияние этих факторов не всегда очевидно, они могут быть важны для некоторых субъектов [215,240-242].

Кроме того, количество пыльцевых зерен, необходимых для индукции симптомов до сих пор не определено. Поэтому априори исключение центров, в которых уровень пыльцы был слишком низким, не является приемлемым подходом. Использование индивидуальных пробников для измерения пыльцы и оценки влияния АИТ на эти измерения могут решить эту проблему [243], хотя цель достичь будет трудно.

Определение пика сезона на основе оценки симптом / лекарство из группы плацебо, а не на основе пыльцы («пик симптомов плацебо дни») также было предложено в качестве инновационного подхода к анализу сезонных изменений после АИТ [244,245]. Такой подход позволяет установить местное бремя аллергии, которое будет определено в различных центрах и, кажется, это применимо для проспективных и ретроспективных исследований, но целесообразность его использования все еще не подтверждено.

Фенология и биомолекулярная идентификация аллергенной пыльцы может представлять собой новую перспективу для будущего аэробиологического мониторинга [215,246]. Проведение оценки воздействия аллергенов внутри помещений путем измерения их содержания в резервуарах для проб пыли (кровать, ковер,

мягкая мебель и т. д.) с использованием моноклональных антител и иммуноферментного анализа могут обеспечить определение уровней индивидуального воздействия [226].

Первичные параметры результатов. Стандартизация и апробация первичных конечных точек имеет первостепенное значение для улучшения сопоставимости результатов исследований. В реальной жизни пациенты получают как SLIT, так и лекарства для достижения оптимального контроля над симптомами. В клинических исследованиях запрещение неотложной помощи неэтично, потому что сезон пыльцы может быть длинным и интенсивным. Старые исследования часто использовали общий балл симптомов и общий балл лекарства индивидуально для первичного анализа эффективности терапии. Поскольку использование неотложной помощи мешает корректной оценке выраженности симптомов, Комитет по лекарственным средствам для человека Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) рекомендовал использование методик комбинированных оценок симптомов и лекарств, но не уточнил рекомендуемый алгоритм [247]. Различные методы были разработаны для скорректированного расчета симптомов и оценки лекарств, но ни один из них не является общепринятым. На сегодняшний день только один метод был стандартизирован и официально подтвержден для осуществления «оценки контроля над аллергией» с учетом мирового бремени аллергии, консультаций, связанных с аллергией и качеством жизни пациентов с ринитом [248]. Другой возможный подход, подробно описанный в 2 последующих анализах, - это «регулирование выраженности симптомов», при котором контролируются проявления аллергии в зависимости от использования лекарств путем вычисления последнего перенесенного эпизода [136].

Подтверждение минимальной клинической разницы основных параметров результатов в РКИ по-прежнему является неудовлетворенной потребностью [215]. Уменьшение выраженности симптомов должно быть достаточно велико, чтобы четко уменьшить заболеваемость аллергией в условиях «реальной жизни» [215]. Помимо статистической значимости изменений, которую подчеркивали многие испытания, клиническое значение исследования заключается в способности пациентов различать эффективное лечение от неэффективного [215]. Относительное улучшение на 20% по сравнению с плацебо предложено WAO в качестве решения проблемы [233]. Еще один подход, основанный на «видоизмененном ответном анализе», указывает на сокращение на 30% оптимальной дискриминации между активным лечением и плацебо в течение всего сезона [249].

Вторинні параметри результату. Широкий спектр вторинних результатів використовується в клінічних випробуваннях, але мало кем перевіряється або стандартизується. Він включає в себе індивідуальні симптоми, якість життя і результати по повідомленням пацієнтів [250,251], візуальні аналогові шкали і бессимптомні або «благополучні дні» (описувані ЕМА як «дні без прийому неотложних ліків і симптомів нижчого рівня, ніж відзначалися раніше і клінічно визначений поріг») [252]. Поняття «дні з важкими симптомами» (або гірші дні) було недавно введено для опису ефекту лікування в час найбільш проблемних днів в час сезону пиліци [253].

Функціональні заходи (тести провокації кон'юнктиви, бронхів або носа; акустична ринометрія; спірометрія, а також пікової швидкості видиху) і аналізи в пробірці (рівні алерген-специфічних IgE і специфічних IgG) корисні для підтримки основного клінічного результату [252], але вторинні результати і косвенні показники не замінюють первинної кінцевої точки і можуть надати лише додаткову інформацію.

Пошукові параметри кінцевого результату. Провокаційні тести (наприклад, провокація кон'юнктиви, носа або бронхів або вплив алергена в алергенних камерах) можна використовувати як первинні кінцеві точки в ранній стадії досліджень для визначення діапазону дози (фаза 2) [247].

Носові і очні провокаційні тести були стандартизовані і використовуються в багатьох дослідженнях. Алергенні камери є багатообіцяючим інструментом для оцінки терапевтичного ефекту АІТ. Цей метод дозволяє подолати деякі недоліки звичайних клінічних робіт, такі як непередбачуваність обсягу пиліци, і полегшує випробування як по контролю, так і по продуктивності пиліцевої навантаження, використовуючи визначений протокол з прийнятною чутливістю і специфічністю по відношенню до вуличних умов [19,43,254,255]. Ця техніка широко використовувалася в дослідженнях наркотиків, хоча самотні випробування не можуть імітувати ефект повторного або неперервного впливу алергенів, спостережуваний в реальному житті, який необхідний для перевірки при АІТ. Провокація в алергенних камерах може бути корисним заміном, особливо в довготривалих дослідженнях на протязі декількох років, а також в час сезону з низьким кількістю пиліци, в якому оцінка відповіді на природне вплив не представляє собою можливості [247]. Тем не менше, необхідні додаткові досконалі порівняльні дослідження алер-

генної камери і природного впливу пиліци [19,256-258].

Необхідні надійні прогностичні замінові маркери або біомаркери, які корелюють з реальними клінічними кінцевими точками і можуть привести до розробки індивідуальної схеми лікування при допомозі імунотерапії. Потенціальні косвенні показники можуть включати ранні і пізні шкірні реакції, а також імунологічні показники, такі як рівень IgE, підкласів IgG, секреторних IgA, субпопуляцій лімфоцитів, цитокінів, місцевих і системних запальних маркерів, але більшість маркерів мали низьку продуктивність і погану кореляцію з клінічним результатом в дослідженнях. Враховуючи низьку доступність аналізів в повсякденній практиці і очікувані високі витрати, ці результати означають, що необхідні додаткові дослідження для визначення ідеального замінового маркера [259].

Продовжителі дослідження. В SLIT-випробуваннях графіки індукції і підтримки широко варіювали по інтервалам дозування, тривалості лікування, і по застосуванню терапії передсезонно, попередньо/косезонно або постійно. Оптимальна тривалість не була вивчена в клінічних дослідженнях, однак головною метою АІТ є досягнення стійкого ефекту в зв'язі з змінами в імунній системі, який може бути продемонстрований тільки в довготривалих дослідженнях. Застосування високих доз пиліци при SLIT, як було показано, давало стійкий ефект [32,60], і трірічне лікування забезпечувало сприятливий вплив, який тривав в час наступних двох років після припинення лікування [4,120,261].

В цілому, в відповідності з ЕМА [247] можливі різні претензії до ефективності в залежності від тривалості дослідження. До них відносяться лікування алергічних симптомів (краткотривалі клінічні випробування проводяться для демонстрації ефективності на протязі першого сезону пиліци після початку АІТ або ефективності при багаторічній алергії після декількох місяців лікування), стійкий клінічний ефект (підтримка значимої і клінічно значимої ефективності на протязі від 2 до 3 років лікування), довготривала ефективність і модифікуючий хворобу ефект (підтримка суттєвої і клінічно значимої ефективності на протязі багатьох років після терапії) і ефект післядії лікування (стійке відсутство алергічних симптомів в наступні роки після терапії). Довготривалі дослідження також можуть бути заплановані для документування ефек-

тов профилактики развития астмы и расширения сенсibilизации. Исследования, предназначенные для решения более одного вопроса, должны иметь четкий расчет для избежания методологических проблем.

Соблюдение иммунотерапии. Соблюдение предписаний имеет решающее значение для длительной терапии, и это особенно касается SLIT, которая применяется на дому самими пациентами. Доступные постмаркетинговые исследования показывают, что соблюдение схемы SLIT колеблется от 50% до 95% в зависимости от возраста и продолжительности лечения [262]. Тем не менее, эти отчеты имеют неотъемлемое ограничение, и само по себе наблюдение может в некоторой степени исказить результаты. Данные о продажах, предоставленные производителями, показывают тревожные темпы прекращения SLIT, около 90% в течение 3 лет после письменного назначения [263]. Тем не менее, немецкий анализ по продлению применения SLIT показал, что после 2-х лет 51% пациент получали по крайней мере один обновленный рецепт, и это частично обнадеживает [264].

Основные аспекты, влияющие на соблюдение пациентами SLIT, как считается, состоят в восприятии пациентом клинической эффективности, стоимости и побочных эффектов [265,266]. Среди причин, вызывающих прекращение лечения, пациенты, принимающие SLIT, указывают обеспокоенность об эффективности в качестве основы для отказа [267]. Улучшение соблюдения режимов терапии, вероятно, будет достигнуто за счет повышения информированности врачей о состоянии пациентов [266,268,269] и уменьшения интервалов между последующими посещениями [269,270].

Публикация результатов. Как и в других областях медицины, качество отчетности в большинстве исследований по иммунотерапии является низким. Согласно недавнему обзору, лишь 4,2% РКИ по SLIT удовлетворяет все критерии инструкции CONSORT, указывая на то, что использование этой инструкции следует и далее поощрять [211].

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПО АСТМЕ

ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Поскольку АИТ показана для лечения детей, препараты АИТ должны быть проверены на предмет эффективности и безопасности в детской популяции [247]. Тем не менее, это уязвимая группа населения с конкретными проблемами, касающимися регистрации симптомов, использования спасательных лекарств, безопасности и режимов приема, особенно у очень маленьких пациентов. Поэтому эффективность

препаратов для SLIT должна быть оценена в специальных испытаниях в детской популяции, а не за счет сочетания результатов исследований у детей и взрослых или экстраполяции [247].

В Европе требуется демонстрация долгосрочной эффективности в исследованиях педиатрического плана (pediatric investigation plan (PIP)), которая должна сопровождать заявки на получение торговой лицензии EMA [235]. Хотя этот подход правильный в научном отношении, он включает в себя лечение при помощи плацебо в течение нескольких лет в возрасте, когда активная АИТ может быть наиболее эффективной, что вызывает обеспокоенность по поводу этики, а также целесообразности [271].

В последние годы большие RDBPC-испытания с пылью, проводимые в Европе [54,124,125] и США [40], продемонстрировали эффективность и иммунологические эффекты у детей и подростков в течение первых сезонов лечения и приемлемую безопасность. В педиатрической популяции ожидается максимальная польза от профилактических эффектов АИТ, что ставит на повестку дня вопрос о том, когда начинать лечение для достижения максимальной эффективности. SCIT имеет относительное противопоказание у детей младше 5 лет из-за возможных тяжелых побочных эффектов, но иммунотерапия может иметь лучший профиль безопасности, о чем свидетельствуют пост-маркетинговые исследования по безопасности, проведенные у детей в возрасте до 5 лет [104-107].

По всем этим причинам приоритетное внимание следует уделять развитию исследований по первичной и вторичной профилактике аллергии при помощи АИТ.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аллергический риноконъюнктивит является фактором риска развития астмы, и лечение основной аллергии может быть привлекательным методом профилактики астмы, преимущественно среди детей. Тем не менее, не существует надлежащих нормативно-методических разработок в этой области.

Продолжается международное исследование с дизайном RDBPC среди детей в возрасте от 5 до 12 лет, разработанное для оценки профилактического эффекта высоких доз SLIT с использованием аллергенов трав по отношению к развитию астмы как во время лечения, так и после окончания терапии [119]. Рандомизированное международное исследование Иммуно-Толерантность исследует потенциальную роль SLIT при первичной профилактике феномена гиперчувствительности к аэроаллергенам и астмы у детей с атопическим дерматитом и оценивает риск сочетанного развития астмы и

атопии [119,272]. Результаты этих профилактических интервенционных исследований должны представить доказательства о том, может ли SLIT играть роль при первичной или вторичной профилактике atopических заболеваний.

АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Экономическая эффективность иммунотерапии зависит от продолжительности клинического эффекта иммунотерапии после прекращения лечения и точки безубыточности кумулятивных расходов иммунотерапии и фармакотерапии [273].

Для SLIT при помощи пыльцы трав эффективность может считаться доказанной в краткосрочной и среднесрочной перспективе, если индикация уместна и нет противопоказаний. Для других сезонных аллергенов, таких как пыльцевые аллергены деревьев, SLIT может быть эффективным методом лечения, но данные весьма скудны. Нет доступных доказательств эффективности SLIT с аллергеном клебса домашней пыли и другими многолетними аллергенами [274].

Для обеспечения окончательного доказательства экономической эффективности существует необходимость для экономических испытаний в сфере здравоохранения на базе высококачественных перспективных и долгосрочных клинических исследований, сравнивающих иммунотерапию с фармакотерапией или SLIT с SCIT в реальной жизни [273,275].

ГЛАВА 11: РУКОВОДЯЩИЙ ПРИНЦИП РАЗВИТИЯ: ОТ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ К МНЕНИЯМ ПАЦИЕНТОВ

- Руководящие принципы должны быть научно обоснованными и безопасными, а также в разработке рекомендаций должны учитываться предпочтения пациентов и расходы.
- В настоящее время разработаны местные руководящие принципы аллергической иммунотерапии в нескольких разных странах / регионах мира. Их содержание кратко рассмотрено в этой главе.
- Сублингвальная и подкожная иммунотерапия была включена в качестве одного из вариантов лечения в нескольких руководствах по управлению аллергическими заболеваниями (ринит, астма и т.д.)
- Есть систематические обзоры по сублингвальной иммунотерапии, которые поддерживают ориентировочные рекомендации.
- Также нужно улучшить качество рукописных отчетов клинических испытаний, на которых основаны руководящие принципы сублингвальной иммунотерапии, например принимая во внимание критерии CONSORT.

Доказательная медицина стала неотъемлемой составляющей в подготовке руководящих принципов, обеспечении логических, прозрачных и применимых рамок, благодаря которым качество и актуальность клинических исследований можно было бы оценивать беспристрастно [276]. Тем не менее, стало ясно, что дополнительные факторы помимо научных данных должны способствовать составлению рекомендаций в пользу или против определенных действий при лечении пациентов. В ходе последнего десятилетия были разработаны новые системы для создания руководств и оценки, в том числе Система градации оценки рекомендаций, развития и оценивания (GRADE) [277].

Система GRADE была введена в качестве метода для поддержки использования клинических рекомендаций, полученных на основании анализа различных аспектов лечения в политике здравоохранения по принятию решений (рис. 4). Качество данных опубликованных исследований является основой руководящих принципов, но параметры безопасности, стоимости и мнения пациентов также учитываются при принятии окончательных рекомендаций. Инструменты для определения научного качества клинических испытаний, учитывающие внутреннюю и внешнюю проверку и риск смещения, являются неотъемлемой частью системы GRADE. В GRADE все клинические испытания, независимо от их проектирования, непременно учитываются, и качество их результатов устанавливается в соответствии с определенными параметрами (табл. 9) [126]. С 2004 года система GRADE адаптирована многими специалистами в качестве полезного инструмента для разработки руководящих принципов.

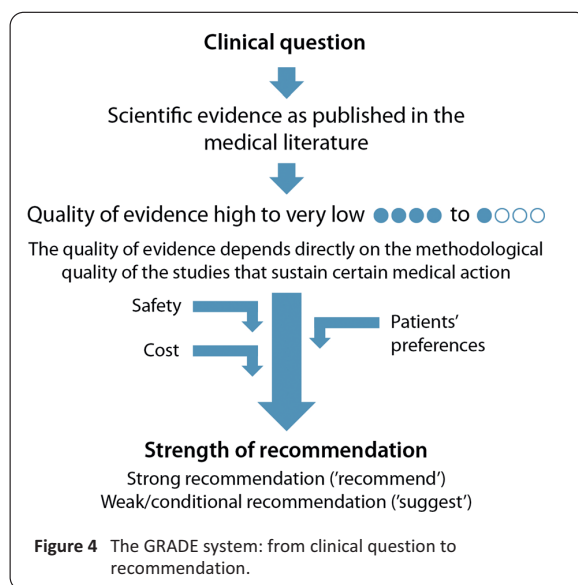


Рисунок 4. Система GRADE: От клинического вопроса к рекомендациям.

Таблиця 9

Моделі доказальств, використовуваних для виробки керівних принципів сублінгвальної імунотерапії

	Year	Evidence model	No. of RCTs*	Recommendation
<i>Specific guidelines on immunotherapy**</i>				
WHO consensus [278]	1989	None	0	None
EAACI1988 guidelines [279]	1988	None	0	None
EAACI1992 [280]	1992	None	0	None
WHO Position Paper [281]	1998	None	2	None
EAACILocal Immunotherapy [282]	1998	None	4	Suggested in adults
AAAAI/ACAAI Practice parameters [283]	2007	Shekelle [284]	14	SLIT as investigational in US (no FDA approval yet)
Canadian guidelines [285]	2006	None	10	SLIT evaluated positively as 'novel form', but no recommendation given
Argentinean guidelines [286]	2010	None*	No review	Indications on IT in general (AR, AC, Asthma) as co-treatment with medication. Extra indication for SLIT if SCIT is not tolerated/acceptable
AAAAI/ACAAI Practice parameters [102]	2011	Shekelle [284]	9	SLIT as investigational in US (No FDA approval yet)
British guidelines [287]	2011	SIGN	25	SLIT for adults and children with AR, after treatment failure with medication and avoidance.
Mexican guidelines [288]	2011	GRADE	18	Recommend SLIT for adults and children with AR and asthma; suggest for some cases of atopic dermatitis, latex allergy, and large local reactions to hymenoptera venom.
Chinese expert consensus on AIT for AR [289]	2011	Consensus	?	?
Finnish update on current care guidelines: AIT [290]	2012	?	?	Indicated for AR caused by grass pollen. Oral tolerance induction in children older than 5 y with severe food allergy.
<i>Other guidelines in which immunotherapy is mentioned</i>				
ARIA 2001 [291]	2001	Shekelle [284]	12	Recommended in adults, suggested in children
ARIA Update 2008 [159]	2008	Shekelle [284]	36	Indicated in the same conditions as SCIT: patients with rhinitis/conjunctivitis/asthma caused by pollen or HDM; patients who have presented systemic reactions during SCIT.
ARIA Update 2010 [292]	2010	GRADE	63	Suggests the use of pollen and HDM SLIT for allergic rhinitis in adults and of pollen SLIT in children. Does not suggest HDM SLIT in children for treatment of AR. Suggests SLIT in patients with AR+Asthma for asthma treatment (low quality evidence).
GA2 LEN/EAACI pocket guide for AIT [293]	2010	Based on WAO IT papers and ARIA 2001,2008, and 2010	No new review	
BSACI guidelines on Hymenoptera venom allergy [294]	2011	NICE accredited	0	SLIT for venom immunotherapy is mentioned as a future research area.
Guidelines for treatment of atopic eczema of the European Academy of Dermatology and Venereology [295]	2012	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation and DELPHI procedure.	0 (this is a Review of Guidelines not RCTs)	Allergen IT (not stating SLIT or SCIT) to aeroallergens may be useful in selected cases of atopic eczema.

*number of randomized controlled trials on SLIT the guidelines are based on.

**normal font: published in the original WAO SLIT position paper; bold font: new guidelines published since 2009. †Table of evidence and recommendation taken from other guidelines based on Shekelle [284].

AC = allergic conjunctivitis; AIT, allergen specific immunotherapy; AR, allergic rhinitis; FDA, US Food and Drug Administration; HDM, house dust mite; IT, immunotherapy; NICE = National institute for Health and Care excellence, RCT, randomized controlled trial; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (www.sign.ac.uk/); SLIT, sublingual immunotherapy.

РУКОВОДСТВО ПО ИММУНОТЕРАПИИ

С момента публикации исходного программного документа WAO по сублингвальной иммунотерапии (SLIT) [9] были опубликованы несколько новых руководящих принципов по аллергической иммунотерапии (AIT), в которых была рассмотрена и SLIT. Некоторые из этих новых руководящих принципов приняли систему GRADE и ее фактическую модель, тогда как другие сохранили систему Shekelle (табл. 9).

Канадское сообщество создало согласованный документ по иммунотерапии в 2006 году [285], в котором положительно оценивается SLIT как новая форма введения аллергена, но не было дано четких рекомендаций. Точно так же, 3-е обновление Американских Практических Параметров по иммунотерапии, [102] отозвалось о SLIT положительно, но также не дало никаких рекомендаций по ее использованию в Соединенных Штатах Америки (США), потому что до сих пор на рынке США нет одобренных соответствующих продуктов. Тем не менее, некоторые врачи из США применяют SLIT с использованием концентрированных экстрактов для подкожной иммунотерапии (SCIT) во флаконах [296-298]. Группа экспертов-аллергологов из США пришла к выводу, что утвержденные экстракты для SLIT, вероятно, будут на рынке США в ближайшем будущем, что должно улучшить доступ к аллергенной иммунотерапии для американских пациентов, страдающих аллергией. Однако группа также подняла ряд вопросов, касающихся профиля эффективности / безопасности SLIT по сравнению со SCIT, и того, насколько будет применима таблетка одного аллергена травы в лечении полисенсibilизированных пациентов, которые составляют большинство среди людей, проходящих SCIT в США [299].

В Аргентинском Руководстве по Аллергенной иммунотерапии для профилактики и лечения детской респираторной аллергии [286] проанализирована иммунотерапия в целом. Оно включает в себя таблицу с оценкой доказательств и уровня рекомендаций, взятых из других руководств, без определенного нового обзора литературы. Рекомендуют иммунотерапию для лечения аллергического ринита, аллергического конъюнктивита и астмы как дополнение к лекарствам. Руководящие принципы сделали специальное примечание, что SLIT применима у детей, которые не терпят или не принимают инъекции.

В Британские руководящие принципы по иммунотерапии для лечения аллергического ринита, утверждается, что и SCIT и SLIT являются эффективными для лечения взрослых и детей с тяжелым аллергическим ринитом, у которых не смогли добиться достаточного облегчения симптомов, несмотря на адекватное медицинское

лечение антигистаминными средствами и интраназальными кортикостероидами и использование мер по избеганию воздействия аллергена. В руководящих принципах заключили, что существует 1я категория доказательств в соответствии с Шотландским Руководством Межвузовской сети (SIGN) для оценки эффективности (<http://www.sign.ac.uk/webcite>) у взрослых и детей, и доказательства особенно сильны для сезонного поллиноза. Британские эксперты утверждают, что SCIT и SLIT, как было показано, предоставляют длительный профилактический эффект в течение нескольких лет после прекращения лечения. Однако для больных астмой баланс риск / польза является менее благоприятным, чем для пациентов с ринитом, и, следовательно, проведение иммунотерапии при астме в Соединенном Королевстве обычно не рекомендуется. Кроме того, в руководстве утверждается, что профиль безопасности SLIT лучше, чем у SCIT [287].

Мексиканские руководящие принципы включают глубокий анализ литературы по системе GRADE. SLIT рекомендуется в качестве альтернативы SCIT у детей и взрослых с аллергическим ринитом и / или астмой, у которых проводилась AIT с пылью и / или клещом домашней пыли (HDM), но отмечался отказ от инъекционного лечения или развились побочные реакции при SCIT. В Мексике постепенно повышают дозу SLIT, по крайней мере, через месяц после начала курса. SLIT предлагается также для отдельных пациентов с атопическим дерматитом и гиперчувствительностью к аэроаллергенам, аллергией на латекс или выраженными местными реакциями, вызванными аллергией на яд перепончатокрылых насекомых [288].

Узкая группа рингологов Китайского общества оториноларингологической хирургии головы и шеи, которое является частью Китайской медицинской ассоциации, написала Согласие экспертов по применению AIT для лечения аллергического ринита [289]. Так как полный текст документа написан на китайском языке, мы не могли проанализировать его точное содержание.

ДРУГИЕ РУКОВОДСТВА, В КОТОРЫХ УПОМЯНУТА ИММУНОТЕРАПИЯ

Есть несколько других связанных руководств, в которых упоминаются рекомендации для иммунотерапии, хотя не все указывают сублингвальный путь. Обновленная версия ARIA 2010 г. [292] включает систему для оценки доказательств. ARIA 2010 «предполагает» (то есть, слабо рекомендует) использование SLIT у взрослых с аллергическим ринитом без астмы, вызванной пылью или аллергией на HDM, и у детей с аллергическим ринитом, обусловленным пыльцевой аллергией. Если есть сопут-

ствуюча астма, ARIA 2010 предполагає, що SLIT повинна бути частиною інтегрального лікування астми. ARIA 2010 не оснований на публікаціях до 2009 і тому не включає декількох останніх високоякісних випробувань по SLIT, які можуть впливати на наступне оновлення.

GA² LEN / EAACI Карманний справочник по Аллергенной иммунотерапии для лечения аллергического ринита и астмы [293] цитує керівні принципи WAO і ARIA. Він рекомендує застосовувати АІТ для пацієнтів з помірною і важкою періодичним або персистируючим алергічним ринітом і легкою (контрольованою) алергічною астмою, викликану чітко визначеним алергеном; він особливо рекомендує АІТ у тих, хто не реагує на проводиме фармакологічне лікування. В цих керівних принципах заявляється, що незалежні дослідження показують однакову ефективність SCIT і SLIT при алергічному риніті і астмі при умові оптимального використання.

К іншим керівним принципам, в яких згадані імунотерапія, відносяться керівництво Британського товариства алергії і клінічної іммунології (BSACI) стосовно алергії на яд перепончатокрилих [294] і керівництво для лікування atopічної екзема Європейської академії дерматології і венерології [295] (табл. 9).

Італійські дослідники вивчали відповідність між міжнародними рекомендаціями і призначенням АІТ у 518 пацієнтів з 34 центрів алергії. Дослідження зосереджене на тому, що керівництва ARIA і GINA рекомендують призначати АІТ відповідно до тяжкості захворювання. Вони дійшли до висновку, що у пацієнтів з алергією на кліщ, що викликає риніт і бронхіальну астму, супутуюча патологія, тяжкість риніту і молодий вік є найбільш важливими факторами для призначення АІТ. Узгодженість призначення АІТ з керівними принципами у керівництва ARIA була краще ($r = 0,87$, $p = 0,001$), ніж у GINA ($p = 0,02$) [300].

КАЧЕСТВО МЕТА-АНАЛИЗОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПО SLIT

Були використані 3 типи наукових джерел для розробки керівних принципів, розглянутих вище. Це інші керівні принципи, систематичні огляди і клінічні випробування. Хоча систематичні огляди вважаються одним з основних стовпів доказової медицини, стало ясно, що систематичні огляди можуть бути різного рівня якості в залежності від якості включених досліджень і строгості аналітичного методу.

Мета-аналізи Cochrane, проведені під егідою спільної групи Cochrane, повинні відповідати найвищим стандартам якості. Оновлений мета-аналіз Cochrane по використанню SLIT для лікування алергічного риніту, опублікований Раділовичем і співавт. в 2011 році, включав аналіз результатів 42 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробувань. Він показав, що SLIT значно знижує симптоми риніту і потребує в ліках [1].

Якість опублікованих рукописів клінічних випробувань по алергенній імунотерапії не завжди є оптимальною, як показує аналіз CONSORT, присвячений публікаціям по SCIT і SLIT [211]. Лише невелика частка SLIT випробувань відповідає всім критеріям CONSORT. Так як це інструмент для оцінки опублікованих даних, отримані результати не обов'язково вказують на низьку якість самих випробувань, але вказують на необхідність покращення якості опублікованих документів. Для полегшення цієї задачі був опублікований перелік вимог CONSORT для алерген-специфічної імунотерапії [212].

ВЫВОДЫ И БУДУЩИЕ ПОТРЕБНОСТИ

З моменту публікації вихідного програмного документа WAO SLIT [9] було опубліковано декілька нових керівств, які зосереджені на алергенній імунотерапії. Всі відгуки підтримують використання SLIT для лікування сезонного алергічного риніту у дорослих і дітей, в той час як для лікування багаторічної алергії на HDM і бронхіальної астми доказовість ефективності SLIT слабше. Більшість керівств визнають SLIT більш безпечною, ніж SCIT. Однак є 6 повідомлень про важкі системні реакції на SLIT. Оскільки SLIT проводять вдома, пацієнти повинні бути інформовані про те, як розпізнавати і лікувати системні реакції.

Два недавніх довготривалих крупних рандомізованих контрольованих випробувань представили доказовість постійного довготривалого ефекту SLIT на протязі не менше 1 [120] і 2 [4] років після її припинення. Можливий профілактичний ефект SLIT по відношенню до розвитку астми у дітей з алергічним ринітом є головною метою великого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, яке в даний час знаходиться на стадії розробки (дослідження GAP) [119].

Систематичні огляди і мета-аналізи по-прежнему представляють найбільш надійні форми наукових доказовостей ефективності, але в них є певні обмеження. На-

пример, систематические обзоры основаны на клинических испытаниях, которые вербуют тщательно отобранных пациентов, поэтому экстраполяция на всех пациентов с аллергией не всегда оправдана. Существует также потенциальная проблема отрицательного смещения отбора в опубликованных данных и потенциала для отсутствия полной отчетности о вредных последствиях, которые могут исказить результаты последующих анализов. Недавнее эволюция «окончательных» адекватно мощных многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаний у детей и взрослых должна свести к минимуму эти проблемы. Кроме того, европейская и американская Академии аллергии, астмы и иммунологии установили проведение исследований эпиднадзора за АИТ, которые вскоре должны быть завершены [71,301]. Данные, полученные в этих реальных жизненных ситуациях, будут иметь важное значение для улучшения процесса принятия решений при дальнейшем развитии руководств.

НЕУДОВЛЕТВОРЕННЫЕ ПОТРЕБНОСТИ

- Руководящие принципы иммунотерапии должны быть основаны на современных признанных международной общественностью инструментах, таких как GRADE (Градация рекомендаций по оценке, разработке и оценке), SIGN (Руководство шотландской межвузовской сети) или NICE (Национальный институт здравоохранения и социального опыта), что сделает их более надежными.
- Рекомендации, приведенные в руководствах по иммунотерапии, следует различать для разных аллергических заболеваний, взрослых и детей, а в некоторых случаях – для разных групп аллергенов.
- Важно, сделать последние доказательства по SLIT более заметными и доступными, поэтому рекомендации по использованию SLIT в Руководствах по управлению, связанными аллергическими заболеваниями, должны быть основаны на последних данных.
- Для регуляции рекомендаций по использованию SLIT в Руководствах имеют решающее значение правильно проведенные исследования по ее воздействию на прогрессирующие заболевания и профилактике.
- Недавно опубликованная стандартизированная система отчетности для местных побочных эффектов, связанных с SLIT [76], должна быть использована в будущих клинических испытаниях, поскольку она дает более однородные результаты, которые могут быть использованы для составления глав по безопасности в руководствах.

ГЛАВА 12: ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ, ДОЗИРОВКИ И КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПО СОБЛЮДЕНИЮ

- Экстракты, поставляемые различными производителями в дома пациентов, по-прежнему количественно соответствуют справочным материалам по различным (по спецификации производителя) аналогам. Как следствие, сравнение силы действия различных препаратов аллергической иммунотерапии (АИТ) не представляется возможным.
- Стандартизация материалов и методов определения содержания основных аллергенов различных препаратов АИТ является предпочтительной. Первый шаг в этом направлении был сделан Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (ЕААЦИ) с помощью проекта “CREATE”.
- Соблюдение рекомендованного режима сублингвальной иммунотерапии (SLIT) имеет решающее значение для достижения надлежащей величины эффекта этой терапии. Реальные данные европейского рынка SLIT показывают низкий уровень соблюдения назначений.
- Существует явная необходимость в повышении приверженности к терапии путем систематического поддержания ее, а также ее детерминант и, приложения больших усилий для обучения пациентов, врачей общей практики (ВОП) и специалистов.

ДОЗИРОВКА

Хотя подъязычная иммунотерапия (SLIT) впервые была исследована более 25 лет назад в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом испытании [302], экстракты, поставляемые различными производителями для этой (причинной) терапии по-прежнему количественно отличаются и измеряются в различных единицах конкретных изготовителей, таких как «терапевтические единицы» (ТЕ), «единицы аллергена» (АЕ), и «индекс реактивности» (ИР) [303,304]. Это делает трудным или невозможным сравнение различных препаратов SLIT по силе действия.

В обзорной статье Larenas-Linnemann и соавт. обобщена вся имеющаяся информация, как это предусмотрено производителями по ежемесячным дозам различной продукции для SLIT [303]. Авторы сообщают, что эти дозы были от 5 до 45 раз выше, чем дозы продукции для подкожной иммунотерапии (SCIT) от тех же производителей. Тем не менее, сравнение различных продуктов SLIT не представлялось возможным, потому что отмечалась неоднородность по основным аллергенным экстрактам различных продуктов, а также ELISA и сывороточным анти-

телам, використовуваним для справочних екстрактів. Це привело авторів до висновку, що «ефективний діапазон доз [для SLIT] ще повинен бути визначений» [303].

Як наслідок, було б бажано мати стандартні матеріали та методи для визначення вмісту алергенів у різних препаратах SLIT. Перший крок у цьому напрямку був зроблений завдяки створенню проекту для розвитку стандартних зразків алергенних препаратів та валідації методів їх кількісного аналізу, який був ініційований EAACI в останнє десятиліття [226,228]. Первонаочальна мета полягала в створенні та перевірці аналізів і відповідних моноклональних (рекомбінантних) антитіл для кількісного визначення 2 найпоширеніших алергенів, Bet v1 та Phl p5, в діагностичних та терапевтичних екстрактах. Цей проект був виконаний Європейським директором по якості медицини та охорони здоров'я

(EDQM, <http://www.edqm.eu> webcite). В листопаді 2011 року EDQM опублікував достовірні дані кількісного лабораторного аналізу Bet v1 у різних екстрактах для того, щоб Європейська Фармакопея отримала аналізи та справочні матеріали, які стануть надійними критеріями кількісного порівняння в найближчому майбутньому.

СОДЕРЖАНИЕ АЛЛЕРГЕНОВ Phl p5 И Bet v1 В ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ SLIT

В 2007 році Сандер та ін. [304] досліджували щоденну кількість основного алергена Phl p5 у 10 різних екстрактах пилок трав, отриманих від різних європейських виробників, використовуючи перевірені методи ELISA (тест Bradford, інгібування зв'язування IgE до тимофеевської лугової в ImmunoCaps та 2-сторонній імуноферментний аналіз). Автори дійшли до висновку, що вміст Phl p5 у щоденних дозах препаратів SLIT – в діапазоні від 0,2 до 21,6 мкг (відгуки в [305]; табл. 10).

Таблиця 10

Суточные дозы Phl p5 в различных препаратах для SLIT *

Manufacturer**	Brand (concentration)	Daily doses of Phl p 5 (pg), analysis of Sander et al. 2009 [304]	Daily doses of Phl p 5 (pg), analysis of van den Hout et al. 2010 [306]
Allergopharma	Allerslit forte (715 000 SE/mL)	21.6	n.d.
Allergy-Therapeutics	Oralvac plus (768 000 TU/mL)	0.6	n.d.
ALK-Abello	Grazax (75 000 SQ-T)	5.0	5.0
ALK-Abello	SLIT one (1 000 STU/mL)	0.2	1.4 (SLIT one plus: 2 500 STU/mL)
ARTU Biologicals	Igevac (9 500 BE/mL)	7.8	n.d.
HAL Allergy	Sublivac B.E.S.T. (10 000 AU/mL)	3.6	6.2 (Sublivac FIX: 10 000 AUN/mL)
Immunotek	Sulgen (30 000 TU/mL)	0.9	n.d.
Laboratorios LETI	ToSL (100 HEPL/mL)	0.2	0.2
Stallergenes	Staloral 300 (300 IR/mL)	8.4	n.d.
Stallergenes	Oralair (300 IR)	n.d.	5.2

*Modified with permission from [304-306].

**Manufacturers are listed in alphabetic order.

HEPL, histamine equivalent prick leti; STU, standard treatment units; TU, therapeutic units; AU, allergen units; BE, biologische Einheiten; IR, index of reactivity; SQ-T, standardized quality units tablet; SE, sublinguale Einheiten; AUN, Allergy Units Native; n.d., not determined.

В 2009 екстракти були знову проаналізовані тією ж дослідницькою групою [306]. Сума основного алергена в 2 рідких препаратах для SLIT була змінена, і перші вимірювання проводилися для таблеток препарату пилки 1 трави, тому що таких не було на ринку в момент першого аналізу, про-

веденого за 2 роки до цього моменту. Деякі препарати для SLIT на ринку, такі як алергоїдні таблетки, не були включені в аналіз. Важливо відзначити, що виміряні дози всіх препаратів для SLIT були нижче сумм, опублікованих виробниками в їх власних аналізах [305].

Ежедневное количество основного аллергена Bet v 1 в 4 препаратах березы для SLIT было также проанализировано ([307], в обзоре [305]; табл. 11). Авторы пришли к выводу, что содержание аллергена в суточных дозах исследуемых препаратов для SLIT колебалась от 1,0 до 46,7 мкг.

Таблица 11
Суточные дозы Bet v 1 в 4 препаратах для SLIT *

Manufacturer**	Brand (concentration)	Daily doses of Bet v 1 (pg), analysis of Kerkvliet et al. 2011 [307]
ALK-Abello	SLIT one plus (2 500 STU/mL)	5.8
HAL Allergy	Sublivac FIX (10 000 AUN/mL)	46.7
Laboratorios LETI	TOLSL (100 HEPL/mL)	1.0
Stallergenes	Staloral (300 IR/mL)	25.4

*Modified with permission from [305,307].

**Manufacturers are listed in alphabetic order.

HEPL, histamine equivalent prick leti; STU, standard treatment units; IR, index of reactivity; AUN, Allergy Units Native.

Эти разнородные данные подчеркивают важность создания стандартизированных методов оценки содержания основных аллергенов в различных препаратах для SLIT, как это было предложено EDQM. Такой подход сделает возможным прямое сравнение различных продуктов для SLIT. Тем не менее, следует иметь в виду, что использование моноклональных антител даст только информацию о соответствующем основном аллергене в препаратах для SLIT. В таких продуктах, как травяно-пыльцевые экстракты с множественным доминированием основных аллергенов, получить информацию о содержании только одного маркерного аллергена, например, Phl p 5, было бы возможно, но опять же, сравнивать продукты для SLIT по этому показателю очень трудно.

ДОЗИРОВКА ДЛЯ ПРОДУКТОВ ДЛЯ SLIT НА РЫНКЕ

Дистрибуция SLIT-продукции на рынке сопровождается большим количеством различных рекомендаций касательно начала лечения, фазы повышения дозы и поддерживающей фазы (табл. 12).

Таблица 12

Специфические характеристики некоторых препаратов для SLIT на рынке*

Manufacturer	Brand	Initiation of therapy	Length of induction phase to reach maintenance dose	Maintenance therapy
Allergopharma (manufacturer) InfectoPharm (distributor)	InfectoSlit Gräser (formerly distributed and marketed as Allerslit forte)	Preseasonal start of SLIT is recommended, then perennial therapy	Updosing on 1st day under guidance of physician	4 drops daily, approximately 3 minutes before swallowing, thereafter 30 minutes no drinking or eating
ALK-Abello	SLIToneULTRA	Perennial start possible	SLIToneULTRA is provided in single-dose containers. Induction phase duration 5-10 days. Start with 50 SRU (Standardized Reactivity Units) for 5 days. Maintenance dose is 100 SRU, 150 SRU, or 300 SRU.	0.5 mL (one single-dose container) daily. Perennial intake.
ALK-Abello	GRAZAX	Perennial start possible.	No updosing phase needed, Start with maintenance dose, first intake under guidance of physician	One grass pollen tablet daily, dissolves immediately under the tongue. Perennial intake.
Allergy Therapeutics	Oralvac Compact	Perennial start possible	(Classical) Updosing at home over 10 days (bottle 1 to 3) or Updosing on 1st day under guidance of physician (bottle 3)	Dosing with a pump: Daily 3 pumps of bottle 3, minimum of 1-2 minutes before swallowing
HAL Allergy	Sublivac	Perennial start possible	Updosing at home over 5 days	5 drops daily, minimum of 1 minute, preferably 2-3 minutes before swallowing
Laboratorios LETI	TOL forte	Preseasonal perennial	Updosing at home. Maintenance dose reached in 2 days. Single concentration.	Dosing with a pump 2 pumps daily

Manufacturer	Brand	Initiation of therapy	Length of induction phase to reach maintenance dose	Maintenance therapy
Lofarma	LAIS Sublingual drops	Pre/coseasonal or perennial therapy	Updosing at home over 4 days	6 drops daily for 120 days minimum (pre/coseasonal treatment) or 6 drops twice per week (perennial treatment), Sublingual intake minimum of 1-2 minutes before swallowing
Lofarma	LAIS sublingual tablets	Pre/coseasonal or perennial therapy	Updosing at home over 4 days	1 tablet daily for 120 days minimum (pre/coseasonal treatment) or 2 tablets per week (perennial treatment) tablet dissolved under the tongue over a minimum of 1 minute
ROXALL	SULGEN Spray	Perennial start possible (also coseasonal)	Direct start with the maintenance dose at home (no updosing necessary)	2 spray doses daily, perlingual 2 minutes before swallowing
Stallergènes	Staloral	Preseasonal or coseasonal start, therapy interruption after season, optional perennial therapy	(Classical) Updosing at home over 11 days or Updosing on 1st day under guidance of physician ('ultra-rush')	8 pumps of bottle with highest concentration daily or optionally 4 pumps daily in perennial therapy
Stallergènes	Oralair	Preseasonal start (recommended 4 months before pollen season), coseasonal treatment, and then therapy interruption after season	Updosing at home over 3 days	One tablet (5-grass extract), dissolving over a minimum of 2 minutes

*Modified with permission from [308,309].

КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПО СОБЛЮДЕНИЮ

Как и для любого хронического заболевания, соблюдение лечения является одним из важнейших вопросов. Уровень соблюдения у отдельных больных, как правило, представлены как процент от предписанных доз лекарства, которые фактически приняты в течение определенного периода [310]. Нет согласованного стандарта приемлемого уровня соблюдения (который должен, в принципе, быть 100%); Однако считается, что соблюдение более 80% достаточно для эффективного лечения [310]. До сегодняшнего дня были использованы некоторые методы для измерения соблюдения терапии, но ни один из них не может считаться золотым стандартом.

Только 6 наблюдательных исследований специально рассматривали этот вопрос [75,311-315]. В целом оценили 1879 пациентов (848 взрослых, 154 подростков и 877 детей). Длительность периода наблюдения колебалась от 3 месяцев до 3 лет, а средний показатель соблюдения терапии составил около 80%. В так называемых «больших испытаниях», в которых участвовали более 150 пациентов, показатель соблюдения, как сообщается, составил около 90% (диапазон 88%-94%) и у детей, и у взрослых [183]. Хотя контролируемые исследования и ре-

альная жизнь являются различными ситуациями, оценка соблюдения терапии в больших испытаниях может быть принята в качестве полезной модели для предсказания возможных недостатков лечения в реальной жизни. Тем не менее, должно быть принято во внимание небольшое количество пациентов в этих исследованиях.

Напротив, менее обнадеживающие данные поступают с европейского рынка SLIT. Два недавних исследования показали значительное снижение показателя соблюдения лечения на протяжении длительного времени [263,264]. Согласно этим данным только 51% пациентов в Германии и 30% в Италии остались на SLIT дольше, чем 2 года. В другом анализе немецкого рынка соблюдение SLIT было еще ниже - только 16% после трех лет SLIT [316]. В недавно опубликованном сравнительном исследовании соблюдения SLIT и SCIT подтвердился низкий уровень соблюдения для обеих форм иммунотерапии, даже немного выше для SCIT [317].

Факторы, влияющие на соблюдение терапии также важно учитывать. Стоимость является одним из самых актуальных факторов, и это заметно при сравнении продаж препаратов для SLIT, когда лечение возмещается или выплачивается полностью из своего кармана пациента-

ми [263]. Еще один важный вопрос для рассмотрения - это обучение пациентов и информация о клинической и иммунологической пользе конкретной АИТ. В последнее время в небольшом исследовании сообщили о значительно более высоком уровне соблюдения у пациентов, которые имели короткую образовательную подготовку, чем в группе, получавшей только инструкции о введении препаратов для SLIT [318]. Кроме того, поскольку SLIT проводится дома без непосредственного надзора, является обязательным регулярный контроль. Vita и сотрудники сообщили соотношение между количеством последующих посещений и соблюдением лечения [270]. На самом деле, количество пациентов, которые отказались проходить терапию, было значительно ниже в группе больных, которых посещали 3 раза год, чем в группе пациентов, которые были оставлены без посещений на более длительные промежутки времени. В другом исследовании показали, что приемлемое соблюдение было достигнуто за счет использования электронного устройства для напоминания пациентам использовать SLIT регулярно в течение 10-недельного периода [319].

Однако должно быть подтверждено соотношение затраты / выгоды такого подхода в долгосрочной перспективе. Причины плохого соблюдения SLIT были решены в опросе, проведенном среди итальянских аллергологов [265]: в дополнение к необходимости образования и регулярного принятия последующих мер, исследователи подчеркивают такие вопросы, как переносимость и график лечения. Переносимость играет ключевую роль. Побочные эффекты, в основном местные реакции, составляют по меньшей мере одну четверть всех отказов в клинических испытаниях и уровень, вероятно, будет еще выше в условиях реальной жизни [320]. На самом деле степень тяжести, упорство симптомов или просто плохая осведомленность о местных реакциях может увеличить риск прекращения лечения, несмотря на его эффективность. Даже восприятие аллерген-специфической иммунотерапии среди врачей общей практики может иметь отношение к соблюдению SLIT: В другом итальянском опросе анкета с 11-пунктами об АИТ была отправлена к 200 врачам общей практики. Хотя отношение к этой терапии было в целом благоприятным, менее 50% врачей были в курсе, что международные руководства включают SLIT как вариант лечения и внесли предложения для его использования [210].

В заключение, создается впечатление, что есть возможность улучшения показателя соблюдения терапии путем систематического ее улучшения, а также ее детерминант, и, приложения больших усилий по обучению пациентов, врачей общей практики и специалистов.

ГЛАВА 13: ПЕРСПЕКТИВЫ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ

- Рекомбинантные аллергены можно считать перспективным будущим аллергенной иммунотерапии (АИТ). В настоящее время они используются в клинической практике для расширенной диагностики аллергии и, возможно, будут использоваться в будущем для АИТ.
- После истечения срока действия патента на биологический терапевтический продукт, подобные продукты могут появиться на рынке. Эти продукты не универсальные, а скорее определяются как "биоаналоги". Очень важно иметь продукты АИТ в категории биоподобий для сохранения качества лечения.
- Некоторые препараты для сублингвальной иммунотерапии (SLIT) включают адьюванты для усиления терапевтического эффекта путем модулирования иммунного ответа и / или дальнейшего улучшения профиля безопасности.
- Срок действия отдельных продуктов должен быть представлен в публикациях во избежание обобщенных и вводящих в заблуждение суждений о АИТ и для помощи регулирующим органам в оценке конкретных продуктов и врачам - в выборе научно поддерживаемых препаратов для иммунотерапии в своей практике.

РЕКОМБИНАНТНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Современная технология позволила синтез рекомбинантных белков, основным преимуществом которых являются физические, химические и иммунологические свойства. Стало возможным производить четко определенные рекомбинантные и синтетические вакцины от аллергии, которые помогут специально управлять механизмами развития аллергического заболевания [321]. Этот подход можно считать перспективным будущим АИТ, который приведет к разработке методики индивидуальной аллергенной иммунотерапии.

В соответствии с новой нормативно-правовой базой, вполне вероятно, что будет наблюдаться клиническое развитие метода иммунотерапии, как недавно сказал Кромвель [322]: «Персонализированная иммунотерапия по-прежнему очень отдаленная перспектива, но первые рекомбинантные продукты на основе отдельных аллергенов или определенные смеси могут выйти на рынок в течение ближайших 5 лет».

Более успешное использование рекомбинантных аллергенов уже имеет место в клинической практике при проведении расширенной диагностики аллергии.

БИОАНАЛОГИ

После истечения срока действия патента на биологический терапевтический продукт, подобные продукты могут появиться на рынке. Эти продукты не универсальны, а скорее определяются крупными контролирующими органами по всему миру как «биоподобия» [323]. Одним из основных отличий между «общим» и «биоподобным» является то, что биоаналоги должны пройти клиническую апробацию для регистрации, в том числе 3-х фазное исследование, как и в случае с оригинальным препаратом. Процесс регистрации продукции для АИТ начат всего несколько лет назад во многих странах.

Хотя истечение патента не является непосредственной проблемой, это очень важно иметь продукты для АИТ (биологические и биотехнологические) в категории биоподобий, чтобы сохранить качество лечения, предоставляемого пациентам с аллергией. На самом деле, наличие биоаналогов подразумевает, что проводятся конкретные исследования, клинический мониторинг и фармаконадзор для безопасного и надлежащего использования этих продуктов.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА И МОДИФИЦИРОВАННЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

Некоторые препараты для SLIT включают адьюванты для усиления терапевтического эффекта путем модулирования иммунного ответа или дальнейшего улучшения профиля безопасности. Вспомогательные вещества являются субстанциями, которые имеют потенциал для повышения иммуногенности антигенов или аллергенов, и в значительной степени исследованы в испытаниях по аллергенной иммунотерапии. Пероральные дендритные клетки могут быть идеальными клетками-мишенями для адьювантной SLIT, которая могла бы повысить толерантность, опосредованной этими клетками, и имитировать естественный контакт иммунной системы индивидуума с аллергенами [324].

Пробиотики были исследованы в качестве адьювантов для SLIT в мышиных моделях и привели к повышенной индукции толерантности [325,326]. При апробации другого подхода исследовали использование детоксифицированных бактериальных токсинов или углеводных полимеров в качестве адьювантов к аллергенам в виде «микрочастиц» и мукоадгезивных частиц [324,327-329]. Обнадешивающие предварительные клинические результаты у людей припадают на первую фазу ½ плацебо-контролируемых клинических испытаний, посвященных адьювантной SLIT с монофосфориллипидом А [16]. Специфические иммунологические механизмы, лежащие в основе терапевтического потенциала адьювантов и векторных систем, будут дополнительно исследованы в последующих испытаниях.

Химически модифицированные аллергенные препараты, пригодные для сублингвального введения, были получены с помощью карбамилирования нативного аллергена для поддержания его молекулярной размерности [330]. Эти препараты показали клиническую эффективность и иммунологический эффект в соответствующих клинических исследованиях [331,332]. Карбамилированные алергоиды имеют свойство понижать IgE-связывающую активность, что улучшает профиль безопасности и повышенную биодоступность, как наблюдалось в фармакокинетических исследованиях [333].

Эти усиленные особенности препаратов для SLIT с использованием вспомогательных веществ и модифицированных аллергенов показывают, что требуются специальный тонкий подбор доз и качественное оценивание реакции на дозу традиционных препаратов для SLIT.

СРОК ДЕЙСТВИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Мета-анализы подтвердили эффективность и безопасность SLIT [1,185,334-336]. Тем не менее, они оценили имеющиеся испытания без учета различий между продуктами, препаратами, дозировкой, графиками, а иногда - и аллергенами. Некоторые ученые призвали указать конкретную марку используемого продукта для иммунотерапии при публикации клинических испытаний по АИТ [337] и при положительных, и при отрицательных результатах. Это очень важно во избежание обобщенных и вводящих в заблуждение суждений об АИТ и может помочь регулирующим органам в оценке конкретных препаратов, а врачам в выборе научно поддерживаемых препаратов для аллергенной иммунотерапии в своей практике.

ГЛАВА 14: ПОВЫШЕНИЕ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ ОБЩЕСТВЕННОСТИ О СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

- Аллергическая иммунотерапия (АИТ) является эффективной в борьбе с симптомами аллергии, для их уменьшения, и даже в большей степени, чем фармакологические методы лечения астмы и аллергического ринита; тем не менее, осведомленность о АИТ по-прежнему низка.
- Стратегии по увеличению осведомленности о АИТ, включают следующее:
 - Ассоциации пациентов должны сотрудничать с медицинскими ассоциациями.
 - Сотрудничество между участковыми врачами и алергологами имеет важное значение.
 - Собственные образовательные программы должны быть направлены на повышение уровня знаний об АИТ.
 - Аллергические заболевания и АИТ все еще недостаточно признаны или не признаны руководящими органами во многих стра-

нах, хотя число пациентов с аллергией неуклонно растет.

- Требуется гармонизация нормативных документов различных стран.
- Научные общества должны сотрудничать на всех уровнях для предоставления консультаций и содействия этому процессу.
- Пропаганда и осведомленность государственных политиков будет иметь решающее значение для обеспечения большего объема ресурсов для проведения исследований по иммунотерапии и аналогичных превентивных стратегий.

Аллергическая иммунотерапия (АИТ) является эффективной в борьбе с симптомами аллергии, их уменьшения, и даже в большей степени, чем фармакологические методы лечения астмы и аллергического ринита; она также имеет продолжительное воздействие, которое сохраняется после прекращения лечения. Кроме того, иммунотерапия, как было показано, предотвращает развитие аллергических заболеваний и уменьшает риск развития сопутствующих заболеваний и новых эпизодов сенсибилизации. Таким образом, иммунотерапия в настоящее время - это единственное медицинское вмешательство, которое потенциально может изменить естественное течение аллергических заболеваний. Более стандартизированные экстракты, улучшенные методы и пути введения, такие как сублингвальная иммунотерапия (SLIT), способствуют дальнейшему расширению использования этой стратегии лечения. Повышение информированности и соответствующих познаний об иммунотерапии среди пациентов и политиков имеет важное значение для улучшения доступа, доступности и закреплению иммунотерапии в качестве лечения для всех подходящих пациентов.

Пациенты, получающие иммунотерапию, часто имеют плохую осведомленность и необоснованные ожидания по отношению к различным важным аспектам своего лечения. Тем не менее, распространение стратегии иммунотерапии показало, что соответствующие знания имеют решающее значение для более полного соответствия и эффективности иммунотерапии [181]. Около десяти лет назад исследование на основе обследования документально подтвердило, что 39% пациентов ожидало полного избавления от своей аллергии, 20% пациентов не имели ни малейшего представления о сроках ожидаемого улучшения, и 18% полагало, что улучшение произойдет в течение нескольких дней. Кроме того, 60% пациентов не знают о любой указанной соответствующей продолжительности лечения, 33% считают, что иммунотерапия не имеет побочных эффектов, и только 3,3% пациентов правильно определили все аллергены, к которым они прохо-

дили десенсибилизацию [338]. В последнее время итальянское многоцентровое исследование в большой когорте пациентов, получавших подкожную иммунотерапию (SCIT) или SLIT, обнаружило, что, несмотря на некоторые пробелы и заблуждения, большинство пациентов имели достаточный уровень знаний, восприятия, ожиданий и удовлетворенности от АИТ, которые были сходны с уровнем результатов, ожидаемых врачами [339]. В частности, большинство пациентов приобрели свои знания об АИТ от лечащего врача и воспринимают АИТ как безопасную и легко интегрируемую в повседневную жизнь терапию. Основными мотивами для использования АИТ были ее потенциальное влияние на естественное течение заболевания, сокращение потребности в противоаллергических лекарствах или устранение неудовлетворенности текущей фармакотерапией. Следует отметить, что SLIT часто считается легкой стратегией, лишенной побочных эффектов. Последовательные усилия по улучшению осведомленности непрофессиональной общественностью и пациентов на глобальном уровне будут иметь решающее значение для расширения знаний пациентов об АИТ, повышения степени их соответствия действительности, а также содействия успешности этого лечебного воздействия.

В последнее время несколько сообществ продвинулись вперед в повышении осведомленности об АИТ среди больных, в их числе Всемирная Организация по Аллергии и Европейская академия аллергии и клинической иммунологии [340,341] и экспертные группы [181], ориентированные на осведомленность об АИТ и ее реализацию.

Основные проблемные вопросы, определенные этими организациями, включали следующее:

- Недооценка научной поддержки АИТ.
- Увеличение сложности и времени, необходимого для выполнения соответствующих исследований по АИТ, по сравнению с клиническими испытаниями лекарственных средств.
- Отсутствие возмещения по препаратам для АИТ во многих странах.
- Ограниченность ресурсов для проведения и продвижения исследований по АИТ.

СТРАТЕГИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ПОВЫШЕНИЕ ИНФОРМИРОВАННОСТИ ОБ АИТ

Усилия организаций пациентов, врачей общей практики, специалистов не алергологического профиля здравоохранения и фармацевтов будут необходимы для повышения осведомленности об АИТ среди пациентов с аллергией. Кампании должны быть направлены на больных, а также - политиков.

Следующие стратегии способствуют повышению осведомленности об АИТ:

- Ассоциации пациентов должны сотрудничать с медицинскими ассоциациями, чтобы помочь в распространении знаний и информации о диагностике аллергии.
- Сотрудничество между участковыми врачами и аллергологами имеет важное значение. Правильная документация и инструкции лечащего аллерголога, а также формы, предназначенные для полной и точной документации терапии, являются жизненно важными компонентами безопасного лечения.
- Собственные образовательные программы должны быть направлены на повышение уровня знаний об АИТ в рамках сообщества.
- Несмотря на то, что аллергические заболевания и АИТ находятся в стадии рассмотрения регулирующими органами во многих странах, они все еще недостаточно признаны или не признаются вообще во многих других странах с растущим числом пациентов с аллергией.
- Для лучшей, единой практики и внедрения иммунотерапии требуется гармонизация нормативных документов различных стран. Научные общества должны сотрудничать на всех уровнях для предоставления консультаций и содействия этому процессу.
- Пропаганда и осведомленность государственных политиков имеет решающее значение для обеспечения большего объема ресурсов для проведения исследований по иммунотерапии и аналогичных превентивных стратегий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

GW Canonica заявляет, что он получал деньги за консультации от Allergy Therapeutics, ALK, Circassia, Hal, LoFarma и Stallergenes. Л. Кокс заявляет, что она получила деньги за консультацию от Stallergenes. R Pawankar заявляет, что она не имеет конфликта интересов. CE Баэна-Cagnani заявляет, что он не имеет конфликта интересов. M Blaiss заявляет, что он получает плату за консультационные услуги от компании Merck и Черкесии и сборы динамиков от Merck. S Bonini заявляет, что он получает вознаграждение за участие в экспертном совете собрания ALK и Stallergenes. J Буске заявляет, что он получил гонорар за: научные консультативные советы - Actelion, Almirall, Меда, Merck, MSD, Novartis, Sanofi-Aventis, Такеда, Teva, Uriach; и за лекции во время встреч - Almirall, AstraZeneca, Chiesi, GSK, Меда, Merck, MSD, Novartis, O. M. Pharma, Sanofi-Aventis, Schering Plough, Takeda, Teva, Uriach; и для Совета директоров по Stallergenes. Он получил гонорар за участие в научно-консультативных совещаниях, лекциях и пресс-обязательствах от Actelion, Almirall, AstraZeneca, Chiesi, GlaxoSmithKline, Меда,

Merck, Мерк Шарп & Доум, Novartis, O. M. Pharma, Sanofi-Aventis, Schering Plough, Stallergenes, Такеда, Тева, и Uriach. M Кальдерон заявляет, что он получил плату за консультационные услуги, гонорары за лекции и / или финансирования научных исследований из ALK, Stallergenes, Merck, Allergopharma, HAL, аллергии и терапии. E Compalati заявляет он получил научные гранты за консультации для печатных работ по Stallergenes и Lofarma spa (не имеет отношения к подготовке настоящего программного документа) и плату за лекции. SR Дарем заявляет он получил оплату услуги консультанта Имперского колледжа Лондона от Merck, ALK Abello, Stallergenes, Черкесии, Biomaу, Boehringer Ingelheim, и лекционных сборов от Merck и GSK. R Герт ван Вейк заявляет, что он получил консультационные гонорары от ALK-Abello и HAL, и спикер сборы от Allergopharma, и финансирование исследований от ALK. D Larenas-Linnemann заявляет, что она получает вознаграждение от MSD, ALK; гранты от MSD, Stallergenes, ALK, Allerquim; и находится в консультативном совете Hollister-Stier. H Нельсон заявляет, что он получил плату за консультации от Merck, разработчик для продажи в Соединенных Штатах и Канаде. G Passalacqua заявляет, что он получил консультационные или лекционные сборы с Lofarma SpA, Stallergenes Italia, GSK, MSD, Novartis, хотя это никакого отношения к этому документу не имеет. N Росарио заявляет, что он не имеет таких интересов. L Розенвассер заявляет, что он не имеет таких интересов. O Pfaar получил гранты на исследования от ALK-Abello, Дания; Allergopharma, Германия; Stallergenes, Франция; HAL, Нидерланды; Artu биологические препараты, Нидерланды; Allergy-Therapeutics/Bencard, Великобритания / Германия; Хартингтон, Испания; Lofarma, Италия; Novartis / Лети, Германия / Испания; Глаксо-Смит-Кляйн, Великобритания / Германия; Эссекс-Фарма, Германия; Cytos, Швейцария; Curalogic, Дания; Roxall, Германия; Biomaу, Австрия; Термо-Фишер, Германия; МЕДА-Pharma GmbH, Германия; и / или он занимал пост советника и в бюро для некоторых из вышеупомянутых лекарственных средств. Он получил гранты от HAL Allergy, Нидерланды / Германия, и Allergopharma, Германия; и он является консультантом HAL-Allergy, Нидерланды, LETI-Pharma/Novartis, Германия; Bencard, Германия; Stallergenes, Франция; и МЕДА-Фарма, Германия. D Райан заявляет, что он получил вознаграждение от Novartis, Меда, Uriach, GSK, MSD, и AstraZeneca. P Шмид-Grendelmeier заявляет, что он служил в качестве консультанта для Phadia Thermo Fisher AG, Allergopharma Германии, ALK-Abello Дании и Stallergenes Франции. G Сенна, E Valovirta, H Ван Бевер, P Vichyanond, U Wahn и O Юсуф, заявляют, что они не имеют конкурирующих интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

GWC, LC, и RP являются председателями и руководили разработкой документа. GWC предоставил новые данные в Главе 1. SRD, LR, и RP написали Главу 3. GP, DL-L, MC, и JB работали над Главой 4. LC, GP, и RGvW работали над Главой 5. SRD, GWC, EV, UW работали над Главой 6. DL-L, CEBC, GVB и MB работали над Главой 7. GWC, PS-G, NR, и CEBC работали над Главой 8. YO и DR работали над Главой 9. MC, EC, MB и SB написали Главу 10. DL-L, MC, PV, RGvW и HN работали над Главой 11. OP, GS и EV работали над Главой 12. MC, RP, GWC, LC, JB, и UW написали Главу 13. RP, CEBC и GWC работали над Главой 14. Представители членов сообщества

Всемирной Организации по Аллергии рассмотрели и прокомментировали документ во время составления. Совет директоров Всемирной Организации по Аллергии утвердил этот документ. Все авторы рассмотрели и утвердили окончательный документ.

БЛАГОДАРНОСТИ

WAO хотела бы поблагодарить председателей целевой группы, которая разработала этот документ за их руководство: Джорджо Вальтер Каноника, MD; Линде Кокс, доктора медицинских наук; и Руби Паванкар, доктора медицинских наук. Авторы благодарны Наоми Руф, PhD за ее услуги по техническому редактированию.

УДК 616-021.5:378.147:616.31-057:87:614.253.1

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРЕПОДАВАНИЯ АЛЛЕРГОЛОГИИ У ВРАЧЕЙ СТОМАТОЛОГОВ

ДИТЯТКОВСКАЯ Е.М.

Днепропетровский медицинский институт традиционной
и нетрадиционной терапии

Вступление. Концепция практической направленности обучения, включающая все компоненты дипломного и последипломного обучения врачей, заключается в обеспечении четких связей и взаимоотношений между процессами получения профессиональных знаний и формирования навыков и умений, которые дают возможность эффективно действовать в условиях реальной клинической практики. Необходимо учитывать особенности будущей специальности студентов для оптимизации их подготовки к практической деятельности.

Последние десятилетия характеризованы значительным ростом распространенности и заболеваемости аллергических болезней. По данным ВОЗ от 25% до 40% населения земного шара страдают аллергическим ринитом, крапивницей страдает от 15,5% до 31% популяции, хотя бы раз в жизни она возникает у 10-20% населения (Феденко Е.С., 2000). Существующие эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой распространенности атопического дерматита у детей (10-30%), на долю молодого возраста приходится от 5 до 30% всех обращений к дерматологу, аллергологу.

Во многих исследованиях показано, что атопический дерматит, начавшийся в детстве, продолжает персистировать у взрослых в 40-60% случаев. Значительно растет распространенность бронхиальной астмы (БА), в мире этим

заболеванием страдает 8-10% взрослых и 10-15% детей. Нарастает тяжесть течения БА. По некоторым данным, доля больных с тяжелым течением БА достигает 25-30%.

Таким образом, изучение аллергологии чрезвычайно важно как на дипломном, так и на последипломном этапах обучения. Не исключением являются и стоматологи, чья специальность связана с манипуляциями и введением различных препаратов, включая введение местных анестетиков практически всем пациентам.

Врач-стоматолог должен иметь представление о различных аллергических заболеваниях, уметь их диагностировать, учитывать при назначении лекарственных средств, оказывать неотложную помощь при возникновении аллергических реакций.

Цель работы – ознакомить студентов-стоматологов и врачей-стоматологов с различными типами аллергических реакций, их классификацией; составить алгоритмы сбора аллергологического анамнеза; научить диагностировать аллергические заболевания полости рта; предупредить развитие аллергических осложнений, а при их возникновении быстро и правильно оказывать неотложную помощь.

Для понимания механизма развития аллергических реакций, студенты должны изучить классификацию аллергических реакций по Gell и Coombs.