

© Балаболкин И.И., 2011

И.И. Балаболкин

## АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЕЕ ПРОВЕДЕНИЮ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В статье освещено современное состояние проблемы аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) детей с аллергическими заболеваниями. Представлены аллергены, используемые для АСИТ, способы ее проведения и влияние этого метода лечения на иммунный ответ, показаны высокая терапевтическая эффективность парентеральной, сублингвальной и интраназальной АСИТ при бронхиальной астме и поллинозах у детей.

*Ключевые слова:* аллергенспецифическая иммунотерапия, аллергические заболевания, дети, бронхиальная астма, поллинозы, парентеральная, сублингвальная, интраназальная аллергенспецифическая иммунотерапия.

Author present current views on allergen specific immunotherapy (ASIT) in children with allergic diseases. Allergens used for ASIT and ways of their usage and their influence upon immune response are presented, and high therapeutic efficacy of parenteral, sublingual and intranasal ASIT in cases of pediatric bronchial asthma and pollinosis is showed.

*Key words:* allergen specific immunotherapy, allergic diseases, children, bronchial asthma, pollinosis, parenteral, sublingual and intranasal ASIT.

Аллергические болезни являются одной из частых причин нарушения состояния здоровья детей. По данным эпидемиологических исследований, аллергические реакции и болезни отмечаются у 20–50% детского населения. Патогенетическую основу аллергических заболеваний составляет иммунное воспаление, возникающее под воздействием аллергенов вследствие нарушения регуляции иммунного ответа, наследственного предрасположения к аллергии [1], изменения барьерной функции органов и тканей [2]. Аллергия рассматривается как реакция организма на особенное в дозовом и временном отношении поступление аллергена во внутренние его среды [3]. В связи с этим в лечении аллергических болезней большое значение придается элиминации специфических триггерных факторов и применению иммунологических методов нивелирования воздействия причинно-значимых аллергенов [4].

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является в настоящее время единственным методом лечения, оказывающим влияние на естественное течение аллергических болезней с достижением стойкой клинической ремиссии за счет изменения реагирования иммунной системы организма на аллерген. АСИТ считается наиболее эффективным способом лечения аллергических болезней, как у детей, так и взрослых [5–9].

Метод АСИТ представляет собой введение в организм больного лечебных аллергенов (аллерговакцин) в возрастающих дозах до уровня, при котором возможно уменьшение проявлений болезни при последующей экспозиции с аллергеном.

**Характеристика лечебных аллергенов.** Для проведения АСИТ используют следующие группы лечебных аллергенов:

- водно-солевые экстракты аллергенов;
- модифицированные лечебные аллергены,

**Контактная информация:**

Балаболкин Иван Иванович – д.м.н., проф., член-корр. РАМН, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии ФГБУ НЦЗД РАМН

Адрес: 119991 г. Москва, Ломоносовский пр., 2/62

Тел.: (499) 134-06-07, E-mail: allnczd@mail.ru

Статья поступила 21.02.11, принята к печати 28.09.11.

произведенные путем полимеризации формальдегидом, глутаровым альдегидом (аллергоиды), получением сорбированных форм (на L-тирозине, гидроокиси алюминия, фосфата кальция и др.), с использованием разнообразных природных и синтетических носителей;

- сублингвальные аллергены;
- пероральные аллергены.

АСИТ проводится преимущественно водно-солевыми экстрактами причинно-значимых аллергенов, которые помимо аллергенных белков могут содержать другие примеси белкового и небелкового происхождения. Очищенные аллергены характеризуются высокой степенью антигенной стандартности, стабильности и активности на единицу массы, в связи с этим они обладают повышенной иммунологической безопасностью.

Модифицированные аллергены обладают более высоким профилем безопасности и выраженной иммуногенной активностью. В аллергологической практике для проведения АСИТ широко используются аллергоиды и депонированные лечебные аллергены.

За последние годы для проведения АСИТ стали чаще применяться сублингвальные аллергены, выпускаемые в виде растворов и дозируемые каплями. Стандартизация сублингвальных аллергенов производится в тех же единицах, что и лечебных аллергенов для подкожного введения, но дозы вводимых сублингвальных аллергенов во много раз выше, чем при подкожном введении. Существуют быстрорастворимые формы сублингвальных аллергенов в виде таблеток для однократного приема. В России для проведения АСИТ используются водно-солевые экстракты аллергенов, пыльцевые аллергоиды, сублингвальные аллергены производства Sevarpharma (Чехия), сорбированный на фосфате кальция пыльцевой аллерген – препарат Фосталь (Франция).

**Механизмы терапевтической эффективности АСИТ.** АСИТ проводится при IgE-опосредуемых аллергических заболеваниях: атопической бронхиальной астме (БА), персистирующем (круглогодичном) аллергическом рините (АР), интермиттирующем (сезонном) АР, поллинозах, дермореспираторном синдроме (ДРС), инсектной аллергии.

Развитие указанных заболеваний в значительной мере связано с снижением контроля Treg-клетками (CD4+CD25+FOXP3 Treg, Tr1, Th3) гиперактивации иммунной системы [10]. Под влиянием АСИТ отмечается усиление регуляторной функции Tr1, Th3, CD4+CD25+Treg, проявляемое повышением продукции IL10, TGFβ, уменьшением пролиферации аллергенспецифических Т-лимфоцитов, супрессией IgE-ответа, формированием аллергенспецифической толерантности. При проведении АСИТ под воздействием интенсивной антигенной стимуляции происходит перестройка иммунного

ответа на новый тип иммунного ответа, характеризуемый увеличением продукции IFNγ и IL10 Т-клетками, повышением содержания CD4+CD25+FOXP3+Т-клеток, увеличением числа клеток, продуцирующих IL12, что свидетельствует о переключении Th2-цитокинового профиля на Th1-цитокиновый профиль [11]. Под воздействием АСИТ клещевыми и пыльцевыми аллергенами у детей с БА отмечается повышение продукции IL10, IL2, IFNγ и снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL1, TNFα, IL6, IL8) в сыворотке крови [12]. Снижение активности Th2-лимфоцитов на фоне АСИТ проявлялось в снижении продукции IL4. Под влиянием АСИТ наблюдается усиление экспрессии рецепторов для IL2, что способствует уменьшению дисбаланса Th1/Th2-лимфоцитов. При позитивном результате АСИТ у детей с БА обнаружено снижение уровня E-селектина, ICAM-1 и RANTES [12]. Снижение факторов миграции лейкоцитов при АСИТ способствует уменьшению аллергического воспаления бронхов и восстановлению бронхиальной проходимости у больных БА.

Положительный результат АСИТ сопровождается увеличением продукции IgG-антител, повышением уровня IgG и IgA в секретах, супрессией сезонного повышения уровня специфических IgE-антител к пыльцевым аллергенам при поллинозах, сменяющейся при длительной АСИТ снижением их продукции, уменьшением количества медиаторов, высвобождаемых тучными клетками и базофилами при экспозиции с причинно-значимыми аллергенами, восстановлением баланса между Т-хелперами и Т-супрессорами [2, 4]. Уровень блокирующих антител в сыворотке крови коррелирует с суммарной дозой введенной при АСИТ аллергенной вакцины. Содержание специфических IgG в сыворотке крови достигает максимума после 2 лет АСИТ и в последующем не претерпевает существенных изменений. Повышение содержания IgG в сыворотке крови под влиянием АСИТ происходит в основном за счет субкласса IgG<sub>4</sub> и в меньшей степени субкласса IgG<sub>1</sub>, при проведении АСИТ аллергеном *Cladosporium herbarum* IgG-ответ включает в себя также повышение IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> [13].

При АСИТ изменяется и продукция специфических IgE-антител. После первого ее курса аллергенами плесневых грибов, *Dermatophagoides pteronyssinus* наблюдается повышение специфических IgE-антител, при продолжении ее в течение нескольких лет отмечается постепенное снижение уровня общего и специфических IgE в сыворотке крови до значений нормы [7]. У детей с поллинозом проведенная до начала сезона цветения причинно-значимых растений АСИТ тормозит сезонный прирост продукции специфических IgE-антител [9]. При АСИТ IgE-ответ обычно становится более выраженным при введении низкой

концентрации лечебного аллергена, в то время как повышение уровня специфических  $IgG_4$ -антител обычно представляет собой позднюю реакцию на высокую концентрацию вводимого аллергена.

АСИТ может избирательно стимулировать аллергенспецифический  $IgA_2$ -ответ, продукцию  $IL10$  и  $TGF\beta$ . Следовательно, АСИТ, стимулируя  $IgA_2$ -ответ, через увеличение экспрессии в тканях  $TGF\beta$  и  $IL10$  может способствовать развитию толерантности к причинно-значимым аллергенам [14].

Результатом изменения характера реагирования на аллерген после успешно проведенной АСИТ является снижение тканевой (органной) чувствительности при воздействии на организм аллергена, снижение неспецифической тканевой гиперреактивности, ингибирование морфологических и функциональных признаков аллергического воспаления.

**Показания для проведения АСИТ.** Основным показанием для проведения АСИТ является невозможность прекращения контакта с причинно-значимыми аллергенами и среди них прежде всего с такими, как аллергены домашней пыли, микрочлещей домашней пыли, пыльцевые аллергены, аллергены некоторых плесневых грибов. АСИТ проводится больным инсектной аллергией, проявляемой системными аллергическими реакциями, возникающими чаще всего у таких пациентов при укусе пчелами и осами.

АСИТ сравнительно редко проводится при пищевой аллергии. Имеются сообщения об эффективности ее аллергенами коровьего молока, куриных яиц у детей раннего возраста, страдающих гастроинтестинальной пищевой аллергией и атопическим дерматитом [15]. В то же время другие исследователи отмечают низкую эффективность АСИТ при пищевой аллергии у детей [16]. Проведение парентеральной АСИТ у подростков с сочетанными проявлениями поллиноза и пищевой аллергии к продуктам, имеющим перекрестную аллергическую реактивность с пыльцевыми антигенами, оказывается эффективной у 80% больных поллинозом и у 52% пациентов с пищевой аллергией.

Имеются сообщения об эффективности АСИТ при БА у детей, ассоциированной с бактериальной сенсibilизацией, подтвержденной обнаружением в сыворотке крови специфических  $IgE$  к бактериальным аллергенам, при этом отмечено позитивное влияние ее на течение болезни у 82% больных [17].

АСИТ при аллергических заболеваниях у детей может проводиться только при четком подтверждении причинно-значимой роли аллергенов в патогенезе болезни и установлении  $IgE$ -опосредуемого механизма ее развития. АСИТ может проводиться не более чем 3 группами лечебных аллергенов. Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов рекомендует начинать АСИТ детям с 5 лет и старше; больным младше

5 лет АСИТ проводится по поводу тяжелой инсектной аллергии.

Больным БА АСИТ должна проводиться и при хорошем ответе на фармакотерапию, поскольку только специфическая иммунотерапия способствует достижению ремиссии признаков болезни и видоизменению ее течения за счет достижения аллергенспецифической толерантности.

**Противопоказания для АСИТ.** АСИТ не проводится при обострении аллергических болезней, при сочетанных проявлениях их с иммунодефицитами, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, воспалительных заболеваниях печени, почек, поджелудочной железы. Противопоказанием для проведения АСИТ является также наличие аутоиммунных заболеваний, острых инфекционных болезней. АСИТ противопоказана больным, получающим лечение  $\beta$ -адреноблокаторами. АСИТ не может проводиться детям с неконтролируемой или частично контролируемой БА.

**Методы АСИТ, используемые в лечении аллергических болезней у детей.** Выбор аллергена для проведения АСИТ основывается на оценке данных аллергологического анамнеза, результатов кожного тестирования, аллергодиагностики *in vitro*, проведении при необходимости провокационных назальных и конъюнктивальных тестов с аллергенами.

Аллергенспецифическая диагностика и АСИТ проводятся только врачом-аллергологом в специально оборудованных аллергологических кабинетах.

В настоящее время используются инъекционные и неинъекционные методы проведения АСИТ.

Инъекционный способ проведения АСИТ состоит в подкожном введении аллергенов в нижнюю треть плеча.

К неинъекционным методам АСИТ относятся следующие способы ее проведения:

- пероральный метод, который предусматривает одномоментное проглатывание аллергена в каплях, таблетках или капсулах;
- сублингвальный – при этом методе лечения аллерген удерживается под языком в течение 1–2 мин и затем проглатывается или выплевывается;
- интраназальный – при этом методе водная или порошкообразная форма аллергена вводится в нос при помощи пипетки или специального устройства.

В зависимости от длительности курсового лечения выделяют круглогодичную, предсезонную и сезонную АСИТ. При выявлении причинно-значимой бытовой сенсibilизации проводят круглогодичную специфическую иммунотерапию. При поллинозе осуществляется предсезонная АСИТ.

Лечебную смесь аллергенов для иммунотерапии готовят с учетом выраженности выявляемой

Таблица 1

## Схема АСИТ неинфекционными аллергенами

Разведение аллергена	PNU, мл	Доза вводимого аллергена
1:1 000 000 ( $10^{-6}$ )	0,01	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5-0,6-0,7-0,8-0,9
1:100 000 ( $10^{-5}$ )	0,1	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5-0,6-0,7-0,8-0,9
1:10 000 ( $10^{-4}$ )	1,0	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5-0,6-0,7-0,8-0,9
1:1000 ( $10^{-3}$ )	10,0	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5-0,6-0,7-0,8-0,9
1:100 ( $10^{-2}$ )	100,0	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5-0,6-0,7-0,8-0,9
1:10 ( $10^{-1}$ )	1000,0	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5-0,6-0,7-0,8-0,9

к ним чувствительности, выбирая при этом главные, клинически значимые аллергены. Не рекомендуется смешивать неродственные аллергены, поскольку они обладают взаимно подавляющей активностью (пыльцевые аллергены теряют свою активность при смешивании с аллергенами клещей домашней пыли, плесеней, тараканов) [2].

Начальную дозу лечебных аллергенов подбирают путем алергометрического титрования с использованием prick-теста или внутрикожного теста с последующим началом АСИТ с разведения аллергенов, вызвавших сомнительную или слабо положительную реакцию. Чаще всего АСИТ начинают с введения аллергенов в разведении 1:1 000 000 ( $10^{-6}$ ).

Парентеральный способ терапии является основным методом АСИТ. При данном способе иммунотерапии осуществляют постепенное наращивание дозы вводимого аллергена до достижения максимальной терапевтической дозы и в последующем проводят поддерживающую терапию. На этапе достижения максимальной терапевтической дозы лечебные аллергены в концентрации с  $10^{-6}$  (0,01 PNU в 1 мл) по  $10^{-4}$  (1 PNU в 1 мл) вводят подкожно ежедневно или через день, затем с интервалом в 7–10 дней до достижения поддерживающей дозы, которую вводят с интервалом в 14 дней. У больных поллинозами детей АСИТ заканчивают за 2 недели до начала сезона цветения причинно-значимых растений. В табл. 1 приведена примерная схема АСИТ неинфекционными аллергенами.

В последние годы в аллергологической практике стала шире использоваться ускоренная схема проведения АСИТ, разработанная Ю.А. Порошиной, О.В. Полсачевой и Е.В. Передковой в 1988 г. [18]. В табл. 2 приведена ускоренная схема АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов.

Ускоренные схемы АСИТ используют в случаях, когда возникает необходимость в сокращении сроков лечения и в ускорении достижения поддерживающей дозы лечебных аллергенов для продолжения лечения. При проведении парентеральной АСИТ по ускоренной схеме аллергены вводят подкожно от 2 до 3 раз в день, лечение проводится в аллергологическом отделении.

Парентеральная АСИТ может проводиться модифицированными аллергенами. Аллергоиды обладают уменьшенной аллергенностью и значительной иммуногенностью. Применение их позволяет повысить эффективность лечения за счет введения большей суммарной дозы лечебных аллергенов и меньшей частоты развития побочных явлений. В табл. 3 приведена схема АСИТ отечественными аллергоидами из пыльцы деревьев, злаковых трав, полыни, домашней пыли.

Первые подкожные инъекции аллергоидов проводятся ежедневно или через день. При введении аллергоидов в разведении 1:100 интервал между инъекциями увеличивается и составляет 3 дня. При иммунотерапии аллергоидами может вводиться подкожно цельный аллергоид с интервалом в 7 дней.

К пролонгированным формам лечебных аллергенов относится препарат Фосталь (Франция), содержащий ультрафильтрованный экстракт смеси пыльцы деревьев (ольха, береза, граб, орешник обыкновенный), который адсорбирован на суспензии фосфата кальция. Содержание активного вещества в препарате выражается индексом реактивности (ИР/мл), определяемым с использованием экстракта аллергена 100 ИР/мл при кожном тестировании.

Для достижения максимальной терапевтической дозы осуществляется постоянное увеличение подкожно вводимой дозы аллергена с минимальной концентрации 0,01 ИР/мл до максимальной 10 ИР/мл (табл. 4).

Для проведения поддерживающей терапии препарат вводится в концентрации 10 ИР/мл в объеме 0,8 мл. Первые две поддерживающие инъекции препарата Фосталь вводятся с интервалом 15 дней, затем 1 раз в месяц или реже, но интервал между инъекциями не должен превышать 6 недель. Иммунотерапия поддерживающей дозой этого препарата проводится в течение 3–5 лет. АСИТ препаратом Фосталь достаточно эффективна у больных поллинозом [19].

За последние годы в лечении детей с атопическими болезнями широкое применение находит сублингвальная АСИТ. Терапевтическую эффективность ее связывают с взаимодействием

Таблица 2

## Ускоренная схема АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов

Дни	№ инъекции	Разведение аллергена	Доза в мл	PNU в дозе
1	1	1:1 000 000	0,2	0,002
	2		0,4	0,004
	3		0,8	0,008
2	4	1:100 000	0,2	0,02
	5		0,4	0,04
	6		0,8	0,08
3	7	1:10 000	0,2	0,2
	8		0,4	0,4
	9		0,8	0,8
4	10	1:1000	0,2	2
	11		0,4	4
	12		0,8	8
5	13	1:100	0,2	20
	14		0,3	30
	15		0,4	40
6	16	1:100	0,5	50
	17		0,6	60
	18		0,7	70
7	19	1:100	0,8	80
	20	1:10	0,9	90
	21		0,1	100
8	22	1:10	0,2	200
	23		0,3	300
	24		0,4	400
9	25	1:10	0,5	500
	26		0,6	600
	27		0,7	700
10	28	1:10	0,8	800
	29		0,9	900
	30		1,0	1000

высоких доз лечебного аллергена с мукозальной иммунной системой, приводящим к формированию аллергенспецифической толерантности [20]. Сублингвальная АСИТ вызывает увеличение числа CD4+CD25+Foxp3+ клеток в слизистой оболочке полости рта, сопровождающееся повышением содержания в сыворотке крови аллергенспецифических IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>4</sub>, а также возрастанием в сезон цветения растений уровней IgA<sub>1</sub> и IgA<sub>2</sub> [21]. Установлено, что под влиянием проводимой сублингвальной АСИТ при поллинозах после 2 лет лечения отмечается возрастание аллергенспецифических IgE, IgG, IgG<sub>4</sub>, IgA, а также TGFβ, при этом выявляется связь между повышением IgA и TGFβ после первого и второго курса сублингвальной АСИТ [22].

В настоящее время в России сублингвальная АСИТ проводится у детей в основном стандартизированными аллергенами: весенняя смесь ранняя (аллергены пыльцы деревьев), смесь трав (аллергены пыльцы луговых трав), осенняя смесь пыльцевая (аллергены пыльцы сорных трав) и

Таблица 3

## Схема АСИТ аллергоидами

№ инъекции	Разведение аллергена	Доза в мл	PNU в дозе
1	1:10 000	0,1	0,1
2		0,3	0,3
3		0,7	0,7
4	1:1000	0,1	1
5		0,3	3
6		0,7	7
7	1:100	0,1	10
8		0,3	30
9		0,5	50
10		0,7	70
11	1:10	0,1	100
12		0,3	300
13		0,5	500
14		0,7	700
15		0,9	900
16	цельный	0,1	1000
17		0,2	2000
18		0,3	3000
19		0,4	4000
20		0,5	5000
21		0,6	6000
22		0,7	7000
23		0,8	8000
24		0,9	9000
25		1,0	10 000

смесь плесеней наружных (грибковые аллергены) фирмы Sevapharma (Чехия).

Содержание активного вещества в указанных аллергенах выражено в биологических единицах JSK (единица стандартного качества), соответствующих PNU. Аллергены выпускаются во флаконах с различной концентрацией: 0,1; 1; 10; 100;

Таблица 4

## Схема проведения АСИТ препаратом Фосталь

Номер флакона и цвет крышечки	Концентрация аллергена во флаконе, ИР/мл	Объем вводимого аллергена, ИР/мл	Неделя
Серый	0,01	0,1	1
		0,2	2
		0,4	3
		0,8	4
№ 1 желтый	0,1	0,1	5
		0,2	6
		0,4	7
№ 2 зеленый	1	0,8	8
		0,1	9
		0,2	10
№ 3 голубой	10	0,4	11
		0,8	12
		0,1	13
		0,2	14
		0,4	15
		0,6	16
		0,8	17

1000 и 10 000 JSK/мл (PNU/мл). АСИТ проводится в 2 этапа: фаза инициации (она характеризуется постепенным повышением доз и концентрации до предельно допустимой дозы) и фаза поддержания, которая характеризуется многократной подачей максимально допустимой дозы. Начиная с 1 капли минимальной концентрации (0,1 JSK), каждый последующий прием доза повышается на 1 каплю вплоть до дозы 10 капель (табл. 5).

В последующем переходят на более высокую концентрацию и опять повышают дозу от 1 до 10 капель. По достижении наивысшей концентрации максимальное количество (10 капель в сутки) назначают 3 раза в неделю. Кратность назначения препарата корректируется в соответствии с переносимостью препарата и состоянием больного. Сублингвальная АСИТ может проводиться как круглогодично, так и в предсезонный период.

**Клиническая эффективность АСИТ.** АСИТ видоизменяет характер реагирования иммунной системы на аллерген и влияет на естественное течение аллергических болезней. Под ее воздействием отмечается снижение органной и тканевой чувствительности к причинно-значимым аллергенам; проведение ее способствует достижению длительной и стойкой ремиссии аллергических заболеваний, уменьшению потребности в противоаллергических препаратах. АСИТ более эффективна на раннем этапе болезни, она предупреждает расширение спектра сенсibilизации, лечебное действие АСИТ достигается в полной мере после повторных (3–5) курсов лечения.

Наиболее часто АСИТ проводится у детей с атопической БА, поллинозами, АР.

Достаточно эффективна АСИТ при атопической БА [23–28]. При проведении ее аллергенами домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus* парентеральным, сублингвальным и интраназальным способом положительный результат лечения достигается соответственно у 86, 82 и 87% больных с этим заболеванием [12]. У детей с легким течением БА положительный результат ее отмечается в 86%, при среднетяжелом – в 81,5% случаев. При тяжелой БА АСИТ проводилась при достижении контроля за течением болезни проведением базисной (противовоспалительной) терапии. Положительный результат АСИТ у детей с тяжелой БА был ниже, чем при легкой и среднетяжелой – 65,4% случаев.

Более эффективна АСИТ при БА у детей с мовалентной сенсibilизацией, чем при БА с поливалентной сенсibilизацией (соответственно у 82,4 и 71,7%). Эффективность неинвазивной АСИТ при БА была выше у детей в возрасте 3–5 лет (86,2% положительных результатов) по сравнению с детьми старшего возраста (в 77% случаев).

Для проведения АСИТ у больных БА также используются аллергены плесневых грибов: лечение ими проводится после подтверждения IgE-

Таблица 5

**Схема проведения АСИТ аллергенами Sevarpharma (Чехия) для сублингвального применения на этапе достижения максимальной терапевтической дозы**

Концентрация аллергена во флаконе	Дозирование	День
1	1 капля	1
	2 капли	2
	3 капли	3
	4 капли	4
	5 капель	5
	6 капель	6
	7 капель	7
	8 капель	8
	9 капель	9
	10 капель	10
10	1 капля	11
	2 капли	12
	3 капли	13
	4 капли	14
	5 капель	15
	6 капель	16
	7 капель	17
	8 капель	18
	9 капель	19
	10 капель	20
100	1 капля	21
	2 капли	22
	3 капли	23
	4 капли	24
	5 капель	25
	6 капель	26
	7 капель	27
	8 капель	28
	9 капель	29
	10 капель	30
1000	1 капля	31
	2 капли	32
	3 капли	33
	4 капли	34
	5 капель	35
	6 капель	36
	7 капель	37
	8 капель	38
	9 капель	39
	10 капель	40
10 000	1 капля	41
	2 капли	42
	3 капли	43
	4 капли	44
	5 капель	45
	6 капель	46
	7 капель	47
	8 капель	48
	9 капель	49
	10 капель	50

опосредуемого механизма болезни и этиологической значимости в развитии сенсibilизации к этим аллергенам.

При БА, обусловленной сенсibilизацией к аллергенам домашних животных (кошки, собаки), при отказе родителей устранить их из жилого помещения достаточно эффективной может быть АСИТ эпидермальными аллергенами. После

3-летнего курса АСИТ вакциной, приготовленной из перхоти кошки, толерантность к этим животным сохранялась у больных БА в течение 5 лет после ее завершения [26].

Атопическая БА у 63% детей сопровождается сопутствующим круглогодичным (персистирующим) АР. После проведения АСИТ у 80% этих больных было отмечено уменьшение симптомов АР, улучшение назальной проходимости и достижение устойчивой ремиссии болезни [4, 6]. Проведение АСИТ при АР может предотвратить развитие БА у детей.

АСИТ является наиболее эффективным методом лечения поллинозов. Наиболее эффективна при поллинозах у детей парентеральная АСИТ. После первого года лечения положительный результат отмечается у 92,7% больных, с увеличением продолжительности иммунотерапии до 2–3 лет увеличивается и число ее отличных и хороших результатов [4].

При поллинозах у детей и подростков эффективна сублингвальная АСИТ, проведение которой позволяет достигнуть ремиссии болезни или уменьшения проявлений ее у 85,7% больных [27]. Значительное уменьшение симптомов поллиноза чаще отмечается у больных, получивших при сублингвальной АСИТ более высокую суммарную дозу причинно-значимых пыльцевых аллергенов [28]. Парентеральная АСИТ высокоэффективна при сезонном (интермиттирующем) аллергическом конъюнктивите, обусловленном пыльцевой сенсibilизацией [29]. При поллинозах у детей интраназальная АСИТ позволяет добиться отличных и хороших результатов у 71,9% больных [30]. Достаточно эффективна при поллинозах у детей интраназальная АСИТ пыльцевыми алергоидами [8, 31, 32] и пероральными алергенами [8, 33, 34].

Укусы перепончатокрылых насекомых (ос, пчел, шмелей, шершней) являются одной из наиболее частых причин развития системных аллергических реакций, проявляемых крапивницей, ангиотеками кожи, подкожной клетчатки, слизистых оболочек, бронхоспазмом, спазмом гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, про-

явлениями сердечно-сосудистой недостаточности, а у отдельных больных и анафилактического шока.

АСИТ алерговакцинами из ядов насекомых проводится без возрастных ограничений детям, в анамнезе которых имеются указания на тяжелые системные алергические реакции на укусы насекомых и положительные кожные реакции на инсектные алергены. В настоящее время для проведения АСИТ используют алерговакцины из яда насекомых. Проводится парентеральная предсезонная АСИТ с начала зимы до конца весны, а на протяжении лета до середины осени вводятся поддерживающие дозы алерговакцин, продолжительность лечения составляет 3–5 лет, положительные результаты АСИТ алерговакцинами из ядов насекомых составляют 90–95%. Иммунотерапия алерговакцинами из ядов насекомых более эффективна по сравнению с лечением алерговакцинами из тел насекомых [35].

**Безопасность АСИТ.** При проведении парентеральной АСИТ побочные явления в виде крапивницы и бронхоспазма отмечаются у 2,8% детей с БА [23]. В ходе сублингвальной АСИТ системных реакций не было. Возникшие при проведении сублингвальной АСИТ у 11% детей с поллинозом побочные реакции проявлялись обострением АР, атопического дерматита и БА [27]. У 16,7% детей, получавших сублингвальную АСИТ, и у 28,9% больных при интраназальной АСИТ были выявлены местные побочные реакции в виде обострения АР, зуда слизистой оболочки губ и щек, исчезавших после назначения антигистаминных препаратов [12]. Частота побочных явлений при проведении АСИТ меньше при использовании высокоочищенных, стандартизированных алергенов и постепенном наращивании дозы лечебных алергенов. Тщательное наблюдение за ребенком в ходе иммунотерапии, индивидуальный, с учетом состояния больного, подход к наращиванию дозы лечебных алергенов, достижение максимальной дозы вводимых алергенов и последующее проведение продолжительной поддерживающей терапии являются важным условием для достижения оптимального эффекта АСИТ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Blaser K. Role of T-cell subtypes in allergic inflammation. In: T-cell-regulation in allergy, asthma and atopic skin diseases. Chemical Immunology and Allergy. 2008; 94: 11–15.
2. Гуцин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и алергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа, 2010: 228 с.
3. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М.: Фармарус Принт Медиа, 1998: 252 с.
4. Лечение алергических болезней у детей. Под ред. И.И. Балаболкина. М.: Медицинское информационное агентство, 2008: 349 с.
5. Mailing HJ, Week B. Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical immunology. J. Allergy. 1993; 48 (Suppl. 14): 9–35.
6. Соколова Т.С. Бронхиальная астма. В кн.: Аллергические болезни у детей. Под ред. М.Я. Студеникина, Т.С. Соколовой. М.: Медицина, 1986: 102–116.
7. Балаболкин И.И., Рылеева И.В., Ботвиньева В.В. Особенности бронхиальной астмы у детей с сенсibilизацией к аэроаллергенам жилищ. Педиатрия. 1994; 6: 7–10.
8. Горячкина Л.А., Передкова Е.В., Дробик О.С. Алергенспецифическая иммунотерапия. В кн.: Клиническая алергология и иммунология. Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. М.: Миклош, 2009: 382–397.
9. Курбачева О.М., Павлова К.С., Ильина Н.И. Эффективность проведения алергенспецифической иммунотерапии препаратом «Фосталь». Рос. алергологический журнал. 2009; 3: 58–64.

10. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Регуляторные Foxp3+ Т-клетки и их роль при аллергии. Рос. аллергологический журнал. 2005; 2: 22–26.
11. Pipet A, Botturi K, Pinot D, et al. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanism and proof of efficacy. *Respir. Med.*, 2009; 103: 800–812.
12. Балаболкин И.И., Рыльева И.В., Юхтина Н.В. и др. Аллергенспецифическая иммунотерапия детей с аллергическими заболеваниями и возможности повышения ее эффективности. *Педиатрия*. 2006; 2: 81–85.
13. Mailing HL. Diagnosis and immunotherapy of mold allergy with special reference to *Cladosporium herbarum*. *Danish med. Bulletin*. 1990; 37 (1) (pt. 1.): 12–22.
14. Akdis M. Immune tolerance in allergy. *Curr. Opin. Immunol.* 2009; 27: 700–707.
15. Баранов А.А., Балаболкин И.И., Субботина О.А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. М.: Издательский дом Династия, 2002: 172 с.
16. Соснина О.Б., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В., Флянская Е.Г. Клинические и иммунные проявления пищевой аллергии у подростков. *Рос. пед. журнал*. 2008; 3: 14–19.
17. Кузнецова Н.И., Молодилов Б.А., Балаболкин И.И. Клинико-иммунологическая оценка эффективности специфической гипосенсибилизации у детей с аллергическими заболеваниями. *Педиатрия*. 1982; 2: 35–37.
18. Порошина Ю.А., Полсачева О.В., Передкова Е.В. Ускоренный метод специфической иммунотерапии поллинозов. Методические рекомендации. М., 1988.
19. Курбачева О.М., Павлова К.С. Способ оценки эффективности АСИТ. *Патология и физиология иммунной системы*. 2005; 5: 3–6.
20. Bousquet PJ, Cox LS, Lockey RF, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper Allergy. 2009; 64 (Suppl. 91): 2080–2095.
21. Scadding GW, Shamii MH, Jacobson MR, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy with increases sublingual Foxp3-expressory cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G<sub>4</sub>, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B-cells. *Clin. Exper. Allergy*. 2010; 40: 598–606.
22. Ciprandi G, De Amici M, Tosca M, et al. Sublingual immunotherapy affects specific antibody and TGFβ serum levels in patients with allergic rhinitis. *Int. J. Immunopathol.* 2009; 22: 1089–1096.
23. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003: 319 с.
24. Новиков Д.К., Новикова В.И., Доценко Э.А. Бронхиальная астма у взрослых и детей. М.: Машипр, 1998: 186 с.
25. Хутцева С.Х., Федосеева В.Н. Аллергенспецифическая иммунотерапия бронхиальной астмы. М.: Экон, 2000: 250 с.
26. Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 879–885.
27. Ревакина В.А., Арсентьева Н.А., Филатова Т.А. Эффективность аллергенспецифической иммунотерапии аллергенами «Весенняя смесь ранняя» у детей с поллинозом. *Рос. аллергологический журнал*. 2007; (Приложение): 31–38.
28. Valovirta E, Ljorring C, Jacobsen L. Double, placebo-controlled dose-response study of clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children suffering from tree pollen induced hay fever with or without seasonal allergic asthma. XXII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical immunology. Abstract book. Paris, 2003: 227.
29. Калугина О.Л., Ковалевский Е.И., Балаболкин И.И. и др. Аллергические заболевания глаз у детей и взрослых. *Вестн. офтальмологии*. 1990; 3: 91–92.
30. Испаева Ж.Б. Аллергические заболевания пыльцевой сенсибилизации у детей. *Здравоохранение Казахстана*. 1991; 5: 14–16.
31. Садовничая Л.Т. Особенности специфической гипосенсибилизации поллинозов у детей Ставропольского края. *Педиатрия*. 1980; 12: 39–41.
32. Bousquet J, Frank E, Sousanna M, et al. Double-blind, placebo controlled immunotherapy with a high-molecular formalinized allergoid in grass pollen allergy. *Inter. Arch. Allergy*. 1987; 82 (3–4): 550–552.
33. Ревакина В.А., Балаболкин И.И., Вахромеева С.Н. и др. Лечение поллинозов у детей пероральной специфической сенсибилизацией. *Педиатрия*. 1988; 12: 80–82.
34. Выхристенко Л.К. Пероральная аллергенспецифическая иммунотерапия и пути ее совершенствования. *Рос. аллергологический журнал*. 2010; 5: 29–38.
35. Mailing HL, Djurep R, Sandergaard, Week B. Clustered immunotherapy with yellow jacket Venom. Evaluation of the influence of time interval in vivo and in vitro parameters. *J. Allergy*. 1985; 40 (5): 373–383.