

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ АЛЛЕРГОВАКЦИН В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

*[Р. М. Закревская, Н. Ф. Жукова](#)*

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава  
России (г. Новосибирск)*

Представлен собственный опыт аллерген-специфической иммунотерапии у детей различными аллерговакцинами: отечественными водно-солевыми экстрактами, сублингвальными вакцинами и аллергенным экстрактом пыльцы деревьев, адсорбированным на суспензии кальция фосфата; показана их высокая эффективность и безопасность.

*Ключевые слова:* аллерген-специфическая иммунотерапия, аллерговакцины, дети.

**Закревская Раиса Максимовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 223-67-21, e-mail: [pediatr\\_fpk@ngs.ru](mailto:pediatr_fpk@ngs.ru)

**Жукова Нэля Федоровна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 223-67-21, e-mail: [pediatr\\_fpk@ngs.ru](mailto:pediatr_fpk@ngs.ru)

---

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — методика введения постепенно возрастающих доз причинного аллергена, позволяющая затормозить естественное течение atopического заболевания (АЗ) [3]. Исполнилось более 100 лет с момента её первого использования, в 1911 году Leonhard Noon и John Freeman показали лечебную эффективность подкожного (п/к) введения пациентам экстрактов аллергенов с сенной лихорадкой. Аллерген-специфическая гипосенсибилизация была проведена 84-м пациентам, приобретенный «иммунитет» сохранялся, по крайней мере, 1 год после завершения лечения. До сих пор АСИТ является единственным методом терапии, модифицирующим течение аллергии [2, 9]. Несмотря на то, что развитие иммунологии позволило описать основные механизмы формирования толерантности, много вопросов практического использования АСИТ остаются непонятными, начиная от унификации дозы, ответа организма на применение препарата и заканчивая созданием новых рекомбинантных аллергенов, способов их введения [3, 4, 10]. Показано, что большинство пациентов в процессе иммунотерапии получают дозу аллергена менее рекомендованной, что сказывается на результатах лечения [5]. Появление сублингвальной иммунотерапии

добавило проблем отработки доз и схем лечения, хотя сегодня АСИТ проводится высоко стандартизированными по биологическому или иммунологическому эффектам препаратами [6, 8].

Точный механизм действия аллергена при проведении АСИТ полностью не изучен. Доказанными являются появление специфических «блокирующих» антител IgG<sub>4</sub>; снижение реактивности клеток, участвующих в аллергической реакции, и уровня специфических IgE в плазме; повышение активности взаимодействия между Th2 и Th1 лимфоцитами, приводящее к положительному изменению продукции регулирующих продукцию IgE цитокинов — снижению интерлейкина (IL)-4 и повышению g-интерферона (IFN-γ). Маркерами и механизмами поддержания Th1-типа иммунного ответа после проведения АСИТ являются увеличение экспрессии матричной РНК IL-2 и IFN-γ, существенное уменьшение числа CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> клеток, активированных эозинофилов; повышение экспрессии рецепторов для IL-2 (CD25), HLA-DR (антиген-презентирующих клеток) и локального содержания IL-12. Проведение АСИТ также тормозит развитие как ранней, так и поздней фазы немедленной аллергической реакции. К основным механизмам действия АСИТ относятся формирование сниженной тканевой (органной) чувствительности к аллергенной экспозиции и неспецифической тканевой гиперреактивности (чувствительности к разным медиаторам аллергии) [1]. Успешно проводимая в течение 3–5 лет АСИТ сопровождается угнетением аллергического воспаления, позволяет достигнуть полной ремиссии АЗ на протяжении длительного периода после прекращения лечения [7, 9]. Противопоказаниями к проведению АСИТ являются повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ, аутоиммунные заболевания, иммунокомплексные заболевания, иммунодефициты, злокачественные новообразования, неконтролируемая или тяжелая бронхиальная астма (БА) (объем форсированного выдоха < 70 %), применение β-адреноблокаторов (включая местную терапию в офтальмологии). Эффективность АСИТ выше в тех случаях, когда лечение начато на ранних сроках АЗ, при моновалентной сенсibilизации, что особенно значимо у детей. Иммунотерапию можно проводить взрослым и детям с 5-летнего возраста.

Основной сдерживающий фактор более широкого применения АСИТ аллергологами — риск развития угрожающих жизни системных реакций, особенно в период наращивания дозы лечебного аллергена. Системные реакции классифицируются в зависимости от выраженности и времени появления симптомов: проявлений нет или есть неспецифические (скорее не связанные с IgE-опосредованными механизмами); легкие (крапивница, ринит, легкое обострение БА со снижением пиковой скорости выдоха (ПСВ) < 20 % от исходной величины); умеренные системные реакции с медленным началом (через 15 и более минут после инъекции — генерализованная крапивница и/или обострение БА средней степени тяжести со снижением ПСВ < 40 % от исходной величины); тяжелые, но не угрожающие жизни реакции (быстро появляющиеся (менее чем в течение 15 минут после инъекции) генерализованная крапивница, ангиоотек, тяжелое обострение БА со снижением ПСВ > 40 % от исходной величины); анафилактический шок [3, 7]. К местным реакциям относятся волдырь, гиперемия, которые различаются по размеру и времени возникновения после введения аллергена (ранние — в первые 20–30 минут — и поздние) [5]. Описаны единичные случаи дебюта иммунопатологических заболеваний после проведения АСИТ [6].

Длительное время в России было возможно лечение только водно-солевыми экстрактами (ВСЭ) аллергенов, стандартизация которых проводилась по содержанию азотистых оснований белков без учета иммунологической реактивности. Терапия отечественными ВСЭ требует применения многочисленных инъекций (полный курс состоит из 30–40), что

влияет на комплаентность, особенно в условиях отдаленности аллергологического кабинета от места проживания пациента; часто это является основным препятствием для проведения АСИТ.

Поэтому в педиатрии особенно актуально внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных, безопасных аллергенов и способов их введения (перорально, сублингвально). Важным является стандартизация эффективности используемых экстрактов, необходимо перейти от вакцин, которые содержат стабильное количество белковых единиц, к препаратам, которые имеют определенный иммунологический эффект. В последние годы на отечественном рынке появились новые медикаменты для проведения АСИТ (в том числе рекомбинантные аллергены), вакцины для перорального и сублингвального приема, но опыт их использования в России пока небольшой.

Мы провели сравнительный клинический анализ эффективности и безопасности АСИТ представленными в России алерговакцинами у 119-ти детей в возрасте от 5 до 18 лет, которые наблюдались у аллергологов за период с 2009 по 2012 год. У всех пациентов, которым назначалась АСИТ, был доказан IgE-опосредованный механизм развития АЗ методом прик-тестирования. У детей с поллинозом в 38 % случаев выявлена сопутствующая сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли, в 49 % — к кошке, в 14 % — к плесени (главным образом, к *Alternaria alternata*). Частота перекрестной пищевой аллергии у пациентов с поллинозом была довольно высокой: у 21,4 % были выявлены положительные тесты к аллергенам яблок, у 14,3 % — к орехам, у 12,1 % — к черешне, у 11,5 % — к персику, у 9,2 % — к моркови, у 4,7 % — к семечкам подсолнечника, у 1,1 % — к маслу подсолнечника. У большинства детей симптомы перекрестной пищевой аллергии при поллинозе сохранялись круглогодично. Средняя длительность заболевания до начала АСИТ составила 5 лет (от 2 до 12 лет). Изолированный риноконъюнктивальный синдром (РКС) отмечался у 46 % детей. РКС в сочетании с сезонными обострениями БА был выявлен у 41 %. Изолированный ринит был обнаружен у 8 %, РКС в сочетании с сезонными обострениями атопического дерматита — у 5 %.

Подкожно получали лечение 37 детей, в том числе 23 ребенка — инъекциями отечественных ВСЭ, 14 — инъекциями препарата Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» (далее — Фосталь) французской биофармацевтической компании Stallergenes. Сублингвальную терапию проводили 82-м пациентам, из них 36 принимали препараты Сталораль «Аллерген пыльцы березы» и «Аллерген клещей» (Stallergenes, Франция), 46 — чешской фирмы Sevarpharma «Смесь трав I», «Смесь трав II», «Весенняя смесь ранняя», «Смесь клещей».

АСИТ с помощью п/к инъекций проводилась посредством традиционно используемых разведений и схем применения отечественных ВСЭ и депонированных препаратов. Лечение поллиноза ВСЭ начинали в октябре-ноябре и заканчивали за 2 недели до начала пыления значимых растений.

Депонированные и модифицированные лечебные аллергены обладают меньшей аллергенностью и большей иммуногенностью [5]. Физическая модификация — абсорбция натурального продукта на каком-либо носителе (алюминий, фосфат кальция и пр.) позволяет включить аллерген в состав депо-вакцин. За счет длительного высвобождения действующего вещества из места инъекции появляется возможность в 2 раза уменьшить количество травмирующих манипуляций, а также риск системных нежелательных реакций. В России в сезон 2009–10 годов впервые появилась возможность использования адсорбированного на суспензии фосфата кальция ультрафильтрованного экстракта смеси

пыльцы деревьев — препарата Фосталь для п/к введения, представляющего собой готовый к употреблению раствор (не требующий индивидуальных разведений), стандартизированный по индексу реактивности и концентрации мажорных аллергенов, адьювантный, с высокой степенью очистки и отсутствием посторонних примесей.

Лечение Фосталь начиналось за 4,5 месяца до предполагаемого пыления деревьев (январь) и после достижения поддерживающей дозы (0,4 или 0,8 мл концентрации 10 ИР/мл) в режиме 1 раз в 4–6 недель, круглогодично. Через год от начала применения терапия была неэффективна только у 1-го ребенка, у 13-ти детей положительный эффект был отмечен уже через 4,5–5 месяцев.

Оценка безопасности показала, что при проведении АСИТ п/к аллергенами не было зарегистрировано случаев анафилактического шока и тяжелых системных реакций. Общие реакции возникли у 6,8 % пациентов при использовании ВСЭ (риноконъюнктивит, легкое обострение БА), в этих случаях делался перерыв в схеме терапии на 2–3 дня, доза аллергена повторялась, и в дальнейшем курс успешно завершался. Однако в трех случаях лечение было прекращено в результате повторения системных реакций уже в разведениях 1:1000000; у этих детей отмечалось тяжелое течение поллиноза (сочетание риноконъюнктивита и сезонной БА). В последующем они успешно принимали Фосталь.

При использовании вакцины Фосталь легкие системные реакции отмечались реже — в 3,4 % и ни в одном случае не потребовали отмены лечения.

Местные реакции отмечались довольно часто как при лечении ВСЭ (74 % случаев), так и при применении Фосталь (62 %), редко требовали коррекции протокола АСИТ. Во время терапии Фосталь иногда регистрировались болевые реакции при введении больших объемов (0,4 и 0,8 мл).

Мы не применяли большие объемы у дошкольников и при сочетании аллергического риноконъюнктивита с БА: максимальная поддерживающая доза при использовании ВСЭ была 0,5 мл в разведении 1:10, а при использовании Фосталь — 0,4 мл в концентрации 10 ИР/мл. Практический опыт показал высокую эффективность и безопасность такой коррекции протокола лечения.

В настоящее время в России появилась возможность проведения АСИТ сублингвальными аллергенами — принципиально новой группой для АСИТ, которая вытесняет традиционные инъекционные методы, в частности ВСЭ, особенно в педиатрии. При пероральном приеме алерговакцин достигается максимально длительная стимуляция системы иммунитета желудочно-кишечного тракта, так как аллергены сохраняются в слизистой оболочке до 18–20 часов [8]. Считается, что механизмы пероральной и парентеральной толерантности к аллергену во многом сходны: происходит активация Т-клеток, которые переключают Т-клеточный ответ с Th2 на Th1-тип [1, 6].

По нашим клиническим наблюдениям подтверждается высокая безопасность АСИТ. Побочные эффекты зарегистрированы у 8,6 % детей при использовании вакцин Sevarpharma «Смесь трав I», «Смесь трав II», «Весенняя смесь ранняя», «Смесь клещей» и у 3,1 % при применении Сталораль «Аллерген пыльцы березы», «Аллерген клещей». Все реакции относились к категории легких, однако у трех детей на фоне применения вакцин Sevarpharma лечение было прекращено в связи с регулярным сохранением системных реакций в периоде начальной схемы, даже на фоне включения антигистаминных препаратов 2-го поколения. Все пациенты, получавшие АСИТ вакцинами Сталораль, успешно закончили фазу набора доз и продолжали получать

поддерживающую терапию (300 ИР/мл) либо по 4 дозы ежедневно, либо по 8 доз 3 раза в неделю (в зависимости от переносимости).

Местные реакции в виде зуда, жжения слизистой полости рта, болей в животе, избыточной саливации, как правило, быстро исчезали, не требовали фармакотерапии и изменения схемы лечения. Они отмечались в большей степени при достижении высокой дозы: на фоне терапии сублингвальными вакцинами Sevapharma — у 45 %, Сталораль — у 7,9 % детей.

Собственный анализ клинической эффективности сублингвальной АСИТ показал, что в 8-ми случаях мы получили отсроченный клинический эффект — только после второго курса предсезонной терапии.

В наших наблюдениях отмечены 2 случая, когда предыдущая АСИТ ВСЭ аллергенов была завершена в результате неэффективности двух последовательных предсезонных курсов (смесь деревьев). Однако через несколько лет у одного ребенка вакцинация была возобновлена сублингвальными вакцинами Sevapharma «Весенняя смесь ранняя», у другого — Сталораль «Аллерген пыльцы березы»; был получен хороший эффект уже после первого предсезонного курса. По всей вероятности, у конкретного пациента другие способы доставки и дозы лечебного аллергена могут влиять на результаты лечения.

Высокая безопасность сублингвальной АСИТ позволяет проводить курсы в домашних условиях, нет необходимости в частых посещениях аллерголога, что способствует приверженности и соблюдению режима терапии. Особую актуальность сублингвальные вакцины приобретают в педиатрической практике.

Современные аллерговакцины, в частности Фосталь, Сталораль, могут быть использованы при возникновении системных реакций на фоне АСИТ ВСЭ или сублингвальными вакцинами Sevapharma. Появление в России разнообразных препаратов для АСИТ позволяет аллергологам выбрать удобные и доступные для конкретного ребенка схемы терапии, помогает расширить показания для этого метода лечения и повысить его эффективность.

#### *Список литературы*

1. Гущин И. С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль / И. С. Гущин. — М. : «Фармарус Принт», 1998. — 251 с.
2. Европейская декларация по иммунотерапии. Ч. 2 // Рос. аллергол. журн. — 2012. — № 3. — 37 с.
3. Calderón M. EAACI 100 Years of Immunotherapy Experts Panel. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions / M. Calderón, V. Cardona, P. Demoly // Allergy. — 2012. — Apr. — Vol. 67 (4). — P. 462–76.
4. Allergen immunotherapy practice in the United States: guidelines, measures, and outcomes / L. Cox, R. E. Esch, M. Corbett [et al.] // Ann. Allergy. Asthma Immunol. — 2011. — Oct. — Vol. 107 (4). — P. 289–99.
5. Survey on immunotherapy practice patterns : dose, dose adjustments, and duration / D. E. Larenas-Linnemann, P. Gupta, S. Mithani, P. Ponda // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2012. — May. — Vol. 108 (5). — P. 373–78.
6. Larenas-Linnemann D. E. Sublingual immunotherapy : dosing in relation to clinical and immunological efficacy / D. E. Larenas-Linnemann // Allergy Asthma Proc. — 2008. — Mar-Apr. — Vol. 29 (2). — P. 130–39.

7. Standards for practical allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. — 2006. — Vol. 61 (82). — P. 1–20.
8. Sublingual immunotherapy : administration, dosages, use / F. Frati, S. La Grutta, R. Bernardini [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2009. — Oct-Dec. — Vol. 22 (4 Suppl). — P. 13–16.
9. WHO position paper. Allergen immunotherapy : therapeutic vaccines for allergic diseases // *Allergy*. — 1998. — Vol. 53. — P. 1–42.
10. GA<sup>2</sup>LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma / T. Zuberbier, C. Bachert, P. J. Bousquet [et al.] // *Allergy*. — 2010. — Dec. — Vol. 65 (12). — P. 1525–30.

# EXPERIENCE OF APPLICATION OF MODERN ALLERGOVACCINES IN TREATMENT OF ATOPIC DISEASES AT CHILDREN

*R. M. Zakrevskaya, N. F. Zhukova*

*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (c. Novosibirsk)*

The personal experience of allergen — specific immunotherapy at children with various allergovaccine is presented: domestic water-salt extracts, sublingual vaccines and allergenic extract of pollen of the trees, adsorbed on suspension of Natrii phosphas calcium; its high efficiency and safety is shown.

**Keywords:** allergen — specific immunotherapy, allergovaccines, children.

---

## About authors:

**Zakrevskaya Raisa Maksimovna** — candidate of medical sciences, assistant professor of pediatrics chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 223-67-21, e-mail: [pediatr\\_fpk@ngs.ru](mailto:pediatr_fpk@ngs.ru)

**Zhukova Nellya Fiodorovna** — candidate of medical sciences, assistant of pediatrics chair of FAT & PDD at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 223-67-21, e-mail: [pediatr\\_fpk@ngs.ru](mailto:pediatr_fpk@ngs.ru)

## List of the Literature:

1. Guschin I. S. Allergic inflammation and its pharmacological control / I. S. Guschin. — M: «Pharmarus Print», 1998. — 251 P.
2. The European declaration on immunotherapy. P. 2 / *I Rus. Allerg. jorn.* — 2012. — № 3. — 37 P.
3. Calderón M. EAACI 100 Years of Immunotherapy Experts Panel. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology

- celebration: review of unanswered questions / M. Calderón, V. Cardona, P. Demoly // *Allergy*. — 2012. — Apr. — Vol. 67 (4). — P. 462–76.
4. Allergen immunotherapy practice in the United States: guidelines, measures, and outcomes / L. Cox, R. E. Esch, M. Corbett [et al.] // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* — 2011. — Oct. — Vol. 107 (4). — P. 289–99.
  5. Survey on immunotherapy practice patterns : dose, dose adjustments, and duration / D. E. Larenas-Linnemann, P. Gupta, S. Mithani, P. Ponda // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2012. — May. — Vol. 108 (5). — P. 373–78.
  6. Larenas-Linnemann D. E. Sublingual immunotherapy : dosing in relation to clinical and immunological efficacy / D. E. Larenas-Linnemann // *Allergy Asthma Proc.* — 2008. — Mar-Apr. — Vol. 29 (2). — P. 130–39.
  7. Standards for practical allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. — 2006. — Vol. 61 (82). — P. 1–20.
  8. Sublingual immunotherapy : administration, dosages, use / F. Frati, S. La Grutta, R. Bernardini [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2009. — Oct-Dec. — Vol. 22 (4 Suppl). — P. 13–16.
  9. WHO position paper. Allergen immunotherapy : therapeutic vaccines for allergic diseases // *Allergy*. — 1998. — Vol. 53. — P. 1–42.
  10. GA<sup>2</sup>LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma / T. Zuberbier, C. Bachert, P. J. Bousquet [et al.] // *Allergy*. — 2010. — Dec. — Vol. 65 (12). — P. 1525–30.