



И.М. ГАЙДУК, Д.С. КОРОСТОВЦЕВ, Н.Л. ШАПОРОВА, Д.В. БРЕЙКИН, О.В. ТРУСОВА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Иммунотерапия у детей с пыльцевой аллергией

Гайдук Ирина Михайловна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) СПбГМУ
Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

В статье представлены результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности сублингвальных аллергенов (исследуемая группа) и аллергоидов (контрольная группа) для лечения детей с сенсibilизацией к пыльце деревьев. Всем пациентам проведено 2 курса предсезонной иммунотерапии. Общая суммарная доза в исследуемой группе составила 145982 ± 120886 PNU. Нежелательные явления в данной группе были легкими и не требовали медикаментозной терапии. Сублингвальная специфическая иммунотерапия — эффективный и безопасный метод терапии поллиноза у детей.

Ключевые слова: пыльцевая сенсibilизация, сублингвальная специфическая иммунотерапия (слАСИТ), аллергоиды, дети.

I.M. GAYDUK, D.S. KOROSTOVITSEV, N.L. SHAPOROVA, D.V. BREYKIN, O.V. TRUSOVA

St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov
St. Petersburg State Pediatric Medical Academy

Immunotherapy in children with pollen allergy

The article presents the results of a comparative study of efficacy and safety of sublingual allergen (study group) and allergoids (control group) for treatment of children with sensitization to pollens of trees. All participants underwent 2 courses of the pre-immunotherapy. The total cumulative dose in the study group was $145,982 \pm 120,886$ PNU. Adverse events in this group were mild and required no medical therapy. Sublingual specific immunotherapy is an effective and safe method of treatment of hay fever in children.

Keywords: pollen sensitization, sublingual specific immunotherapy (slASIT) allergoids, children.

УДК 616-053.2:616-022.854 :615.37

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — этиопатогенетический метод лечения аллергических заболеваний, заключающийся во введении постепенно возрастающих количеств аллергена пациенту с IgE-опосредованной аллергической болезнью с целью изменения иммунного ответа. АСИТ обладает профилактическим действием: замедление расширения спектра сенсibilизации и прерывание «атопического марша», например, формирование бронхиальной астмы у больных с аллергическим ринитом [1, 2, 3]. Проведение АСИТ рекомендуется начинать у детей как можно раньше [3, 4, 5, 6].

Иммунотерапия позволила добиться существенных терапевтических успехов в лечении аллергических заболеваний. В педиатрии АСИТ как метод получил свое развитие в 60-х годах XX века [4, 7]. Применение иммунотерапии у детей, страдающих atopической бронхиальной астмой, поллинозом, аллергическим риноконъюнктивитом, улучшило результаты лечения [8].

Одним из способов улучшения переносимости АСИТ является модификация нативного аллергена. При любых методах используются различные модификации аллергена, наиболее распространенным до сегодняшнего дня является метод введения водно-солевых растворов аллергенов. Первые работы по применению аллергоидов у детей были опубликованы в течение последних 15 лет [9].

Наибольшее внимание аллергологов в последние 10 лет вызывает сублингвальное введение аллергенов; другие пути введения препаратов (пероральный, эндоназальный, эндо-бронхиальный) показали низкую эффективность метода. В большинстве стран Европы число пациентов, у которых применяется данная методика, неуклонно повышается [10]. Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии (слАСИТ) доказана у пациентов с аллергическим ринитом (уровень доказательности 1a) и бронхиальной

астмой (уровень доказательности 1b) при сенсibilизации к пыльце деревьев, луговых трав, к клещам домашней пыли [3]. По данным литературы, слАСИТ безопасна для пациентов, но ее эффективность изучена недостаточно [11, 12].

Целью нашего исследования является сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности АСИТ при сублингвальном и парентеральном применении аллергенов (аллергоидов) у детей с поллинозом.

Материалы и методы

Обследовано две группы больных: в основной группе применяли двухэтапное сублингвальное введение смеси пыльцевых аллергенов, в контрольной группе проводили иммунотерапию аллергоидами пыльцы деревьев в течение 2 лет. Все пациенты и их родители подписали согласие на участие в исследовании. До включения в исследование ни один ребенок не получал АСИТ. Диагноз «поллиноз» устанавливали на основании анамнеза, клинических проявлений и данных аллергологического обследования (методом кожного прик-теста) с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов пыльцы березы, ольхи, лещины («Микроген», Москва).

Оценку эффективности иммунотерапии в обеих группах проводили ежегодно по модифицированной схеме А.Д. Адо: 4 балла — отличный, 3 балла — хороший, 2 балла — удовлетворительный, 1 балл — неудовлетворительный эффект [13]. Подсчет количества аллергена в единицах белкового азота (PNU) проводили после каждого курса АСИТ и суммарно за 2 года лечения.

Основная исследуемая группа включала 100 пациентов (38 девочек и 62 мальчика в возрасте от 5 до 18 лет, средний возраст — $11,9 \pm 3,3$ лет, средняя длительность заболевания составила $6,0 \pm 2,7$ лет). Клиническая картина была представлена: изолированный риноконъюнктивальный синдром (РКС) пыльцевой этиологии у 59 детей; у 26 детей имело место сочетание РКС с пыльцевой бронхиальной астмой (легкого и среднетяжелого течения); у 9 пациентов сочетание РКС с круглогодичным аллергическим ринитом (пыльцевая и бытовая сенсibilизация); у 3 пациентов диагностирована пыльцевая бронхиальная астма (БА) без симптомов РКС; у 3 детей выявлено сочетание РКС с атопическим дерматитом (с обострениями в период цветения).

У этих больных применяли двухэтапное сублингвальное введение смеси пыльцевых аллергенов: основной курс — набор дозы аллергена и поддерживающий курс — введение аллергена в дозе, максимально допустимой для каждого пациента. Введение первой дозы проводили в условиях аллергологического кабинета, за состоянием ребенка наблюдали в течение 60 минут. Контрольные осмотры проводили каждые 10 дней при переходе на следующую, более высокую концентрацию, оценивали переносимость вакцины, наличие местных и общих нежелательных явлений. Максимально возможная дозировка аллерговакцины при хорошей переносимости составляла 10 капель раствора в концентрации 10 000 PNU/мл три раза в неделю.

На весь период лечения исключалось проведение профилактических прививок и туберкулиновых проб.

Сублингвальную иммунотерапию проводили стандартизированным аллергеном «Смесь весенняя ранняя» (фирма Sevapharma, Чехия) вне сезона цветения: в период с октября по март. В состав смеси входят аллергены березы, вишней, лещины обыкновенной, ольхи клейкой, ясеня стройного, ивы козьей, граба обыкновенного. Схема включала этап наращивания дозы в течение 50 дней и этап поддерживающей терапии, который заканчивался за 2 недели до периода паллиации.

Сублингвальные аппликации на первом этапе проводили ежедневно в одни и те же часы, не менее чем за 30 минут до или после приема пищи.

Терапия включала последовательное введение аллергена с 1 PNU/мл до 10 000 PNU/мл (цельная концентрация аллергена). Лечение начинали с сублингвального введения 1 капли аллерговакцины (1 PNU/мл), с ежедневным наращиванием дозы по 1 капле до достижения 10 капель каждой концентрации. На следующее разведение вакцины переходили сразу после окончания предыдущего разведения, наращивая дозу по той же схеме от 1 до 10 капель.

Контрольная группа включала 71 ребенка (55 мальчиков и 16 девочек) в возрасте от 5 до 18 лет (средний возраст — $13,0 \pm 3,0$ лет), средняя длительность заболевания — $7,7 \pm 3,3$ года. Клинические формы пыльцевой аллергии были представлены следующим образом: изолированный РКС — 36 детей, изолированная (пыльцевая) бронхиальная астма — 18 пациентов и сочетание РКС с пыльцевой бронхиальной астмой — 17 пациентов. Этим детям проводили иммунотерапию аллергоидами пыльцы деревьев в течение 2 лет (производство — Ставрополь).

Статистическую обработку данных проводили с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Достоверность различий в группах оценивали непараметрическими методами. Для сравнения показателей между группами применяли U критерий Манна — Уитни и хи-квадрат. Различия сравниваемых показателей принимали за достоверные результаты при $p < 0,05$. Результаты исследований обрабатывали с применением статистических формул программы Microsoft Excel версия 2003.

Результаты и их обсуждение

В основной группе первый курс слАСИТ полностью завершили 92 пациента (8 пациентов прошли только основной курс иммунотерапии без последующих поддерживающих доз), 2-й курс — 90 детей. Суммарная доза аллергена составила за 1-й курс $53\,777 \pm 30\,984$ PNU, за 2-й — $92\,205 \pm 89\,902$ PNU. Общая суммарная доза за два года терапии составила $145\,982 \pm 120\,886$ PNU. Выраженные различия в суммарной дозе между пациентами объясняются различными разовыми дозами на этапе поддерживающей терапии и длительностью этого этапа у каждого пациента. Наибольшие суммарные дозы достигались у пациентов, которые в течение 2-4 месяцев получали максимальную поддерживающую дозу.

Таблица 1.
Оценка эффективности сублингвальной АСИТ

Эффект АСИТ, баллы	1-й курс		2-й курс	
	Абсолютное значение	%	Абсолютное значение	%
4 (отличный)	26	28,3	48	53,3
3 (хороший)	53	57,6	41	45,6
2 (удовлетворительный)	13	14,1	1	1,1
1 (неудовлетворительный)	нет	нет	Нет	нет
Всего	92	100	90	100
Отличные и хорошие результаты		85,9		98,9



Эффективность 1-го курса в исследуемой группе составила 3,1±0,6 балла, 2-го — 3,5±0,5 балла. Отличные и хорошие результаты после 1-го курса отмечены у 85,9% детей, удовлетворительный эффект у 14,1% пациентов. После 2-го курса АСИТ отличные и хорошие результаты достигнуты у 98,9% пролеченных пациентов, удовлетворительные у 1,1% детей (табл. 1). Близкие данные получены В.А. Ревякиной: отличные и хорошие результаты после 1-го курса слАСИТ аллергенами пыльцы деревьев отмечены у 85,7% детей, удовлетворительные — у 8,6% больных [14].

Таблица 2.

Частота местных и системных нежелательных явлений при проведении сублингвальной АСИТ

Нежелательные явления	1-й курс		2-й курс	
	Абсолютное значение	%	Абсолютное значение	%
Местные	24	26,1	15	16,6
Системные	13	14,1	1	1,1
Всего	37	40,2	16	17,7

Безопасность слАСИТ оценивали по частоте и выраженности нежелательных явлений: местных — в виде зуда губ, горла, ушных раковин, отека век, отека слизистой ротовой полости в месте аппликации аллергена, заложенности носа, ринореи и общих — усталость, слабость, тошнота, боли в животе.

При проведении 1-го курса нежелательные явления отмечены у 40,2% пациентов, причем местные — у 26,1%, а общие — у 14,1% больных. В течение 2-го курса частота местных нежелательных явлений уменьшилась в 1,5 раза (16,6%), общие — более чем в 10 раз (1,1%). Большинство из этих явлений разрешалось самостоятельно и не требовало прекращения лечения или коррекции терапии (табл. 2). При анализе нежелательных явлений выявлено, что они проявлялись на высоких дозах аллерговакцины и при нарушении диеты в течение курса иммунотерапии (употребление пищевых аллергенов, имеющих общие антигены с пылью, — орехи, яблоки, киви). При рецидивирующих местных нежелательных явлениях проводили короткие курсы (3-5 дней) антигистаминных препаратов. При возникновении общих явлений доза аллергена повторялась или удлинялся интервал между приемами аллергена. По данным Ревякиной В.А. нежелательные явления в виде крапивницы, ринореи, зуда и жжения в ротовой полости отмечены у 11,4% пациентов, но в данном исследовании проводился только 1 курс слАСИТ, и суммарная доза аллергена была ниже, чем в нашем исследовании [14]. В нашем исследовании такой общей реакции, как крапивница, не было отмечено ни у одного пациента.

В контрольной группе всем пациентам проведено 2 курса АСИТ. Суммарная доза после 1 года терапии составила 13768±2253 PNU, после 2 года АСИТ — 12669±2104 PNU. Эффективность АСИТ при первом курсе оценена на 3,6±0,5 балла, а при втором — 3,8±0,4 балла. После 1-го курса отличные и хорошие результаты получены у 98,6% детей, при проведении 2-го курса у 100% обследованных.

Известно, что эффективность АСИТ в большой степени зависит от суммарной курсовой дозы аллергена. При подсчете суммарной дозы аллергенов нами выявлено, что в исследуемой

группе она составила 145 976 PNU, что в 4,7 раза выше, чем в контрольной группе, — 30 794 PNU (табл. 3).

Таблица 3.

Эффективность АСИТ при лечении аллергоидами и сублингвальными аллергенами

	Аллергоиды	Сублингвальные аллергены	Критерий Манна — Уитни
	Доза аллергена, PNU (M±σ)		
1-й курс	13768±2253	53777±30984	p<0,001
2-й курс	12669±2104	92205±89902	p<0,001
	Эффективность, баллы		
1 курс			Критерий хи-квадрат
4 балла	42	26	p<0,001
3 балла	28	53	p<0,05
2 курс			
4 балла	55	48	p<0,05
3 балла	16	41	P<0,05

Местные реакции в контрольной группе проявлялись в виде инфильтрата диаметром 25-30 мм, гиперемии, зуда и отека в месте инъекции в течение 30-40 мин. после введения аллергоида, общие — крапивницы, риноконъюнктивита, обострения бронхиальной астмы.

Оценка безопасности АСИТ показала, что в контрольной группе нежелательные местные явления при проведении 1-го курса составили 18,4%, при 2-м курсе — 14,1%. При возникновении местных нежелательных явлений лечение приостанавливали на 2-3 дня с последующим введением предыдущей дозы аллергоида с назначением антигистаминных препаратов.

Общие реакции в контрольной группе при проведении 1 курса встречались у 8,5% пациентов и выявлялись при введении цельного аллергоида в дозе 0,5-1 мл. Во время 2-го курса частота общих нежелательных явлений снизилась в 4 раза за счет изменения лечебной тактики АСИТ: курс иммунотерапии заканчивали на дозах от 0,9 мл разведения 1 000 PNU до 0,4 мл цельного аллергоида.

Заключение

Проведенный сравнительный анализ сублингвальной АСИТ и парентерального применения аллергоидов у детей с пыльцевой аллергией показал, что в основной группе суммарная доза аллергена была значительно выше, чем в контрольной группе (p<0,001). Однако в контрольной группе отличные и хорошие результаты за два года терапии были достоверно выше, чем в основной (p<0,05). Очевидно, что проведение слАСИТ требует более длительного периода лечения (не менее 3-5 курсов) и набора более высокой курсовой дозы аллергена.

Нежелательные явления в основной группе отмечались чаще, чем в контрольной группе. Однако местные нежелатель-



ные явления в основной группе разрешались в большинстве случаев самостоятельно, без применения медикаментозной терапии и изменения тактики лечения. Общие нежелательные явления в основной группе имели как неспецифический характер (усталость, слабость), так и очевидно были связаны с методом введения вакцины (тошнота, боли в животе). При проведении 2-го курса слАСИТ общие нежелательные явления уменьшились в 10 раз, местные — в 1,5 раза.

Выводы

1. Сублингвальная иммунотерапия при пыльцевой сенсибилизации является эффективным методом терапии поллиноза у детей. Для повышения эффективности слАСИТ требуется проведение не менее 3-5 курсов иммунотерапии.

2. Сублингвальная иммунотерапия — безопасный метод лечения. Нежелательные явления относились к легким, только при применении цельного аллергена у части пациентов требовались короткие курсы антигистаминных препаратов или коррекция терапии, ни у одного пациента не было прервано лечение.

3. Внедрение в педиатрическую практику неинъекционных методов АСИТ открывает новые возможности успешного лечения детей с аллергической патологией.

4. Необходимы дальнейшие исследования для оценки пролонгированного действия слАСИТ у детей с пыльцевой сенсибилизацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия atopических заболеваний (пособие для врачей). — М.: 2002. — 31 с.

2. European Allergy White Paper. The UCB Institute of Allergy. Bruxelles, 1997. — 104 p.

3. Standards for practical allergen-specific immunotherapy // *Allergy*, 2006. — V. 61. — P. 1-20.

4. Аллергические болезни у детей / под ред. М.Я. Студеникина, Т.С. Соколовой. — М.: Медицина, 1986. — 386 с.

5. Детская аллергология / под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 687 с.

6. Allergic rhinitis and its impact on asthma 2008 Update // *Allergy*, 2008. — V. 63. — P. 8-160.

7. Eng P.A., Reinhold M., Ginehm H.P.E. Long-term efficacy of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in children // *Allergy*, 2002. — V. 57. — P. 306-312.

8. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001. — V. 108. — P. 147-336.

9. Keskin O., Tuncer A., Adalioglu G. et al. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis // *Pediatric Allergy Immunol.*, 2006. — V. 17. — P. 396-407.

10. Passalacqua G., Canonica G.W. Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? // *Allergy*, 2004. — V. 59. — P. 37-38.

11. Di Rienzo., Mineli M., Mussara A. et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the 5 years of age // *Clin. Exp. Allergy*, 2005. — V. 35. — P. 560-564.

12. Lockey R.F., Benedict L.M., Turkeltaub P.C., Bukantz S.C. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST) // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987. — V. 79. — P. 660-667.

13. Частная аллергология / под ред. А.Д. Адо. — М.: Медицина, 1976. — 512 с.

14. Ревякина В. А., Арсентьева Н.А., Филатова Т.А. Эффективность иммунотерапии пероральными аллергенами «Весенняя смесь ранняя» у детей с поллинозом // *Рос. аллергол. журн. (приложение)*, 2007. — 38 с.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

БАКТЕРИИ ПРОТИВ АЛЛЕРГИИ И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Ученые из Токийского университета (Япония) обнаружили, что обитающая в кишечнике человека бактерия *Clostridium* способна повышать выработку Т-клеток — центральных регуляторов иммунного ответа.

Это было установлено в ходе экспериментов на грызунах. С помощью антибиотиков кишечник 46 грызунов был очищен от всех обитающих в нем бактерий, а затем заселен определенными штаммами бактерии *Clostridium*. Спустя время, было обнаружено, что уровень Т-лимфоцитов в кишечнике быстро восстановился до нормы. После внесения бактерии в пищу обычным мышам, у них определялся повышенный уровень лимфоцитов кишечника. Введение бактериального коктейля предупреждало развитие у грызунов аллергий и воспалительных заболеваний кишечника. Регуляторные Т-лимфоциты контролируют силу и продолжительность иммунного ответа, поэтому увеличение их количества в кишечнике человека смогло бы помочь в достижении необходимого иммуносупрессивного эффекта у пациентов с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями, в частности, с ревматоидным артритом. В планах японских ученых — начать в недалеком будущем изучение возможности введения *Clostridium* в продукты, по аналогии с пробиотиками, которые добавляют в йогурт. Помимо непатогенных штаммов бактерии *Clostridium* существуют штаммы опасные для человека, например, устойчивая к воздействию антибиотиков *Clostridium difficile*, ее в бактериальный коктейль для грызунов не вводили.

<http://medvestnik.ru>