

Оригинальная статья

И.М. Гайдук, Д.С. Коростовцев, О.В. Трусова

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава

Применение сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии для лечения детей с поллинозом, вызванным пылью деревьев

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ (АСИТ) СМЕСЬЮ АЛЛЕРГЕНОВ ПЫЛЬЦЫ ДЕРЕВЬЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПОЛЛИНОЗОМ. В ИССЛЕДОВАНИИ УЧАСТВОВАЛИ 42 РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ 4–18 ЛЕТ С ПОЛЛИНОЗОМ (АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНОКОНЪЮНКТИВИТ, ПЫЛЬЦЕВАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА). СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К ПЫЛЬЦЕ ДЕРЕВЬЕВ БЫЛА ПОДТВЕРЖДЕНА МЕТОДОМ КОЖНОГО ПРИК-ТЕСТА С ЭКСТРАКТАМИ АЛЛЕРГЕНОВ ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ, ОЛЬХИ, ЛЕЩИНЫ (ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ТЕСТЫ У 5 ПАЦИЕНТОВ, РЕЗКО ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ — У 37). У КАЖДОГО РЕБЕНКА ПРОВЕДЕНО 2 ПРЕДСЕЗОННЫХ КУРСА АСИТ ПО СХЕМЕ, ПРЕДЛОЖЕННОЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. ОЦЕНКУ ЭФФЕКТИВНОСТИ АСИТ ПРОВОДИЛИ ПО БАЛЛЬНОЙ ШКАЛЕ (1–4 БАЛЛА). СУММАРНАЯ ДОЗА АЛЛЕРГЕНА СОСТАВИЛА ЗА I КУРС В СРЕДНЕМ $43\,321 \pm 73$ PNU (ОТ 3990 ДО 120 000 PNU), ЗА II КУРС — $93\,850 \pm 128$ PNU (ОТ 8750 ДО 249 000 PNU). ЭФФЕКТИВНОСТЬ I КУРСА СОСТАВИЛА 3,5 БАЛЛА, II КУРСА — 3,8 БАЛЛА. РЕМИССИЮ БОЛЕЗНИ ОТМЕТИЛИ У 59,5% ДЕТЕЙ ПОСЛЕ I КУРСА АСИТ И У 83,3% ДЕТЕЙ ПОСЛЕ II КУРСА. МЕСТНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ — ЗУД ЯЗЫКА, ГОРЛА, ТОШНОТА, ОТЕК ГУБ, И ОБЩИЕ РЕАКЦИИ — РИНОРЕЯ, ЗУД ГЛАЗ, УТОМЛЯЕМОСТЬ, БРОНХОСПАЗМ — БЫЛИ ЛЕГКИМИ И НЕ ПОТРЕБОВАЛИ ПРЕКРАЩЕНИЯ КУРСА АСИТ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, СУБЛИНГВАЛЬНАЯ АСИТ — ЭФФЕКТИВНЫЙ И БЕЗОПАСНЫЙ МЕТОД ТЕРАПИИ ПОЛЛИНОЗА, ВЫЗВАННОГО ПЫЛЬЦОЙ ДЕРЕВЬЕВ, У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПЫЛЬЦЕВАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ, СУБЛИНГВАЛЬНАЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Коростовцев Дмитрий Сергеевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой аллергологии
и клинической фармакологии
ФПК и ПП Санкт-Петербургской
государственной педиатрической
медицинской академии Росздрава
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. 8 (812) 274-09-90
Статья поступила 18.06.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — метод введения постепенно возрастающих количеств аллергенного продукта пациенту с IgE-опосредованной аллергической болезнью с целью облегчения симптомов, возникающих при последующем контакте с причинным аллергеном [1]. Успешно проведенная в течение 3–5 лет АСИТ вызывает формирование клинической и иммунологической толерантности к причинному аллергену. Метод позволяет, в комбинации с фармакотерапией, достигнуть полной ремиссии аллергической болезни, добиться отсутствия симптомов. В отличие от фармакотерапии, для АСИТ характерен пролонгированный эффект, который может сохраняться в течение нескольких лет после прекращения лечения.

АСИТ — эффективная мера профилактики расширения спектра сенситизации и прерывания «атопического марша», в том числе формирования бронхиальной астмы [1]. Поэтому при наличии показаний у детей рекомендуется начинать АСИТ как можно раньше, с целью изменения естественного течения аллергической болезни [1].

I.M. Gaiduk, D.S. Korostovtsev, O.V. Trusova

State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg

Sublingual specific immunotherapy in the treatment of hay fever caused by tree pollen in children

THE RESULTS OF THE INVESTIGATION OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY (SLIT) WITH TREE POLLEN MIXTURE FOR HAY FEVER TREATMENT IN CHILDREN ARE PRESENTED IN THE ARTICLE. 42 CHILDREN 4 TO 18 YEARS OLD WITH HAY FEVER (ALLERGIC RHINOCONJUNCTIVITIS, POLLEN ASTHMA) WERE INCLUDED IN THE STUDY. BIRCH, ALDER AND HAZEL POLLEN SENSITIZATION WAS PROVED BY SKIN PRICK TEST (POSITIVE IN 5 PATIENTS AND STRONGLY POSITIVE IN 37). 2 COURSES OF SLIT OUT OF FLOWERING SEASON WERE CONDUCTED IN EVERY CHILD. TOTAL DOSE OF ALLERGEN WAS 43321 ± 73 PNU (3990 TO 120 000 PNU) AFTER 1ST COURSE OF SLIT, AND $93\,850 \pm 128$ PNU (8750 TO 249 000 PNU) AFTER 2ND COURSE. EFFECTIVENESS OF THE 1ST COURSE OF SLIT WAS 3.5 POINTS OUT OF 4.0 AND OF THE 2ND COURSE — 3.8 POINTS. DISEASE REMISSION WAS REGISTERED IN 59.5% PATIENTS AFTER THE 1ST COURSE OF SLIT AND IN 83.3% PATIENTS AFTER THE 2ND COURSE. LOCAL SIDE EFFECTS (TONGUE AND THROAT ITCHING, NAUSEA AND OEDEMA OF LIPS) AND SYSTEMIC SIDE EFFECTS (RHINORRHEA, EYE ITCHING, FATIGUABILITY AND BRONCHOSPASM) OF MILD SEVERITY DID NOT LEAD TO TREATMENT CESSATION. SLIT IS HIGHLY EFFECTIVE AND SAFE METHOD FOR HAY FEVER TREATMENT IN CHILDREN.

KEY WORDS: POLLEN SENSITIZATION, SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY, CHILDREN.

Ряд факторов сдерживает более широкое применение классической АСИТ с подкожным введением аллергена, особенно в педиатрической практике. Это необходимость частых визитов к врачу, дискомфорт и страх во время инъекции, наличие местных и системных побочных реакций, в том числе риск развития выраженной и угрожающей жизни системной реакции. Поэтому подкожная АСИТ не может считаться идеальным методом проведения специфической иммунотерапии для всех пациентов, кому она показана.

Разработки методов с использованием альтернативных инъекциям путей введения аллергена проводили с момента появления АСИТ как таковой, то есть с начала XX века, однако доказательная база по неинъекционным методам АСИТ сформировалась лишь в 1990-е гг., и продолжает пополняться в настоящее время. Повышенное внимание и проведение масштабных клинических исследований по неинъекционным методам АСИТ во многом связаны с публикациями анализа летальных исходов у пациентов в Европе и Америке, получавших АСИТ подкожным методом [2, 3].

В настоящее время существует четыре возможных пути введения аллергена без инъекции: сублингвальное применение аллергена с последующим его проглатыванием или выплевыванием; назальный путь; интрабронхиальный путь; пероральный путь. Наиболее эффективным и безопасным считают первый путь. АСИТ с использованием назального пути введения аллергена эффективна только для лечения аллергического ринита, характеризуется высокой частотой местных нежелательных реакций (в форме обострения аллергического ринита). Обычно рекомендуют проводить назальную АСИТ на фоне базисной терапии кромоглициевой кислотой. Ингаляционная (бронхиальная) АСИТ мало эффективна и провоцирует бронхоспазм у большинства пациентов. Эффективность пероральной АСИТ не превышает плацебо в связи с тем, что структура аллергена быстро разрушается пищеварительными ферментами. Тем не менее, нередко отмечают и нежелательные реакции: боли в животе, тошноту, диарею.

Эффективность сублингвальной АСИТ считается доказанной для лечения пациентов с аллергическим ринитом (уровень доказательности Ia) и бронхиальной астмой (уровень доказательности Ib) при сенсibilизации к пыльце деревьев, луговых трав, к клещам домашней пыли [1]. На сегодняшний день пациентами принято более 700 миллионов разовых доз различных сублингвальных аллерговакцин.

Первые опубликованные данные об эффективности сублингвальной АСИТ появились в 1986 г., но к моменту создания меморандума, излагающего позицию экспертов ВОЗ по АСИТ, признаны доказательными только 4 исследования, показывающие эффективность сублингвальной (с проглатыванием) АСИТ у взрослых [4]. В исследованиях, показавших эффективность сублингвальной АСИТ, применялись несопоставимые дозы аллергена, в 3–375 раз превышающие таковые при инъекционном методе; не установлены оптимальная поддерживающая доза аллергена, зависимость эффективности АСИТ от суммарной дозы аллергена; не проводили сравнения эффективности сублингвального и парентерального методов. По мнению экспертов ВОЗ (1998), сублингвальная АСИТ, вероятно, может применяться у взрослых с аллергическим ринитом, но требуются дальнейшие исследования для уточнения показаний, дозировок аллергена, а также для подтверждения эффективности и безопасности сублингвальной АСИТ у детей.

При составлении документа «Аллергический ринит и его влияние на астму, ARIA» в 1999 г. экспертами было оценено уже более 10 двойных слепых плацебоконтролируемых исследований. Сублингвальная АСИТ (с проглатыванием) рекомендована как метод с доказанной эффективностью и безопасностью для лечения аллергенами пыльцы и клещей

домашней пыли взрослых с аллергическим ринитом, с использованием высоких доз аллергена — в 100 и более раз выше, чем при подкожном методе. В документе указано, что сублингвальная АСИТ для детей безопасна, но ее эффективность изучена недостаточно [5]. В последующие годы опубликовано несколько исследований с оптимистическими результатами. Так, в работе V. Di Rienzo (2003) показано, что эффект сублингвальной АСИТ в отношении симптомов аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей сохранялся в течение 5–6 лет после прекращения курса лечения аллергенами клещей домашней пыли (проводимого в течение 4 лет) [6].

На сегодняшний день завершены 22 двойных слепых плацебоконтролируемых исследования по сублингвальной АСИТ, в них участвовало 979 пациентов. Тем не менее, согласно стандартам проведения АСИТ, опубликованным Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) в 2006 г., эффективность сублингвальной АСИТ у детей по-прежнему требует изучения [1].

Дополненный в 2007 г. документ ARIA подчеркивает, что эффективность сублингвальной АСИТ у детей при сезонном аллергическом рините показана в ряде контролируемых исследований (уровень доказательности Ia), а при круглогодичном аллергическом рините — в единичных контролируемых исследованиях (уровень доказательности Ib) [7].

Процесс сбора доказательной базы по сублингвальной АСИТ у детей тормозит и то, что во многих проведенных исследованиях участвовало малое количество пациентов, причем по этическим соображениям использовали открытый дизайн исследования. В результате данные, полученные в исследованиях, не признают доказательными и исключают их из анализа. По данным некоторых мета-анализов — не удалось выявить существенного снижения частоты симптомов и потребности в медикаментах после проведенного курса сублингвальной АСИТ [8].

Преимущества сублингвальной АСИТ перед подкожной АСИТ заключаются в безопасности и удобстве для пациентов. При проведении сублингвальной АСИТ частота системных реакций очень низкая, а угрожающие жизни реакции отсутствуют. Местные реакции — отек губ, слизистой полости рта под языком, зуд во рту, тошноту, — отмечают, как правило, при приеме высоких доз аллерговакцины [1]. Существенное в педиатрической практике преимущество — отсутствие инъекций и необходимости частых визитов к врачу. Методика сублингвальной АСИТ проста. Родители проводят лечение самостоятельно на дому. Показано, что родители точно выполняют рекомендации по проведению АСИТ: через 6 мес от начала лечения у 84% пациентов уровень комплаентности был более 75% (оценен по скорости расходования раствора аллерговакцины), у 66% из них — более 90% [9].

С 2003 г. в России зарегистрирована смесь аллергенов пыльцы деревьев для лечения методом сублингвальной АСИТ («Севафарма», Чешская Республика, выпускается с 1981 г., рекомендована для применения у детей с 3-летнего возраста). Смесь содержит аллергены пыльцы березы, ольхи, граба, лещины, ясеня и ивы. Набор, рассчитанный на 2–3 года терапии у одного пациента, содержит аллерговакцину во флаконах с капельницами и цветовой маркировкой. Цель нашего исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности сублингвальной АСИТ смесью аллергенов пыльцы деревьев («Весенняя смесь ранняя») у детей с поллинозом, вызванным пыльцой деревьев.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 42 ребенка (16 девочек и 26 мальчиков) в возрасте 4–18 лет (средний возраст — $10 \pm 2,8$ года). Средняя длительность болезни составила 6 лет. У всех детей установлен диагноз: «поллиноз, сенсibi-

лизация к пыльце деревьев, риноконъюнктивальный синдром». Сенсibilизация к пыльце деревьев была заподозрена клинически (обострения в период с конца марта по конец мая) и подтверждена при проведении аллергологического обследования. При этом у 32 детей болезнь протекала в форме изолированного риноконъюнктивального синдрома, у 7 пациентов было сочетание риноконъюнктивита и пыльцевой бронхиальной астмы (легкое течение), у 3 — сочетание риноконъюнктивита и atopического дерматита (с обострениями в сезон цветения деревьев). До включения в исследование ни один ребенок не получал АСИТ. Противопоказания для проведения АСИТ отсутствовали. Из других аллергических болезней у 4-х пациентов отмечена бронхиальная астма на фоне бытовой сенсibilизации, из сопутствующих болезней: дневной энурез (1 случай), хронический аденоидит (1 случай). Дети обследованы методом кожного прик-теста с водно-солевыми экстрактами аллергенов пыльцы березы, ольхи, лещины. Пробы были положительными (2+) у 5 пациентов, резко положительными (3+ и 4+) — у 37 пациентов. При постановке кожных уколочных тестов с бытовыми аллергенами сенсibilизация к аллергенам домашней пыли и клещей домашней пыли выявлена у 4 детей (дети с сопутствующей бронхиальной астмой бытовой этиологии).

Сублингвальную АСИТ проводили вне сезона цветения: в период с 20 октября по 1 марта, по схеме, предложенной производителем (табл. 1). Схема включает этап наращивания дозы (50 дней) и этап поддерживающего лечения. Сублингвальные аппликации аллергена проводили на этапе наращивания дозы ежедневно, в одни и те же часы, с интервалом не менее 30 мин до (или после) приема пищи. Нужно количество капель аллерговакцины разводили в 0,5 мл воды и закладывали под язык на 1–2 минуты перед проглатыванием. Начинали с флакона с наименьшей концентрацией (1 PNU/мл, «желтый» флакон). В первый день лечения закладывали под язык 1 каплю аллерговакцины, во 2-й день — 2 капли и так далее до 10 капель. На 11-й день терапии закладывали 1 каплю флакона с концентрацией 10 PNU/мл, и т.д.

Введение первой дозы аллерговакцины проводили в условиях аллергокабинета, наблюдая за состоянием пациента в течение 60 мин. Далее контрольные осмотры пациентов проводили с частотой 1 раз в 10 дней (в дни перехода к следующему флакону); оценивали переносимость терапии, появление местных и системных нежелательных реакций. На весь период АСИТ исключали проведение профилактических вакцинаций и постановку пробы Манту. Пациенты вели дневники двух типов.

◆ Дневник иммунотерапии, в котором отмечали дату, дозу аллерговакцины, нежелательные реакции. Бланк дневника (табл. 2) содержал памятку о правилах проведения АСИТ на

дому и о ситуациях, когда необходимо прервать лечение и обратиться к лечащему аллергологу.

◆ Дневник больного поллинозом, в котором отмечали в период цветения дату, выраженность симптомов поллиноза, потребность в противоаллергических препаратах.

Общая длительность наблюдения в исследовании составила 2,5 года, в течение которых было проведено 2 предсезонных курса АСИТ у каждого ребенка с последующей оценкой эффективности АСИТ в сезон цветения. Оценку эффективности проводили по балльной шкале: 4 балла — отличный эффект, 3 балла — хороший эффект, 2 балла — удовлетворительный эффект, 1 балл — неудовлетворительный эффект [10]. После каждого курса АСИТ проводили подсчет суммарной дозы аллергена в единицах белкового азота (PNU). До включения в исследование родители пациентов дали согласие на участие детей в исследовании и подписали информированное согласие. Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета программ MS Excel 9.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все 42 пациента успешно завершили как I, так и II курсы сублингвальной АСИТ. Суммарная доза аллергена составила за I курс в среднем $43\,321 \pm 73$ PNU (от 3990 до 120 000 PNU, за II курс — $93\,850 \pm 128$ PNU (от 8750 до 249 000 PNU). Выраженные различия в суммарной дозе между пациентами объясняются различиями в разовых дозах на этапе поддерживающей терапии и длительности этого этапа. Максимально возможная дозировка аллерговакцины при хорошей переносимости составляет 10 капель раствора концентрацией 10 000 PNU/мл 3 раза в неделю. Таким образом, наибольшие суммарные дозы достигались теми детьми, кто не имел перерывов в лечении и в течение 2–4 мес получал поддерживающую дозу по 10 капель 3 раза в неделю. Наименьшую суммарную дозу достигал ребенок, который имел перерывы в лечении (связанные, например, с острой респираторной инфекцией с температурой тела выше $37,5^{\circ}\text{C}$) и получал поддерживающее лечение в дозе не более 5 капель 3 раза в неделю (5 детей) или не более 1 капли 3 раза в неделю (1 ребенок). Максимальная суммарная доза аллергена за 2 курса АСИТ составила 337 171 PNU.

Эффективность I курса составила 3,5 балла, II курса — 3,8 балла (табл. 3). После I курса АСИТ у 59,5% детей была достигнута ремиссия болезни (практически полное отсутствие симптомов поллиноза в сезон цветения деревьев и резкое снижение потребности в фармакопрепаратах), а после II курса АСИТ — у 83,3% детей.

Безопасность сублингвальной АСИТ оценивали по частоте и выраженности нежелательных местных и системных реакций (табл. 4).

Таблица 1. Схема проведения сублингвальной АСИТ

Флакон	Концентрация, PNU/мл	Суммарный объем, мл	Суммарная доза аллергена, PNU
Этап наращивания дозы (ежедневные аппликации)			
№ 1 («Желтый»), с 1-го (1 капля) по 10-й (10 капель) дни	1	2,75	2,75
№ 2 («Зеленый»), с 11-го (1 капля) по 20-й (10 капель) дни	10	2,75	27,5
№ 3 («Синий»), с 21-го (1 капля) по 30-й (10 капель) дни	100	2,75	275
№ 4 («Сиреневый»), с 31-го (1 капля) по 40-й (10 капель) дни	100	2,75	2750
№ 5 («Красный»), с 41-го (1 капля) по 50-й (10 капель) дни	10 000	2,75	27 500
Этап поддерживающей дозы			
№ 5 («Красный»)	10 000	1–10 капель 2–3 раза в неделю в зависимости от переносимости	

Таблица 2. Бланк дневника АСИТ

Специфическая иммунотерапия Пыльца деревьев для приема через рот в каплях		
Принимать один раз в день, не меньше — чем через 30 мин до или после еды. Указанное количество капель накапать в чайную ложку, добавить 0,5 мл воды (слабого чая, компота) и вылить под язык. Держать, не проглатывая, 1–2 мин. Не запивать, не заедать. Отметить прием аллергена в таблице		
Флакон: желтый-зеленый-синий-сиреневый-красный		
Дата	Количество капель	Примечание
	1 капля	
	2 капли	
	3 капли	
	4 капли	
	5 капель	
	6 капель	
	7 капель	
	8 капель	
	9 капель	
	10 капель	
В примечании отметить чувство онемения языка, появление чихания, зуда в носу, конъюнктивита и другие жалобы		
При заболевании или появлении побочных эффектов связаться с врачом. Прекращать прием препарата только при повышении температуры выше 37,5°C		
Следующий визит: « ____ » _____ 200____ Врач _____		

55

Таблица 3. Оценка эффективности сублингвальной АСИТ

Эффект АСИТ, баллы	I курс		II курс	
	абс.	%	абс.	%
4 (отличный)	25	59,5	35	83,3
3 (хороший)	15	35,7	5	11,9
2 (удовлетворительный)	2	4,8	2	4,8
1 (неудовлетворительный)	0	0	0	0
Всего:	42	100	42	100

Таблица 4. Частота нежелательных местных и системных реакций при проведении сублингвальной АСИТ

Нежелательная реакция	Частота случаев	Как купированы реакции
Местные реакции (полость рта, желудочно-кишечный тракт)		
Зуд в горле	2	Спонтанно разрешился
Зуд языка	2	Спонтанно разрешился
Тошнота	1	Спонтанно разрешилась
Отек губ	1	Короткий курс антигистаминных препаратов II поколения, проявления купированы в течение 1 дня
Системные реакции		
Выделения из носа, зуд носа	5	Короткий курс антигистаминных препаратов II поколения, проявления купированы в течение 1 дня
Зуд глаз	3	Короткий курс антигистаминных препаратов II поколения проявления купированы в течение 1 дня
Утомляемость	1	Спонтанно разрешилась
Бронхоспазм (легкий)	1	Спонтанно разрешился

Большинство нежелательных реакций разрешилось самостоятельно и не потребовало прекращения лечения или коррекции дозового режима. У детей, перечисленных в таблице, описанные нежелательные явления отмечали повторно. У 6 детей проводили короткие курсы (по 5–7 дней) антигистаминных препаратов II поколения для купирования симптомов. Большинство нежелательных реакций развились при приеме высоких доз аллерговакцины. У 6 детей в связи с появлением нежелательных реакций не удалось достичь максимальной поддерживающей дозы (10 капель разведения 10 000 PNU/мл), и этап поддерживающей терапии проводили с индивидуальным подбором дозы. Выраженность всех местных и системных реакций была оценена как легкая. При анализе частоты местных нежелательных реакций выявлено, что они чаще развивались у детей, нарушающих индивидуальную диету (употребление орехов, яблок, киви).

В педиатрической практике существуют сложности в доказательстве эффективности сублингвальной АСИТ. Основные нерешенные вопросы практического применения сублингвальной АСИТ в педиатрии указаны в стандартах проведения АСИТ Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ):

- эффективность сублингвальной АСИТ у детей не доказана окончательно, проведено недостаточно исследований;
- не определены необходимые суммарные дозы аллергена и продолжительность лечения;
- не оценено влияние сублингвальной АСИТ на качество жизни детей;
- не оценена комплаентность (соблюдение семьей режима проведения АСИТ);
- нет рекомендаций по изменению дозы аллергена в период острого гастроэнтерита у ребенка;
- дискутируется вопрос, допустимо ли проводить АСИТ детям младше 5 лет;
- изучается способность сублингвальной АСИТ менять естественное течение атопической болезни [1].

Вероятно, близкая перспектива — признание сублингвальной АСИТ как метода, приемлемого для лечения детей младше 5 лет. Не вызывает сомнений, что у детей с поллинозом, аллергическим ринитом необходимо начинать АСИТ

как можно раньше, с целью изменения естественного течения аллергической болезни и предотвращения формирования бронхиальной астмы. Согласно стандартам ЕААСИ, АСИТ подкожным методом не рекомендована детям младше 5 лет, так как персонал, проводящий инъекции, должен обладать навыками купирования системных реакций и анафилактического шока у таких маленьких детей [1]. Кроме того, маленькие дети не могут осознать необходимость инъекций, плачут и сопротивляются. Неинъекционная методика АСИТ может решить эти вопросы. В настоящее время в мире опубликованы результаты клинических исследований, в которых лечение методом сублингвальной АСИТ получали дети в возрасте старше 3 лет и старше 2 лет [9, 11]. Многие производители современных аллерговакцин для сублингвальной АСИТ рекомендуют длительные курсы терапии, в том числе круглогодичные. При этом в некоторых методиках предусмотрено снижение поддерживающей дозы аллергена в период цветения причинно-значимых растений, то есть тех, с пыльцой которых и проводится АСИТ; но в ряде методик рекомендована неизменная поддерживающая доза. Общим правилом является лишь не начинать курс АСИТ (этап наращивания дозы) в момент цветения. В нашем исследовании АСИТ проводили предсезонно, полностью завершая курс за 1,5–2 нед до начала цветения. Проведение АСИТ круглогодично требует отдельного обсуждения, так как противоречит традициям отечественной аллергологии. Необходимо подчеркнуть, что один из трех известных на сегодняшний день случаев выраженной системной реакции при проведении сублингвальной АСИТ произошел у ребенка 11 лет, получавшего АСИТ аллергенами пыльцы луговых трав в период цветения [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- АСИТ сублингвальным методом — эффективный метод терапии поллиноза, вызванного пыльцой деревьев, у детей.
- Безопасность сублингвальной АСИТ (при условии строгого соблюдения режима терапии и всех правил проведения) позволяет проводить лечение на дому, с самостоятельным введением аллерговакцины родителями.
- Проведение АСИТ пыльцевыми аллергенами в период цветения может снизить безопасность лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Standards for practical allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. — 2006. — V. 61, Suppl. 82. — P. 1–20.
2. 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. 660–677.
3. Reid M.J., Lockey R.F., Turkeltaub P.C., Platts-Mills T.A.E. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1993. — V. 92. — P. 6–15.
4. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // *Allergy*. — 1998. — V. 53, Suppl. 44. — P. 1–42.
5. Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2001. — V. 108. — S147–334.
6. Di Rienzo V., Marcucci F., Puccinelli P. et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study // *Clin. Exp. Allergy* — 2003. — V. 33. — P. 206–210.
7. ARIA At-a-glance pocket reference. 2007. 1st edition // www.whiar.org.
8. Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis // *Allergy*. — 2005. — V. 60. — P. 4–12.
9. Passalacqua G., Musarra A., Pecora S. et al. Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY project: evaluation of a novel SLIT formulation during a year) // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2007. — V. 18. — P. 58–62.
10. Частная аллергология: под ред. А.Д. Адо. — М.: «Медицина», 1976. — С. 512.
11. Rolinck-Werninghaus C., Wolf H., Liebke C. et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen // *Allergy*. — 2004. — V. 59. — P. 1285–1293.
12. Eifan A.O., Keles S., Bahceciler N.N., Barlan I.B. Anaphylaxis to multiple pollen sublingual immunotherapy // *Allergy*. — 2007. — V. 62. — P. 567–568.