

УДК: 616.248-056.3-022.854-085.37-053.2

С. Н. Недельская, Д. А. Ярцева, И. В. Солодова
Запорожский государственный медицинский университет

Лечение аллергических заболеваний у детей, опосредованных гиперчувствительностью к пыльце растений, с применением аллергенспецифической иммунотерапии: история и собственный опыт

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммунотерапия, дети, пыльца.

Лечебная технология, именуемая сегодня аллергенспецифической иммунотерапией (АСИТ), известна уже более 100 лет. Однако применение данного метода лечения аллергических заболеваний (АЗ) в Украине, несмотря на наличие достаточно убедительных данных о его эффективности, крайне ограничено. Причина этого явления заключается не только в отсутствии на сегодня доступных для широкого лечебного (не диагностического!) применения аллергенов, но и в недоверии практических врачей к его эффективности, наличии определенных трудностей, связанных с внедрением АСИТ в практику конкретного специализированного стационара или кабинета. Так, по данным Б. М. Пухлика (2011), на конец 2010 года скрининговые исследования, направленные на диагностику вида сенситизации, не проводились вообще в Ивано-Франковской, Херсонской, Сумской областях, АР Крым [6]. Поскольку для лечения с помощью АСИТ необходима этиологическая расшифровка спектра сенситизации, вывод о распространенности лечения методом АСИТ с учетом данных о проводимом скрининге достаточно обоснован. Приоритетность применения данного метода в аллергологии неоднократно подчеркивалась на международных конференциях.

В июне 2011 года в структуре 30-го конгресса Европейской ассоциации аллергии и клинической иммунологии, проведенного в Стамбуле, состоялась Генеральная ассамблея, на которой официально представлена «Европейская декларация по иммунотерапии». В документе собраны данные о наиболее насущных проблемах, касающихся технологии и механизмов АСИТ. Очерчены основные подходы к улучшению внедрения этого метода терапии АЗ, сгруппированы

факты в пользу его использования. Аллергология в Украине — та отрасль, в которой лечебные мероприятия проводятся согласно мировым стандартам, а АСИТ считается перспективным (но, к сожалению, не везде приоритетным) методом лечения. В Запорожской области данный метод терапии применяется уже более 20 лет, что позволяет и нам делать определенные выводы по вопросам его практического применения и эффективности.

АСИТ на разных этапах своего становления называлась по-разному: десенситизация, гипосенситизация, профилактические прививки, антианафилактическая вакцинация, активная иммунизация, аллерговакцинация, иммунотерапия, специфическая иммунотерапия, аллергенспецифическая иммунотерапия [16]. Терминология в течение более чем 100 лет менялась вместе с развитием научных знаний о механизмах эффективности этого метода и отражает основные представления о них в каждый конкретный временной интервал.

Годом рождения собственно АСИТ считают 1911, когда Noon Leonard и соавторы опубликовали статью «Prophylactic inoculation against hay fever» в журнале *Lancet*. Эта работа описывала эксперимент ученых по диагностике поллиноза, когда пациентам интраконъюнктивально вводили экстракты аллергенов различной концентрации и оценивали реакцию гиперемии и воспаления. Авторы называли эту процедуру «профилактические прививки». К сожалению, Noon ушел из жизни в молодом возрасте, заболев туберкулезом. Его работы продолжил его коллега John Freeman.

В основу метода, примененного Noon и Freeman, была положена концепция, разработанная Александром

Безредко в начале XX ст. Автор называл ее «анти-анафилактическая вакцинация». В экспериментах на животных путем постепенного введения растворов аллергенов в увеличивающихся концентрациях ему удалось добиться индукции толерантности к тем дозам аллергенов, которые ранее вызывали анафилактическую реакцию у подопытных животных.

До А. Безредко в 1903 году Dunbar попытался адаптировать концепцию протективного иммунитета в контексте лечения поллиноза. Он первым показал, что локальная реакция, индуцируемая пылью растений, может быть полностью имитирована путем инъекции экстрактов аллергенов. Dunbar разработал гипериммунную сыворотку, выделенную от животных, подвергшихся иммунизации экстрактами пылицы.

Еще одним ученым, стоявшим у истоков АСИТ, но не завершившим свои исследования в силу опасений развития серьезных побочных эффектов, был Н. Holbrook Curtis. Он проводил исследования по индукции иммунного ответа посредством подкожного введения экстрактов различных растений.

Все эти достижения были бы невозможны без разработки стратегии вакцинации в XIX веке и развития концепции гомеопатии в XVIII ст.

Первый летальный исход вследствие проведения АСИТ зафиксирован в 1910 году, когда после инъекции небольшого количества лошадиной сыворотки у пациента с аллергией к эпидермальным аллергенам лошади развился анафилактический шок. Наверное, и этот эпизод послужил одним из фактов, лимитирующих применение данного метода лечения АЗ. Тем не менее, попытки его использования и совершенствования техники продолжались. Первая половина XX ст. ознаменовалась разработкой раствора для приготовления экстрактов аллергенов, который носил название раствор Кока (5,0 г NaCl, 2,75 г NaHCO₃, 4,0 г фенола, 1000,0 мл дистиллированной воды). Эта инновация — один из ключевых моментов в истории АСИТ, поскольку одним из требований к проведению АСИТ выступает наличие стабильных экстрактов аллергенов.

Начиная с 1950-х годов, АСИТ стали активно внедрять для практического применения в аллергологии. Тогда было впервые проведено контролируемое исследование, в котором показано, что более высокие дозы аллергенов эффективнее для лечения поллиноза в сравнении с более низкими. В 1950–1980-х годах АСИТ начали шире использовать во всем мире с различными аллергенами и различными способами их введения. В 70-х годах XX ст. введено понятие «аллергоид» — вещество, обладающее меньшей аллергенной активностью в сравнении с нативным аллергеном (модификация аллергенного протеина с использованием формальдегида или глutarальдегида). Аллергоиды и сегодня остаются актуальными для проведения в основном пероральной (сублингвальной) АСИТ, поскольку резистентны к расщеплению пищеварительными ферментами и быстро всасываются со слизистой оболочки полости рта [15].

Еще один многообещающий путь, способствующий повышению эффективности и безопасности АСИТ, —

адьювант-ассоциированные комплексы аллергенов, применяемые в виде депо- или частичных депо-препаратов, что позволяет снизить количество инъекций.

На мировой уровень АСИТ вышла во второй половине XX ст. Сегодня многие страны мира имеют рекомендации, адаптированные к международным, которые регламентируют применение АСИТ (например, ARIA, GINA).

Известно, что лечебное действие АСИТ достигается тем быстрее, чем выше вводимые дозы аллергенов, но их повышение снижает безопасность лечения. Для повышения эффективности используются различные схемы введения аллергенов: от 1 инъекции в неделю до 5 инъекций в сутки. Некоторые из этих схем позволяют достичь максимальной дозы за 2 инъекции в течение 30 минут. Понятно, что такие экстремальные методы характеризуются высоким риском осложнений. Для минимизации риска разработаны различные терапевтические агенты и схемы лечения. Это модифицированные (депигментированные, полимеризованные) аллергены, рекомбинантные белки, пептидная иммунотерапия (Т-клеточные, В-клеточные эпитопы), ДНК-вакцины, неспецифическая иммунотерапия (использование адьювантов) [1, 9].

M. Calderon и соавторы (2010) провели анализ баз данных Medline, Embase, Cochrane Library до 2009 года включительно. Авторы идентифицировали 33 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования по оценке эффективности лечения с применением АСИТ. Среди них только 9 были исследованиями у детей: 7 — парентеральный метод с использованием аллергоидов, 2 — сублингвальная иммунотерапия. В педиатрической практике АСИТ до сих пор не считается обязательным методом лечения бронхиальной астмы (БА), хотя существует множество доказательств ее эффективности и безопасности при условии правильного отбора пациентов для лечения. Именно в детском возрасте начинается более 80 % всех хронических аллергических заболеваний, и именно в детстве терапия наиболее эффективна [3, 10, 11].

Понимание специалистами, работающими в аллергологии, механизмов лечебного и профилактического эффектов АСИТ, на наш взгляд, будет способствовать повышению внедрения этого метода в аллергологическую практику в нашей стране.

Персистенция минимального аллергического воспаления — это ключевое событие в патогенезе хронических аллергических заболеваний, поэтому выяснение морфологической сути этого процесса будет способствовать направленной терапии и послужит ключом к пониманию эффектов АСИТ. В этой связи клиницистам в плане воздействия на хроническое воспаление интересна именно поздняя фаза аллергического ответа. Сегодня известно, что поздняя фаза возможна благодаря взаимодействию эозинофилов, базофилов и активированных Т-клеток, привлеченных в очаг первичного контакта с аллергеном. Их эффекты реализуются многочисленными цитокинами, которые продуцируются клетками воспаления. Соответственно, эффекты АСИТ целесообразно рассматривать с позиций влияния на те же

самые пути иммуно- и морфогенеза [17]. Базовый эффект АСИТ — это индукция клинической и иммунологической толерантности к специфическим аллергенам. Она возможна за счет длительной десенсилизации с вовлечением механизмов, которые видоизменяют аллергенспецифическую память.

Итогом реализации этих механизмов считают образование так называемых блокирующих антител класса IgG — IgG₁ и IgG₄. Антитела этих субклассов обладают минимальной воспалительной активностью. Связываясь с рецепторами к IgE, расположенными на тучных клетках, базофилах и других рецептор-IgE-экспрессирующих клетках, они блокируют аллерген-индуцированное IgE-зависимое высвобождение преформированных медиаторов из этих клеток и угнетают таким образом Т-клеточный ответ. Последний при АЗ направлен в сторону продукции цитокинов профиля Th2. В переключении синтеза цитокинов профиля Th2 на синтез цитокинов Th1 заключается ответ Т-клеток при лечении методом АСИТ [4]. Основными продуцируемыми цитокинами типа Th1 являются IL-2 и INF- γ , типа Th2 — IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13. Первые, учитывая вызываемые ими эффекты, считаются преимущественно противовоспалительными медиаторами, последние — провоспалительными.

Начало применения АСИТ как метода терапии было связано с лечением заболеваний, опосредованных пылью растений. Запорожская область — регион, в котором в течение многих лет вспышки поллиноза заставляют работать в усиленном режиме амбулаторную и стационарную медицинские службы. Экономические потери вследствие лечения обострений АЗ, вызванных пылью, колоссальны и затрагивают не только государственный бюджет, но и финансы самих пациентов. Поэтому обоснованное, в том числе экономически, применение различных методов и схем терапии — одно из приоритетных направлений Запорожской аллергологии.

В течение уже более чем 20 лет кафедра факультетской педиатрии Запорожского государственного медицинского университета занимается вопросами диагностики и лечения поллиноза, в том числе — изучением эффективности АСИТ у детей, страдающих данной патологией. Представляем некоторые результаты наших наблюдений.

Один из фундаментальных экспериментов завершён в 2003 году. Целью исследования было оценить эффективность лечения БА с помощью АСИТ на основании динамики клинических и иммунологических маркеров и сравнить ее с результатами у пациентов, которые получали стандартную противовоспалительную (контролирующую) терапию [4].

В исследование было включено 162 пациента с БА в возрасте 5–18 лет (средний возраст — 15,2 года), имеющих сенситизацию к аллергенам так называемых сорных трав, и 60 здоровых детей для сравнения иммунологических показателей. В структуре сенситизации 155 (95,7 %) пациентов имели повышенную кожную чувствительность к пыльце амброзии, 113 (69,8 %) — к лебеде,

80 (49,4 %) — к полыни, 76 (46,9 %) — к кукурузе, 76 (46,9 %) — к подсолнечнику. У 87 % больных диагностировали аллергический ринит/риноконъюнктивит (АР/АРК) в качестве сопутствующего заболевания. АСИТ проводили сорными травами по классической схеме (предсезонная терапия) парентеральным путем с включением максимум 5 аллергенов в состав вакцины [7]. Для АСИТ использовали аллергены производства ООО «Иммунолог» (г. Винница). Эффективность терапии оценивали на основании динамики клинических данных до и после лечения у одних и тех же детей с использованием разработанной нами анкеты катамнеза и изменения иммунологических показателей через 1–4 года терапии. По анкете катамнеза изучали вопросы, касающиеся течения астмы, — частота, длительность обострений (дневных и ночных), потребность в использовании облегчающих дыхание препаратов, наличие реакции кожи, слизистой оболочки и дыхательных путей на контакт с причинным аллергеном. Всем детям проводили измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ₁) во время обострений. Иммунологическое тестирование включало: определение концентраций IgA, IgG, IgM в сыворотке крови методом преципитации в агаре по Манчини; определение абсолютного и относительного количества лимфоцитов с маркерами CD₃, CD₄, CD₈, CD₉₅, CD₁₆, CD₁₉, CD₂₅ методом розеткообразования с частицами, покрытыми моноклональными антителами; определение уровня общего IgE методом иммуноферментного анализа (ИФА). Кроме того, оценивали состояние системы цитокинов (IL-2, IL-5, IL-4, IL-10, INF- γ , TNF- α) с использованием наборов для ИФА производства «Cytimmune» (США).

Под влиянием лечения с использованием экстрактов аллергенов (табл. 1) состояние подавляющего большинства больных нормализовалось, на что указывают снижение частоты дневных и ночных симптомов астмы у 100 % детей, уменьшение длительности приступов. Нормализация ПСВ₁ во время приступов, которую отметили 100 % пациентов и которая подтверждается снижением потребности в приеме β_2 -агонистов у 100 % детей, выступает основным позитивным прогностическим признаком и свидетельствует об уменьшении степени воспаления в дыхательных путях.

Позитивные сдвиги в клиническом течении БА у детей, получавших терапию АСИТ сорными травами, подтверждались и определенными иммунологическими изменениями. В таблицах 2 и 3 приведены сравнительные данные по изменению на фоне АСИТ количества иммуноглобулинов основных классов, лимфоцитов, несущих некоторые CD-маркеры, цитокинов у пациентов группы наблюдения.

Как видно из представленных в таблицах 2 и 3 данных, значимые различия под влиянием АСИТ касались уровней общего IgE и INF- γ . На фоне АСИТ снизилось количество общего IgE, что соответствует данным многочисленных исследований, посвященных изучаемому вопросу [14], и свидетельствует о постепенном развитии толерантности В-клеток к стимуляции специфическими антигенами. Изменение концентрации

Таблица 1

Изменение клинических данных через 1–4 года лечения АСИТ с использованием пыльцевых аллергенов

Показатель	До АСИТ, %	После АСИТ, %
Частота дневных приступов		
реже 1 раза в месяц	15,4	100
1 раз в месяц и чаще, но не больше 1 раза в неделю	37,6	0
ежедневно, чаще 1 раза в неделю	46,3	0
Оценка в баллах	3,75 ± 0,12	0,17 ± 0,17
Частота ночных приступов		
реже 1 раза в месяц	16,04	100
1 раз в месяц и чаще, но не больше 1 раза в неделю	73,5	0
каждую ночь, чаще 1 раза в неделю	11,1	0
Оценка в баллах	3,08 ± 0,09	0,00 ± 0,00
Максимальная длительность приступов		
отсутствуют или длятся менее 30 минут	24,1	100
длительность до 6 часов	31,5	0
более 6 часов	44,4	0
Оценка в баллах	3,68 ± 0,14	0,06 ± 0,06
ПСВ ₁ во время приступа (% от возрастной нормы)		
> 80 %	0,6	100
80–60 %	97,5	0
< 60 %	1,85	0
Оценка в баллах	2,9 ± 0,05	0,00 ± 0,00
Реакция дыхательных путей на контакт с причинным аллергеном		
отсутствует	93,8	82,35
кашель или кратковременная одышка	6,2	17,65
приступ удушья	0	0
Оценка в баллах	0,2 ± 0,05	0,24 ± 0,14
Реакция слизистой оболочки на контакт с причинным аллергеном		
отсутствует	12,9	64,71
изолированный ринит/конъюнктивит	87,1	35,29
генерализованная реакция слизистой оболочки/анафилаксия	0	0
Оценка в баллах	2,64 ± 0,06	0,53 ± 0,24
Реакция кожи на контакт с причинным аллергеном		
отсутствует	17,3	94,12
локальная крапивница, отек или гиперемия	75,9	5,88
распространенная крапивница	6,2	0
Оценка в баллах	3,21 ± 0,09	0,06 ± 0,06
Потребность в приеме β ₂ -агонистов		
отсутствует или реже нескольких раз в год	14,2	100
периодическая потребность	33,3	0
ежедневная потребность	52,5	0
Оценка в баллах	3,95 ± 0,12	0,06 ± 0,06
Примечание: оценка в баллах проводилась от 0 до 6 баллов: 0 – величина показателя в норме, 6 – максимальное отклонение показателя от нормы.		

Таблица 2
Основные показатели клеточного и гуморального иммунитета у детей на фоне АСИТ

Показатель	Абсолютные величины, г/л			Относительные величины, %		
	Здоровые дети	До АСИТ	После АСИТ	Здоровые дети	До АСИТ	После АСИТ
CD ₃₊	1,14 ± 0,03	1,43 ± 0,03*	1,41 ± 0,03*	61,58 ± 1,09	59,9 ± 0,7	59,71 ± 0,79
CD ₄₊	0,71 ± 0,03	0,92 ± 0,02*	0,91 ± 0,03*	39,92 ± 1,27	38,7 ± 0,5	38,2 ± 0,6
CD ₈₊	0,56 ± 0,03	0,71 ± 0,02*	0,70 ± 0,02*	29,42 ± 0,94	29,2 ± 0,6	30,01 ± 0,68
CD ₁₉₊	0,46 ± 0,02	0,65 ± 0,02*	0,70 ± 0,03*	25,19 ± 1,22	28,1 ± 0,6*	28,23 ± 0,57*
CD ₁₆₊	0,47 ± 0,02	0,57 ± 0,02*	0,62 ± 0,02*	25,81 ± 1,25	24,4 ± 0,7	25,95 ± 0,61
IgG	5,85 ± 0,34	10,17 ± 0,31*	10,40 ± 0,37*	—	—	—
IgM	0,81 ± 0,09	1,27 ± 0,08*	1,07 ± 0,04*	—	—	—
IgA	1,12 ± 0,06	1,14 ± 0,04	1,23 ± 0,05	—	—	—

Примечание: * — обозначение статистической достоверности различий в сравнении со здоровыми детьми.

Таблица 3
Изменение концентрации отдельных цитокинов на фоне АСИТ (интерквартильный размах)

Показатель	Здоровые дети	До АСИТ	После АСИТ
Общий IgE, МЕ/мл	6,0–81,5	139,1–597,3*	51,8–370,5* [#]
IL-4, пг/мл	60,33–75,65	47,28–113,75	30,40–62,70
IL-5, пг/мл	10,15–11,65	30,00–87,85	14,8–50,00
TNF-α, пг/мл	46,5–141,9	52,45–154,43	46,63–216,18
IL-10, пг/мл	1,80–8,20	1,15–1,95	1,15–3,65
INF-γ, пг/мл	5,65–12,85	2,90–4,43*	3,35–6,15*

Примечание: * — p < 0,05 по сравнению со здоровыми детьми; # — p < 0,05 по сравнению с показателями до АСИТ.

INF-γ в сторону ее увеличения на фоне АСИТ — свидетельство активации противовоспалительного звена цитокинов. В целом, при анализе скорости развития эффекта АСИТ мы обратили внимание на то, что клиническая эффективность развивается значительно раньше и выражена сильнее, чем изменения иммунологических показателей, что свидетельствует о необходимости повторных курсов АСИТ.

В 2010 году завершено другое исследование, проведенное нашей кафедрой, касающееся эффективности АСИТ при поллинозах у детей. Целью этого исследования было сравнить клинико-иммунологическую эффективность лечения поллиноза с помощью АСИТ и изолированной фармакотерапии и оценить фармакоэкономическую целесообразность применения АСИТ.

Для достижения данной цели в исследование включено 104 ребенка с поллинозом к растениям третьей волны паллиации (в Украине), среди которых у 27 детей был диагностирован изолированный риноконъюнктивит/ринит (АРК), а у 77 — его сочетание с БА. Всем детям было предложено лечение с помощью АСИТ помимо стандартной терапии в сезон цветения причинно-значимых растений. Дали согласие на лечение с помощью

АСИТ 44 ребенка, которые вошли в основную группу (группа 1). Отказавшиеся от АСИТ 60 детей составили группу сравнения (группа 2). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания и нозологической структуре. В качестве контрольной группы для оценки иммунологических показателей были выбраны 18 детей 1-й и 2-й групп здоровья.

Для лечения применяли пыльцевые аллергены производства ТОВ «Иммунолог» (г. Винница). Метод введения — парентеральная классическая предсезонная схема. Оценку эффективности терапии проводили на основании динамики клинических и иммунологических данных.

Для оценки клинического эффекта использовали разработанные нами анкеты анамнеза и катамнеза БА. Подлежали анализу такие данные, как частота, длительность приступов, необходимость в госпитализации и использовании препаратов «скорой помощи». Изменение течения АРК оценивали с помощью специфических опросников по определению качества жизни (КЖ), разработанных профессором E. Juniper, — PRQLQ (Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) и AdolRQLQ (Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of

Таблица 4

Динамика симптомов пыльцевой астмы (в баллах) под влиянием лечения

Показатель	Группа 1 (с АСИТ)			Группа 2 (без АСИТ)		
	До лечения	После лечения	Δ балла	До лечения	После лечения	Δ балла
Частота приступов	2,3 ± 0,31	1,71 ± 0,42	-0,6	1,71 ± 0,42	1,67 ± 0,42	0
Длительность обострений	2,5 ± 0,32	1,5 ± 0,4*	-1,0	2,0 ± 0,31	1,0 ± 0,26*	-1,0
Потребность в препаратах «скорой помощи»	2,0 ± 0,31	1,36 ± 0,44*	-0,6	1,17 ± 0,4	1,33 ± 0,42	+0,1
Потребность в госпитализации	0,61 ± 0,12	0,21 ± 0,11*	-0,4	0,57 ± 0,2	0,33 ± 0,21	-0,3

Примечание: * – $p < 0,05$ до и после лечения.

Таблица 5

Иммунологические показатели пациентов с поллинозом под влиянием лечения (медиана [интерпроцентильный размах (Q_{10-90})])

Показатель	Здоровые лица	Группа 1		Группа 2	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий IgE, МЕ/мл	< 100	541,8 [154,1;595,0]#	291,3 [92,0; 1250,0]#	455,2 [113,0;2400]#	260,0 [116,0;1023,0]#
sIL-13Ra2, пг/мл	765,6 [217,1; 1672,2]	509,3 [29,3; 985,9]#	1132,7 [14,6; 3362,1]#,*	275,5 [14,6; 660,2]#	131,6 [14,6; 836,3]#
sFas, пг/мл	1149,9 [833,8; 1543,0]	275,9 [160,9;2036,9]#	355,5 [107,8;2174,2]#,*	274,2 [109,4;630,4]#	245,8 [229,9; 496,3]#
sFasL, пг/мл	178,3 [39,8; 261,4]	232,5 [133,7; 453,1]#	310,9 [201,9; 530,2]#,*	230,3 [137,2;294,5]#	186,2 [100,3; 294,4]#

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с результатами до лечения; # – $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых детей.

Life Questionnaire) [12, 13]. Иммунологический эффект выявляли на основании изменения количества общего IgE, концентрации маркеров апоптоза Fas и FasL, а также рецептора 2-го типа к IL-13 (sIL-13Ra2) и применением ИФА и наборов для ИФА «sIL-13Ra2 ELISA KIT», «sCD95(Apo1/Fas) ELISA Kit» и «sCD178 (FasLigand) ELISA Kit» производства компании DIACLONE (Франция). Выбор указанных цитокинов для оценки иммунологического эффекта АСИТ был обусловлен современными представлениями

о механизмах аллергического воспаления, которое поддерживается за счет замедления апоптотической смерти клеток воспаления [2, 5]. Фармакоэкономическая оценка целесообразности применения АСИТ проводилась с использованием метода «стоимость–полезность» (cost-utility analysis) на основании данных динамики показателей КЖ [8].

Анализ полученных данных показал, что клиническая эффективность отличалась в группах детей, которые получали АСИТ и которые отказались от ее применения. В таблице 4 и на рисунке показана динамика клинических симптомов БА и АРК.

Как видно из представленных в таблице 4 данных, у детей, которые получали АСИТ, достоверно уменьшилась длительность обострений, потребность в госпитализации и приеме скоромоющих препаратов, снизилась частота обострений. У детей группы 2 (получавших только медикаментозную терапию) частота обострений осталась прежней, а потребность в приеме короткодействующих β_2 -агонистов возросла. На рисунке показана динамика симптомов риноконъюнктивита под влиянием терапии. У детей, получавших АСИТ, значительно уменьшились такие проявления риноконъюнктивита, как заложенность, зуд носа, ринорея, чиханье, зуд глаз и слезотечение. У детей, которые получали исключительно медикаментозное лечение, данные симптомы имели очень слабую поло-

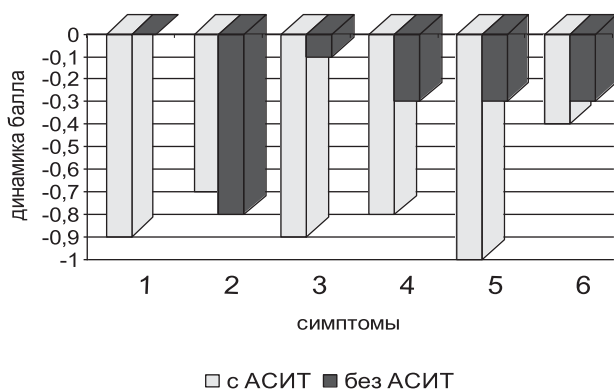


Рисунок. Изменение основных симптомов риноконъюнктивита в баллах у детей с поллинозом: 1 – заложенность носа; 2 – ринорея; 3 – чиханье; 4 – зуд носа; 5 – зуд глаз; 6 – слезотечение.

жительную динамику.

Анализ динамики иммунологических данных, представленных в таблице 5, показал, что под влиянием АСИТ имеют место достоверные сдвиги в концентрации sIL-13Ra2, sFas и sFasL, что соответствует снижению активности аллергического воспаления.

У детей, которые не получали АСИТ, зафиксированы противоположные тенденции.

Кроме того, нами проведен фармакоэкономический анализ применения комбинации АСИТ + фармакотерапия в сравнении с изолированной фармакотерапией обострений поллиноза. Метод, который мы применили («стоимость–полезность»), призван выявить оптимальную схему терапии на основании динамики показателей качества жизни КЖ с учетом стоимости лечения. Показатели КЖ определяются в единицах QALY (Quality-Adjusted Life-Years): $QALY = N \times k$, где N – количество лет, которые проживет человек с определенным показателем КЖ, k – коэффициент КЖ. Итогом расчетов выступает вычисление соотношения «стоимость–полезность»: $CUR = DC + IC/U_t$, где U_t – полезность (утилитарность) в единицах QALY, DC – прямые затраты на лечение, IC – непрямые затраты [8].

По результатам наших подсчетов, за 5-летний период лечения CUR группы 1 составил 146,7 грн, а CUR группы 2 – 260,05 грн, что почти вдвое выше, чем показатель в группе детей, получавших комбинацию медикаментозной терапии и АСИТ причинными аллергенами (т.е. расход на лечение выше у детей, которые не получали АСИТ). Цены на аллергены и разводящую жидкость рассчитаны согласно прайсу ТОВ «Иммунолог» по состоянию на конец 2009 года (www.immunolog.com.ua), а на медикаменты и вспомогательные материалы – согласно прайслисту компании VVS ltd. (конец 2010 г.). Результаты объясняются тем, что КЖ большинства детей, получающих АСИТ, значительно выше и улучшается прямо пропорционально количеству лет терапии с помощью АСИТ.

Таким образом, накопленный в течение более чем 20 лет практический опыт лечения детей с поллинозом методом АСИТ, результаты клинико-экспериментальных исследований позволяют нам говорить о высокой клинической и иммунологической эффективности лечения аллергенами. У подавляющего большинства (около 70–80 %) пациентов уменьшение клинических симптомов наблюдается уже после первого года АСИТ. Изменение иммунологических маркеров происходит в более поздние сроки.

Высокая эффективность наблюдается не только у детей, страдающих пыльцевым ринитом/конъюнктивитом, но и у пациентов с растительной астмой, что подтверждается достоверным уменьшением симптомов астмы в сравнении с изолированной фармакотерапией обострений. Улучшение течения поллиноза у пациентов с пыльцевой БА развивается, в том числе, и за счет уменьшения симптомов сопутствующего ринита. При этом при сочетании БА и АРК более ранние изменения касаются проявлений ринита. Учитывая, что по негативному влиянию на качество жизни АРК превосходит БА, лечение АСИТ пациентам с комбинированным поражением верхних и нижних дыхательных путей абсолютно

показано и обосновано.

Лечение аллергенами в долгосрочной перспективе улучшает качество жизни пациентов и снижает связанную с ним стоимость терапии. Возможность применения АСИТ должна быть рассмотрена у каждого пациента с пыльцевой аллергией, в том числе с поллинозой астмой, и начата как можно в более ранние сроки (с учетом общих показаний для данного метода).

Литература

1. Алексеева, Л. Г. Новые направления в иммунотерапии аллергических заболеваний [Текст] / Л. Г. Алексеева, Е. В. Свирищевская // Иммунология. – 2007. – № 5. – С. 310–317.
2. Булгакова, В. А. Клиническое значение изучения маркеров активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток при atopической бронхиальной астме у детей [Текст] / В. А. Булгакова // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 12–18.
3. Гришило, П. В. Алерген-специфічна імунотерапія: стандартні підходи та сучасні погляди [Текст] / П. В. Гришило // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 6–7. – С. 25–28.
4. Недельська, С. М. Профілактика і лікування бронхіальної астми у дітей методом специфічної алерговакцинації: обґрунтування і клініко-імунологічна ефективність [Текст] : дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.10 (педіатрія) / Недельська Світлана Миколаївна. – К., 2004. – 317 с.
5. Орлова, Е. Е. О патогенетической роли растворимой формы Fas-рецептора при аллергических заболеваниях органов дыхания у детей [Текст] / Е. Е. Орлова, Н. В. Пивень, Л. М. Беляева // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 3. – С. 46–51.
6. Пухлик, Б. М. Аллергия – проблема не только аллергологов [Текст] / Б. М. Пухлик // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 108–110.
7. Специфічна імунотерапія алергічних захворювань: методичні рекомендації / Пухлік Б. М., Дитятковська Є. М., Пухлік С. М. [та ін.]. – К., 2007. – 43 с.
8. Яковлева, Л. В. Формулярная система – путь к повышению качества медпомощи [Электронный ресурс] / Л. В. Яковлева. – Режим доступа: http://www.provisor.com.ua/archive/2007/N16/system.php?part_code=81&art_code=6076.
9. Agostinis, F. Grass transcutaneous immunotherapy in children with seasonal rhinoconjunctivitis [Text] / Agostinis F., Firti S., Di Berardino F. // Allergy. – 2009. – Vol. 65, Issue 3. – P. 410–411.
10. Galderon, M. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy [Text] / Galderon M., Mösges R., Hellmich M., Demoly P. // Allergy. – 2010. – Vol. 65. – P. 420–434.
11. GINA (Global strategy for asthma management and prevention) 2010 Update [Electronic resource]. – Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>.
12. Juniper, E. F. Clinical aspects of allergic diseases. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials [Text] / Juniper E. F., Guyatt G. H., Dolovich J. // J. Allergy Clin. Immunol. – 1994. – Vol. 93, № 2. – P. 413–423.
13. Juniper, E. F. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis [Text] / Juniper E. F., Howland W. C., Roberts N. B. [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1998. – Vol. 101, Issue 2. – P. 163–170.
14. Jutel, M. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy [Text] / Jutel M., Akdis C. A. // Allergy. – 2011. – Vol. 66. – P. 725–732.
15. Mosges, R. Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust-mite and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais tablets [Text] / Mosges R., Ritter B., Kayoko G., Allekotte S. // Acta Dermatovenereol. Alp. Panonica Adriat. – 2010. – Vol. 19. – P. 3–10.
16. Ring, J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT) [Text] / Ring J., Guterthum J. // Allergy. – 2011. – Vol. 66. – P. 713–724.
17. Till, S. J. Mechanisms of immunotherapy [Text] / Till S. J., Francis J. N., Nouri-Aria K., Durham S. D. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 1025–1034.

**ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ,
ОПОСЕРЕДКОВАНИХ ГІПЕРЧУТЛИВІСТЮ ДО ПИЛКУ
РОСЛИН, З ВИКОРИСТАННЯМ АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ
ІМУНОТЕРАПІЇ: ІСТОРІЯ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД**

С. М. Недельська, Д. О. Ярцева, І. В. Солодова

Резюме. У статті наведено історичні відомості щодо розвитку найбільш ефективного на сьогодні методу лікування алергічних захворювань — алергенспецифічної імунотерапії. Показано історію даного методу та результати власних спостережень. Обґрунтовано ефективність лікування алергічних захворювань, спричинених пилок рослин (бронхіальної астми та алергічного ринокон'юнктивіту) шляхом аналізу змін клінічних та імунологічних даних. Наведено розрахунки фармакоекономічної доцільності лікування полінозу з використанням алергенспецифічної імунотерапії, які підтверджують переваги АСИТ перед лікуванням лише за допомогою фармакологічних агентів.

Ключові слова: алергенспецифічна імунотерапія, діти, пилок.

**TREATMENT OF POLLEN-INDUCED ALLERGIC DISEASES
WITH ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY:
THE HYSTORY AND OWN EXPERIENCE**

S. N. Nedelskaya, D. A. Yartseva, I. V. Solodova

Summary. The article describes a hystorical data due to developing of the most effective treatment of allergies — allergen-specific immunotherapy. We show a hystory and own experience of therapeutic using of this method. Effectiveness of the pollen-induced allergic diseases treatment with ASIT were prooved. This issue confirmed by clinical and immunological data changes. Positive pharmacoeconomical effect of the pollinosis treatment with ASIT was indicate. This verify a preference of ASIT using against pharmacotherapy.

Key words: allergen-specific immunotherapy, children, pollen.