

Т.Н. СУРОВЕНКО¹, д.м.н., профессор, Е.Ф. ГЛУШКОВА²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток² Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКУЮ ИММУНОТЕРАПИЮ У ДЕТЕЙ

Статья представляет данные по частоте сенсibilизации детей к бытовым и пыльцевым аллергенам, ее роли в развитии аллергического воспаления дыхательных путей, новым методам специфической иммунотерапии у детей. Раскрываются общие механизмы аллерген-специфической иммунотерапии, ожидаемые эффекты, оценка клинико-иммунологической эффективности. Дается оценка эффективности применения аллерген-специфической иммунотерапии при различной аллергопатологии, ее безопасности у детей. Предлагаются методы подкожной и сублингвальной иммунотерапии у детей старше 5 лет с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Цель обзора: осветить новые возможности и перспективы применения специфической иммунотерапии при аллергических заболеваниях у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, аллерген-специфическая иммунотерапия, эффективность, безопасность.

SUROVENKO T.N.¹, MD, профессор, GLUSHKOVA E.F.²¹ Pacific state medical university² Institute of Immunology, Moscow, Russia

NEW LOOK ON SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN.

Objective of the Review: introduce modern ideas about the allergen-specific immunotherapy (ASIT) in children.

Key Points: The article presents data about frequency of sensibilization and allergic respiratory diseases in children. House dust mites and pollens are considered a major risk factors of allergic sensitization which plays an important role in development of allergic rhinitis and bronchial asthma. Allergen avoidance and pharmacotherapy cannot control the disease. Only allergy immunotherapy has disease-modifying potential and should be included in optimal treatment strategies for children. Allergy immunotherapy was first administered as subcutaneous injections. Recently, sublingual allergy immunotherapy (SLIT) was introduced. SLIT represent a more patient-friendly method because it can be used for children treatment at home.

Conclusion: The allergen-specific immunotherapy is safe, effective method for treatment of children with allergic respiratory disease. Sublingual allergy immunotherapy optimizes the opportunity as noninvasive patient-friendly concept.

Keywords: asthma, allergic rhinitis, allergen-specific immunotherapy, efficiency, safety.

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа аллергических заболеваний стал в последние десятилетия глобальной проблемой во всем мире, требующей объединения усилий не только со стороны систем здравоохранения, но и политиков, экологов и других специалистов, работа которых связана с формированием среды обитания человека. Процессы глобального потепления, повсеместного изменения климата, изменение технологий строительства и другие факторы вносят свой вклад в изменение условий проживания человека. За последние 30 лет, как сообщают метеорологи, средняя температура на планете повысилась на 1°, что вызвало масштабные перемены в ареалах произрастания аллергенных растений, активности их пыления, даже уровне аллергенных протеинов в пыльце [1].

Так, сообщается, что уровень аллергенов в пыльце трав за это время повысился в 20 раз, в пыльце оливок – в 12 раз, в пыльце березы – в 10 раз. Повышение CO₂ в атмосферном воздухе в последние десятилетия вызыва-

ет изменения в скорости роста растений с более ранним цветением и выделением большего количества пыльцы. Участвовавшие в последние годы циклоны способствуют переносу аллергенной пыльцы на дальние расстояния, что предрасполагает к появлению клинических проявлений у лиц с латентной сенсibilизацией [2–4]. В разных странах и в разных географических зонах в последние годы описываются эпидемии тяжелых обострений бронхиальной астмы (БА), связанные с грозой. Механизмы этого явления полностью не ясны, но предполагается, что гроза повышает концентрацию пыльцы около поверхности земли и изменяет ее свойства с увеличением количества респираторных частиц вследствие так называемого «осмотического шока». Вследствие этого в период грозы у сенсibilизированных лиц, даже при ранее отсутствовавших симптомах астмы на фоне, например, недиагностированного сезонного аллергического конъюнктивита, может развиваться БА с началом тяжелого обострения [5].

Претерпел изменения также и спектр других аллергенов, воздействующих на организм ребенка: резко

снизилось количество инфекционных, в т. ч. паразитарных, агентов, с параллельным увеличением концентраций неинфекционных внутрижильных аллергенов [6]. При этом современные дети мало времени проводят на свежем воздухе за городом, и этим сужается количество антигенов бактерий, грибов, гельминтов из естественных источников – почвы, воды, поверхности деревьев и т. д. Ограниченное биоразнообразие окружающей ребенка среды (макробиота) обедняет естественную микрофлору слизистых оболочек и кожи (микробиоту), нарушает механизмы выработки толерантности к определенным антигенам, особенно у детей с определенным генотипом [7].

Ограниченное биоразнообразие окружающей ребенка среды (макробиота) обедняет естественную микрофлору слизистых оболочек и кожи (микробиоту), нарушает механизмы выработки толерантности к определенным антигенам, особенно у детей с определенным генотипом

Впоследствии контакт с высокими концентрациями аллергенов, повышение проницаемости кожно-эпителиального барьера, связанный как с генетическими факторами, так и влиянием аэрополлютантов, вирусов и других факторов, влияющих на созревание иммунной системы, могут создавать условия к эволюции иммунного ответа преимущественно по Th2-ответу с последующим развитием бытовой сенсибилизации [8].

ЗНАЧЕНИЕ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЭРОАЛЛЕРГЕНАМ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Эпидемиологические исследования показывают, что большинство больных БА и аллергическим ринитом (АР) и небольшая часть здоровых людей сенсибилизированы к клещам домашней пыли (КДП).

В развитии сенсибилизации играют наибольшую роль клещи-пироглифиды *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*, которые распространены повсеместно и абсолютно преобладают как по встречаемости, так и по численности [9–11].

В Приморском и Хабаровском крае в условиях высокой естественной экспозиции клещевых аллергенов до 80% детей с аллергическими заболеваниями дыхательных путей имеют сенсибилизацию к КДП [12]. Это связано со свойствами клещевых аллергенов: аллергенные частицы КДП достаточно малы для того, чтобы проникнуть последовательно в верхние и нижние дыхательные пути (размер частиц в постели – 10–40 мкм, в воздухе – 2–3 мкм). С другой стороны, КДП и их экскременты содержат цистеин и серин – протеиназы и другие ферменты, которые повышают проницаемость эпителия дыхательных путей, что объясняет тенденцию детей, чувствительных к КДП, приобретать

со временем чувствительность и к другим аллергенам, как внутри-, так и внежильным.

Все эти глобальные изменения требуют более активной позиции работников здравоохранения, в первую очередь аллергологов и педиатров, в образовании и информировании не только своих пациентов, но и всего населения о причинах и начальных проявлениях аллергических заболеваний. Жизненно необходимы также эффективные стратегии лечения уже развившегося заболевания и профилактики его прогрессирования.

На сегодняшний день такая стратегия разработана. Образование пациентов и их родителей, элиминация причинно-значимых аллергенов в окружающей ребенка среде и современная фармакотерапия позволяют контролировать течение аллергопатологии у детей, но, к сожалению, не полностью. Ребенок, страдающий аллергическим ринитом и/или бронхиальной астмой, должен получать постоянную, часто дорогостоящую фармакотерапию для контроля обоих заболеваний, при ее отмене симптомы возобновляются. Единственный метод, позволяющий модифицировать естественное течение заболевания, снизить лекарственную нагрузку на организм ребенка и одновременно стоимость лечения – это аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Первая научная публикация, посвященная тогда неизвестному методу лечения «сенной лихорадки», была опубликована британским врачом Leonard Noon in 1911 в журнале *The Lancet* [13]. За более чем 100-летний период использования этого метода в медицине изучены механизмы действия введения больших доз аллергенов, усовершенствованы сами аллергены, разработаны разные пути введения аллергенов и уточнены показания к проведению этого вида терапии. В том числе в последние десятилетия появились новые возможности применения АСИТ у детей с помощью стандартизированных аллергенов и без необходимости их регулярного подкожного введения.

В последние годы все больший интерес у аллергологов и педиатров вызывают альтернативные пути введения аллергена, особенно подъязычный или сублингвальный (СЛИТ). Аллерген вводится в виде капель или легко растворимых таблеток под язык. Такой неинвазивный метод легче принимается ребенком и его родителями

Накопленные знания позволили подготовить как международные согласительные документы по АСИТ, так и Российские рекомендации [14]. Методики АСИТ непрерывно совершенствуются: Европейская Академия аллергологии и клинической иммунологии поставила задачу за 2 года разработать руководство для клинической практики по АСИТ, которое будет согласовано экспертами к июню 2017 г. и даст понимание АСИТ как врачам всех специальностей, так и всем заинтересованным лицам на уровне принятия общественных и политических решений [15, 16].

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ АСИТ У ДЕТЕЙ

Исходя из Федеральных клинических рекомендаций по АСИТ, при ингаляционной аллергии АСИТ назначают при выполнении некоторых условий:

- доказанная IgE-зависимая природа заболевания (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2 класса реакции и выше);
- за развитие клинических проявлений заболевания ответственны именно эти аллергены;
- до начала лечения проведены элиминационные мероприятия;
- должны быть учтены и при необходимости купированы обострения интеркуррентных болезней.

АСИТ назначается детям:

- с АР (риноконъюнктивитом);
- с контролируемой atopической БА (легкой и среднетяжелой формой, при показателях FEV1 более 70% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии);
- имеющим как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы;

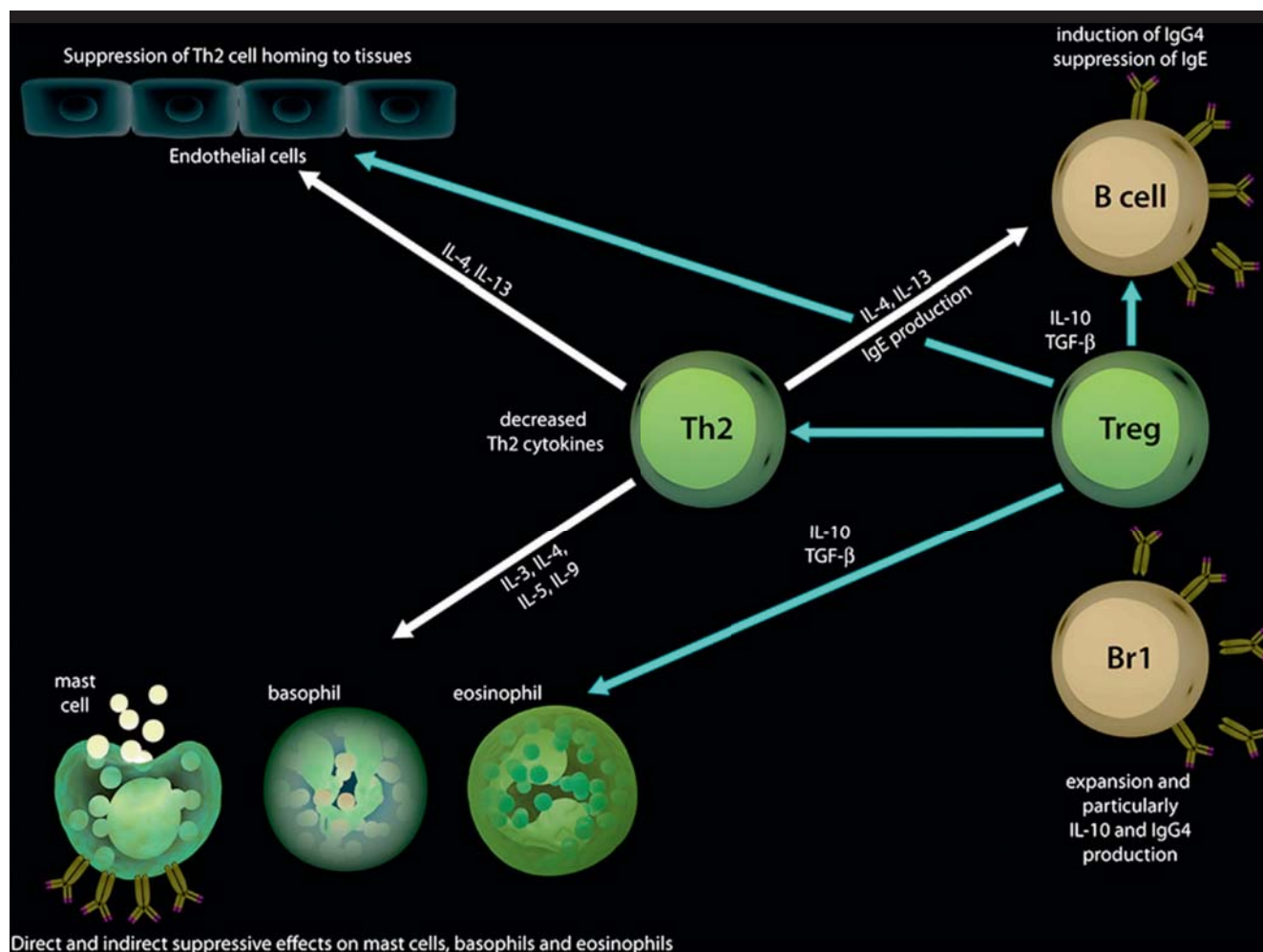
4) АСИТ может быть назначена пациентам, страдающим atopическим дерматитом легкого и среднетяжелого течения с высокой степенью сенсибилизации. Наилучшие результаты АСИТ были показаны у пациентов с доказанной сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли (2++) [14].

Как каждый высокоэффективный метод, АСИТ имеет свои противопоказания, главный из которых – возраст младше 5 лет. Кроме этого, существует целый ряд состояний, при которых проведение АСИТ нежелательно. Оценку данных состояний проводит лечащий врач.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ АСИТ

Механизмы АСИТ интенсивно изучаются. Предполагается, что клиническая эффективность АСИТ обусловлена развитием Т-клеточной толерантности к причинно-значимому аллергену в процессе лечения. При этом восстанавливается активность T-reg клеток, секретирующих ИЛ-10 и TGF- β , снижается продукция IgE, увеличивается синтез IgG₄ и IgA, снижается количество и активность эозинофилов и тучных клеток в слизистой оболочке в зоне аллергической реакции, снижается активность базофилов в кровотоке.

Рисунок 1. Роль T-reg и B-reg клеток в супрессии аллергического воспаления (адаптировано по Akdis and Akdis, 2014)



В развитии толерантности к причинно-значимому аллергену в процессе АСИТ участвуют 2 механизма: иммунная девиация и индукция регуляторных Т- и В-лимфоцитов [17]. Иммунная девиация имеет значение для мобилизации Th1, которые увеличивают синтез INF- γ , стимулирующий В-клетки продуцировать IgG₄ вместо IgE. Баланс IgE и IgG₄ определяет эффективность АСИТ, т. к. аллерген-специфический IgG₄, секретируемый вместо аллерген-специфического IgE, не может быть триггером аллергической реакции.

Любой протокол проведения АСИТ включает в себя 2 этапа. Первый – этап набора дозы или достижения максимальной терапевтической дозы. Второй этап – поддерживающая терапия. Также различают предсезонную АСИТ, когда обе фазы должны завершиться до начала сезона цветения причинно-значимых растений, чаще это ПКИТ

Второй механизм обеспечивается заменой эффекторных аллерген-специфичных Т- и В-лимфоцитов на регуляторный их фенотип, что является ключевым моментом для долгосрочной эффективности АСИТ и формирования нормального иммунного ответа на аллерген. При этом аллерген-специфичные Т-reg и В-reg клетки отвечают за общую иммунорегуляторную активность, которая выражается в супрессии провоспалительных цитокинов дендритных клеток, супрессии эффекторных Th₁, Th₂, Th₁₇ лимфоцитов, супрессии секреции аллерген-специфического IgE и индукции секреции IgG₄, супрессии миграции тучных клеток, базофилов, эозинофилов и эффекторных Т-лимфоцитов в ткани (рис. 1) [18].

В результате взаимодействия этих двух механизмов развивается клинический эффект: ослабление и даже – в некоторых случаях – исчезновение симптомов при контакте с причинно-значимым аллергеном. При этом метод введения и доза аллергена оказывают влияние на процессы развития толерантности, поэтому новые методы введения и новые аллерговакцины должны быть оценены по своей эффективности и безопасности, особенно у детей.

С 5-летнего возраста в нашей стране наиболее часто применяются два метода введения аллергенов – подкожный (ПКИТ) и сублингвальный (СЛИТ). Как показано во многих исследованиях, эти методы имеют общие механизмы действия в отношении переключения Th-клеточного ответа и индукции блокирующих IgG-антител. Однако, воздействие больших доз аллергена, что происходит при СЛИТ, на слизистую рта, имеющую общий лимфатический дренаж со слизистой носа и шейными лимфатическими узлами, обуславливает дополнительные локальные механизмы и этим напоминает естественные процессы формирования толерантности [17, 18].

Также ученые со всего мира работают над разработками новых вакцин, которые должны иметь меньше побочных эффектов, ниже цену, должны быть пролонги-

рованными и индуцировать долговременную толерантность к аллергенам. Разработки новых вакцин работают в двух направлениях [19]:

первое – работа с рекомбинантными аллергенами, куда входят мажорные аллергены основных групп; *второе* – обход связывания с аллерген-специфическим IgE, чтобы избежать IgE-опосредованных неблагоприятных эффектов, а также индуцировать толерантность Т-клеток к эпитопам аллергенов. Используются гибриды Т- и В-клеточных эпитопов, а не полностью весь аллерген. Этот подход обеспечивает возможность расширения Т-лимфоцит-зависимого сигнала из-за вызываемой иммунологической толерантности к введению более высоких доз препарата с низким риском анафилактических реакций [20, 21].

Впервые пептидные вакцины были созданы из аллергенов перхоти кошки и пчелиного яда. В некоторых исследованиях, вакцинация увеличила толерантность к перхоти кошек, улучшилась легочная функция у пациентов с аллергией к перхоти кошки [22].

Гибридные пептиды были использованы в качестве лечения сенсibilизации к клещу домашней пыли, пыльцы березы [23, 24].

Исследования с рекомбинантными или пептидными вакцинами являются весьма перспективными. Большое разнообразие подходов к терапии в будущем будут опираться на бесконечные возможности для комбинирования различных иммунных стимуляторов и методов.

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ АСИТ У ДЕТЕЙ

Классически АСИТ проводится детям с 5-летнего возраста путем подкожных инъекций (ПКИТ). Этот терапевтический режим делится на 2 фазы – период набора дозы и период поддерживающей терапии. В период набора дозы проводится постепенное увеличение дозы причинно-значимого аллергена, в конце которого его доза примерно в 100 раз превышает дозу при естественной экспозиции аллергена [25].

Подобранная специалистом индивидуальная доза затем вводится регулярно в период поддерживающей терапии, обязательно в условиях специализированного кабинета, т. к. при проведении лечения есть риск, хоть и небольшой, развития аллергической реакции. К примеру, 10-летний опыт применения ПКИТ у детей показал, что местные реакции встречаются с частотой 0,38% всех инъекций, системные – 0,1% от всех инъекций при проведении ПКИТ детям [26], т. е. метод достаточно безопасен у детей, но требует регулярных инъекций, что не всегда по понятным причинам позитивно воспринимается ребенком. Такая методика используется врачами во всем мире с большим успехом с использованием как клещевых, так и пыльцевых аллергенов у детей.

В последние годы все больший интерес у аллергологов и педиатров вызывают альтернативные пути введения аллергена, особенно подъязычный, или сублингвальный (СЛИТ). Аллерген вводится в виде

капель или легко растворимых таблеток под язык. Такой неинвазивный метод легче принимается ребенком и его родителями. Введение аллергена можно проводить в домашних условиях, за исключением 1 введения, которое проводится аллергологом в условиях специализированного кабинета. Такой терапевтический режим более удобен для семьи ребенка-аллергика. Он делится также на 2 фазы и отличается короткой фазой набора дозы – всего несколько дней и далее в период поддерживающей терапии ребенок получает подобранную дозу под язык в виде капель или таблетки в течение 3–5 лет, как и при ПКИТ.

В 2011 г. доктор Blaiss и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, где 345 детей с АР получали СЛИТ пыльцой луговых трав или плацебо. 85% пациентов имели полисенситизацию. Эффективность оценивалась в сезон цветения луговых трав по клиническим проявлениям, после пройденного курса СЛИТ. Была показана достоверная эффективность препарата в сравнении с плацебо [27]. В последние годы проведено несколько метаанализов, в которых доказана эффективность и безопасность СЛИТ. Доктором Kim и соавт. написан обзор об эффективности СЛИТ в отношении лечения АР у детей за счет уменьшения симптомов заболевания и потребности в использовании медикаментозной терапии [28]. Также Pleskovich и соавт. пришли к выводу, что СЛИТ является хорошим методом лечения детей с сенситизацией к луговым травам, клещам домашней пыли в виде АР [29]. В обзоре Poddighe и соавт. подробно представлены исследования за последние 5 лет, где показана безопасность и эффективность СЛИТ у детей [30].

Эффективность такого терапевтического режима для лечения детей с аллергическим ринитом сравнивалась в нескольких метаанализах с классической ПКИТ, и все они показали сравнимую эффективность [31] (рис. 2).

Любой протокол проведения АСИТ включает в себя 2 этапа. Первый – этап набора дозы и ли достижения максимальной терапевтической дозы. Второй этап – поддерживающая терапия. Также различают:

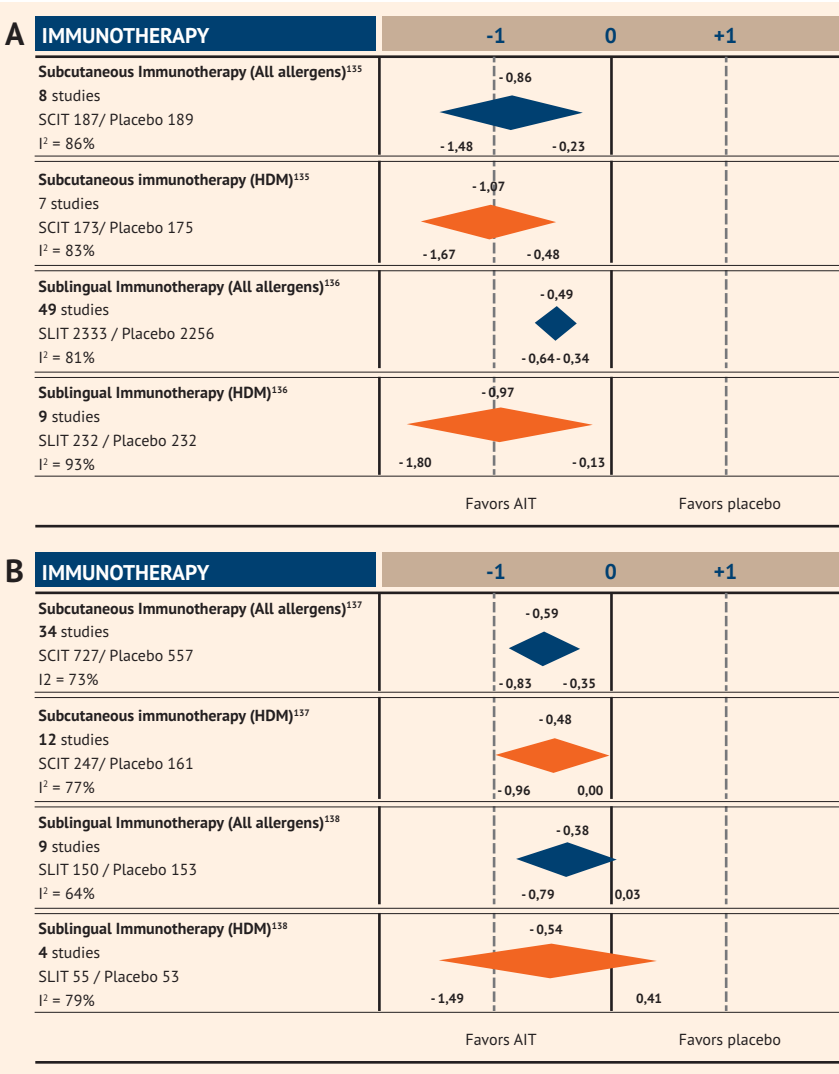
- предсезонную АСИТ, когда обе фазы должны завершить до начала сезона цветения причинно-значимых растений, чаще это ПКИТ;
- предсезонно-сезонную АСИТ, когда первый этап должен быть пройден до

начала цветения причинно-значимых растений и поддерживающая терапия не прерывается на время их цветения;

- круглогодичную, когда АСИТ проводится круглогодично, это характерно для лечения бытовыми аллергенами как ПКИТ, так и СЛИТ [32].

В России на сегодняшний день зарегистрированы стандартизованные высокоочищенные лечебные препараты для сублингвального применения компании Stallergenes (Франция) из клещей домашней пыли (Сталораль «Аллерген клещей»), из пыльцы деревьев (Сталораль «Аллерген пыльцы березы») в виде раствора и таблетированный препарат из пыльцы луговых трав (Оралейр). Применение стандартизованных аллергенов более предпочтительно, т. к. сглаживает природные колебания активности биологического сырья и гарантирует качество препаратов. Наиболее часто у детей проводится СЛИТ клещевым аллергеном вследствие распространенности клещевой сенситизации и развития воспаления дыхательных путей при контакте с клещами домашней пыли.

Рисунок 2. Оценка эффективности СЛИТ и классической ПКИТ



Протокол применения сублингвального аллергена Сталораль «Аллерген клещей» предусматривает фазу набора дозы с увеличением дозировки до максимально допустимого значения в течение 11 дней и затем поддерживающего лечения в подобранной дозе минимально в течение 3 лет. У части детей целесообразно продолжать терапию до 5 лет, что обеспечивает более длительный период ремиссии аллергического заболевания.

В России на сегодняшний день зарегистрированы стандартизованные высокоочищенные лечебные препараты для сублингвального применения компании Stallergenes (Франция) из клещей домашней пыли (Сталораль «Аллерген клещей»), из пыльцы деревьев (Сталораль «Аллерген пыльцы березы») в виде раствора и таблетированный препарат из пыльцы луговых трав (Оралейр)

Использование высоких доз аллергена при СЛИТ (доза при СЛИТ более чем в 100 раз превышает суммарные дозы при ПКИТ) демонстрирует хороший профиль безопасности: за более чем 20-летний период использования СЛИТ не зарегистрировано ни одной фатальной системной реакции. Такой высокий профиль безопасности позволяет получать в качестве поддерживающей дозы высокие дозы стандартизованных аллергенов в домашних условиях. Вместе с тем различные заболевания ротоглотки (язвы, гингивит, пародонтит и т. д.) являются противопоказанием (временным или постоянным) для СЛИТ из-за повышенного риска развития тяжелых, в том числе системных, нежелательных реакций на аллерген при его сублингвальном применении.

АСИТ КАК ПРИМЕР ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ

Этот вид лечения наиболее полно отвечает принципам персонализированной медицины, когда пациент получает только ему предназначенную терапию соответственно спектру его сенсибилизации и после доказательства причинно-значимой роли определенного аллергена [33]. По своему механизму действия этот метод единственный, способный модифицировать естественное течение заболевания и его применение, – уникальная возможность предотвратить появление у ребенка новой сенсибилизации и даже развитие бронхиальной астмы при аллергическом рините [34, 35]. Дополнительными к АСИТ мерами вторичной профилактики развития БА у ребенка с АР являются:

1. Исключение контакта с причинно-значимыми аллергенами.
2. Соблюдение гипоаллергенной диеты с учетом спектра сенсибилизации.
3. Исключение использования фитотерапии, продуктов растительного происхождения, гомеопатии, косметики с растительными компонентами при пыльцевой сенсибилизации.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ И АСТМА^{1,2}



РЕКЛАМА

СУБЛИНГВАЛЬНАЯ
ИМУНОТЕРАПИЯ

Staloral 8
УДОБНО И БЕЗОПАСНО^{3,4}

ИЗБРАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ» Капли подязычные (экстракт аллергена из пыльцы березы)

СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН КЛЕЩЕЙ» Капли подязычные (Экстракт аллергена клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* в равных пропорциях). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к одному из вспомогательных веществ (см. перечень вспомогательных веществ); аутоиммунные заболевания, иммунокомплексные заболевания, иммунодефициты; злокачественные новообразования; неконтролируемая или тяжелая бронхиальная астма (объем форсированного выдоха < 70%); терапия бета-адреноблокаторами (включая местную терапию в офтальмологии); тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки рта, например, эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая, микозы. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** Местные реакции: оральные: зуд в полости рта, отек, ощущение дискомфорта в ротовой полости и горле, нарушение работы слюнных желез (усиленное слюноотделение или сухость во рту); гастроэнтерологические реакции: боль в животе, тошнота, диарея. Обычно эти симптомы быстро проходят, и нет необходимости изменять дозировку и схему лечения. Общие реакции: проявляются редко, ринит, конъюнктивит, астма, крапивница. В крайне редких случаях возможны генерализованная крапивница, ангионевротический отек, отек гортани, тяжелая астма, анафилактический шок, что требует отмены АСИТ. О всех побочных эффектах следует сообщить лечащему врачу. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** Пациенты, проходящие курс АСИТ, всегда должны иметь при себе лекарства для снятия симптомов аллергии, такие как кортикостероиды, симпатомиметические и антигистаминные препараты. Следует немедленно обратиться к врачу при возникновении сильного зуда ладоней, рук, подошв ног, крапивницы, отека губ, гортани, сопровождающегося затрудненным глотанием, дыханием, изменением голоса. В этих случаях врач может порекомендовать прием эпинефрина. При воспалительных процессах в полости рта (микозы, афты, повреждения десен, удаление/выпадение зубов или хирургическое вмешательство) следует прервать терапию до полного излечения воспалений (по крайней мере в течение 7 дней). Иммунотерапию можно проводить взрослым и детям с 5-летнего возраста. Перед назначением препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ», СТАЛОРАЛЬ «АЛЛЕРГЕН КЛЕЩЕЙ».

2. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. Allergy. 2009; 64 Suppl 91:1-59.

3. M. Marogna. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. J Allergy & Clinical Immunology 2011; 126, 5.

4. Moisés A. Calderón, Robert J. Boyle et al. Immunotherapy: The Meta-Analyses. What have we learned? Immunology and allergy clinics of North America V. 31, 2, 2011, 159-1731.

000 «Сталлерген Восток»
125319, Москва,
ул. Академика Ильюшина, 9
тел. 8-(499)-152-17-05

STALLERGENES  GREER

STG-0001-01-2014

4. Исключение длительного использования деконгестантов.
5. Запрет плановых оперативных вмешательств, инвазивных методов диагностики в сезон цветения причинно-значимых растений.

Образовательные программы для детей и родителей при проведении АСИТ разработаны и являются обязательными. Пациенты должны быть проинформированы о природе заболевания, симптомах, методах лечения, возможных осложнениях [32].

В связи с высокой безопасностью и удобством применения метода проведено пилотное исследование применения СЛИТ с превентивной целью у небольшой группы детей с моносенсибилизацией к клещам домашней

пыли или пыльце трав 2–5 лет, которое показало безопасность применения СЛИТ детям этого возраста и его толерогенный эффект, но не профилактический эффект на развитие новой сенсибилизации [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллерген-специфическая иммунотерапия – эффективный и безопасный метод лечения аллергических заболеваний дыхательных путей. Сублингвальная иммунотерапия расширяет возможности применения метода у детей в связи с ее неинвазивностью, высокой эффективностью, безопасностью и возможностью проведения в домашних условиях.



ЛИТЕРАТУРА

1. Stocker TF, Qin D, Plattner G et al., The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York. IPCC. 2013, 1535 p.
2. D'Amato G, Vitale C, De Martino et al. Effects on asthma and respiratory allergy of Climate change and air pollution. *Multidiscip Respir Med*, 2015, 22: 10-39.
3. D'Amato G, Baena-Cagnani CE, Cecchi L et al. Climate change, air pollution and extreme events leading to increasing prevalence of allergic respiratory diseases. *Multidiscip Respir Med*, 2013, 11: 12.
4. D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J*, 2015, 14: 25.
5. D'Amato G, Vitale C, D'Amato M, Cecchi L et al. Thunderstorm-related asthma: what happens and why. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46: 390-6.
6. Chang TW. Changing patterns of antigen exposure and their impact on the prevalence of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25: 733-9.
7. von Hertzen L, Beutler B, Bienenstock J et al. Helsinki alert of biodiversity and health. *Ann Med*, 2015, 47: 218-25.
8. Rook GA. Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: an ecosystem service essential to health. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 12: 18360-7.
9. Суровенко Т.Н., Железнова Л.В. Акарофауна жилья и ее роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей. *Аллергология*, 2003, 1: 11./Surovenko T.N., Zheleznova L.V. Acarofauna of habitation and its role in development of allergic respiratory tracts inflammation. *Allergologia*, 2003, 1: 11.
10. Суровенко Т.Н., Железнова Л.В. Клещи домашней пыли в жилых помещениях г. Владивостока как фактор экологии. Здоровье населения и среда обитания. Информационный бюллетень, 2003, 1: 43-46./Surovenko T.N., Zheleznova L.V. House dust mites in habitable rooms of Vladivostok as an environmental factor. *Zdorovye Naseleniya I Sreda Obitaniya. Informatsionnyy Bulletin*, 2003, 1: 43-46.
11. Коровкина Е.С., Мокроносова М.А. Аллергия к клещам домашней пыли с позиций молекулярной аллергологии. *Медицинская иммунология*, 2012, 4-5: 279./Korovkina E.S., Mokronosova M.A. Allergy to house dust mites from positions of molecular allergology. *Meditinskaya Immunologia*, 2012, 4-5: 279.
12. Суровенко Т.Н., Железнова Л.В., Краснова Н.А. Влияние акарофауны жилья на частоту развития сенсибилизации к клещам домашней пыли (кдп) при заболеваниях органов дыхания в разных регионах Дальнего Востока. Сборник трудов конгресса. XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Под ред. Акад. А.Г. Чучалина. «М-Дизайн-пресс». 2014: 134-135./Surovenko T.N., Zheleznova L.V., Krasnova N.A. Effect of acrofauna of the habitable rooms on the frequency of development of sensibilization of house dust mites in respiratory tract diseases in various regions of the Far East. A collection of congress papers. XXIII National Congress on Respiratory Tract Organs. Ed. by Academician A.G. Chuchalin. M-Design-Press. 2014: 134-135.
13. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*, 1911, 177: 1572-1573.
14. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. М. 2013, 14 с./Federal Clinical Recommendations on Allergen-Specific Immune Therapy. M. 2013, 14 p.
15. Dhami S, Nurmatov U, Roberts G. et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy*, 2016, 22: 6-12.
16. Dhami S, Nurmatov U, Agache I et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy*, 2016, 9: 6-5.
17. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin. Exp. Allergy*, 2011, 41: 1235-1246.
18. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy and Clin Immunology*, 2014, 133: 621-631.
19. Jutel M, Solarewicz-Madejek K, Smolinska S. The future of allergen-specific immunotherapy. *Drug Inf J*, 2012, 46: 683-7.
20. Akdis CA, Blaser K. Bypassing IgE and targeting T cells for specific immunotherapy of allergy. *Trends Immunol*, 2001, 22: 175-178.
21. Pree I, Reisinger J, Focke M et al. Analysis of epitope-specific immune responses induced by vaccination with structurally folded and unfolded recombinant Bet v 1 allergen derivatives in man. *J Immunol*, 2007, 179: 5309-16.
22. Maguire P, Nicodemus C, Robinson D et al. The safety and efficacy of ALLERVAX CAT in cat allergic patients. *Clin Immunol*, 1999, 93: 222-31.
23. Asturias JA, Ibarrola I, Arilla MC et al. Engineering of major house dust mite allergens Der p 1 and Der p 2 for allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39: 1088-98.
24. Niederberger V, Horak F, Vrtala S et al. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 14677-82.
25. Löwenstein H. New and improved vaccines for the 1990s. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 21: 227-231.
26. Nacaroglu HT, Erdem SB, Sumer O et al. Local and systemic reactions to subcutaneous allergen immunotherapy: Ten years' experience in a pediatric clinic. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 20: 1081-1206.
27. Blaiss M, Maloney J, Nolte H et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127: 64-71.
28. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics*, 2013, 131: 1155-1167.
29. Pleskovic N, Bartholow A, Skoner DP. Sublingual immunotherapy in children: the recent experiences. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014, 14: 582-590.
30. Poddighe D, Licari A, Caimmi S, Marseglia GL. Sublingual immunotherapy for pediatric allergic rhinitis: The clinical evidence. *World J Clin Pediatr*, 2016, 8: 47-56.
31. Calderón MA, Kleine-Tebbe J, Linneberg A et al. House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3: 843-855.
32. Федеральные клинические рекомендации. Аллергология. Под ред. Н.И. Ильиной, Р.М. Хайтова. М. «Фармарус принт медиа». 2014: 110./Federal Clinical Recommendations. *Allergology*. Ed. by N.I. Ilyina, R.M. Khaitova. M. Farnarus Print Media. 2014: 110.
33. Passalacqua G, Canonica GW. AIT (allergen immunotherapy): a model for the "precision medicine". *Clin Mol Allergy*, 2015, 13: 24.
34. Passalacqua G. Specific immunotherapy: beyond the clinical scores. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, v.107: 401-406.
35. InCorvala C. Preventive capacity of allergen immunotherapy on the natural history of allergy. *J Prev Med Hyg*, 2013, 54: 71-74.
36. Szépfalusi Z, Bannert C, Ronceray L et al. Preventive sublingual immunotherapy in pre-school children: first evidence for safety and pro-tolerogenic effects. *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25: 788-95.