

79. Ring J., Mohrenschlager M., Weidinger S. Molecular genetics of atopic eczema // *Chem. Immunol. Allergy*. 2012. Vol. 96. P. 24–29.
80. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum / S. Kezic, P.M. Kemperman, E.S. Koster et al. // *J. Invest. Dermatol.* 2008. Vol. 128. P. 2117–2119.
81. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants / C. Flohr, M. Perkin, K. Logan et al. // *J. Invest. Dermatol.* 2014. Vol. 134, № 2. P. 345–350.
82. Skin Barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year / M. Kelleher, A. Dunn-Galvin, J. Hourihane et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 135. P. 930–935.
83. Kubo A., Nagao K., Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122. P. 440–447.
84. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. P. 1331–1336.
85. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention / E.L. Simpson, J.R. Chalmers, J.M. Hanifin et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, № 4. P. 818–823.
86. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis / K. Horimukai, K. Morita, M. Narita et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, № 4. P. 824–830.
87. OPINION: Primary prevention of allergy – Will it soon become a reality? / H.P. van Bever, S. Nagarajan, L.P. Shek et al. // *Ped. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 27. P. 6–12. ■

Simpson MR, Rø AD, Grimstad Ø, Johnsen R, Storrø O, Øien T.

Atopic dermatitis prevention in children following maternal probiotic supplementation does not appear to be mediated by breast milk TSLP or TGF-β

[Профилактика атопического дерматита у детей на основе нутритивной поддержки материнским пробиотиком не связана, по-видимому, с TSLP или TGF-β грудного молока]

Clin Transl Allergy. 2016 Jul 22;6:27. doi: 10.1186/s13601-016-0119-6. eCollection 2016.

Исследование пробиотиков в профилактике аллергии у детей Тронхейма (ProPACT), рандомизированное, плацебо-контролируемое, продемонстрировало, что материнская нутритивная поддержка пробиотиками молока снижает частоту атопического дерматита (АД) в младенческом возрасте. Механизмы этого эффекта не полностью понятны, цитокины грудного молока, предположительно, являются возможными опосредованными факторами. В данном исследовании авторы стремились определить, оказывает ли влияние TSLP или TGF-β грудного молока при режиме материнской пробиотической поддержки, а также установить их вклад в профилактический эффект этого режима на АД у потомства.

В исследовании ProPACT (n=259) TSLP и TGF-β изоформы (TGF-β₁, TGF-β₂ and TGF-β₃) были исследованы с помощью ELISA и многоканального теста, соответственно в образцах грудного молока, собранного на 10-й день и через 3 месяца после родов. Естественные косвенные и непосредственные эффекты материнских про-

биотиков на АД, из-за изменений в грудном молоке цитокинов, были оценены с применением методов причинно-следственных связей.

Пробиотики, как правило, приводят к высоким уровням TSLP в грудном молоке на 10-й день после родов (p=0,062), но это изменение не способствовало профилактике атопического дерматита согласно анализу причинно-следственных взаимодействий. Нутритивная поддержка пробиотиками не оказывала влияния на TSLP через 3 месяца после родов или на TGF-βs в те же сроки. Таким образом, они вряд ли могут быть медиаторами эффекта материнских пробиотиков на АД у потомства.

Хотя нутритивная поддержка материнским пробиотиком и приводит к повышению концентрации TSLP в грудном молоке на 10-й день после родов, это, по всей видимости, не является механизмом профилактики АД материнских пробиотиков.

O.P.

*Botteman M, Detzel P.****Cost-effectiveness of partially hydrolyzed whey protein formula in the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk urban infants in Southeast Asia*****[Экономическая эффективность частично гидролизованной формулы белка молочной сыворотки в первичной профилактике atopического дерматита у городских детей раннего возраста высокого риска в Юго-Восточной Азии]***Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 1:26-32. doi: 10.1159/000370222. Epub 2015 Apr 24.*

Атопический дерматит (АД) является одним из наиболее распространенных заболеваний кожи у детей раннего возраста. Было установлено, что найденные белки в формуле коровьего молока (cow's milk formula, CMF) связаны с повышенным риском АД, особенно у детей раннего возраста с семейной наследственностью АД. Предыдущие исследования показали, что введение докорма с использованием частично гидролизованной формулы при частичном грудном вскармливании может иметь защитный эффект против развития АД.

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы сравнить оценки экономических последствий снижения заболеваемости АД путем введения частично гидролизованной формулы сыворотки на основе (PHF-W) вместо стандартной CMF у городских детей первых 17-ти недель жизни высокого риска на Филиппинах, в Малайзии и Сингапуре, находящихся на частичном грудном вскармливании.

В каждой стране математическая модель имитировала распространенность АД и экономическую нагрузку от рождения до 6-ти летнего возраста с использованием PHF-W по сравнению с CMF в целевой популяции, с использованием данных из немецкого исследования German

Infant Nutritional Intervention («Лечебное питание детей Германии»). Модели интегрировали литературу, текущие затраты и рыночные данные, и экспертные мнения клиницистов. Моделируемые исходы включали снижение риска АД, время, проведенное после установления диагноза АД, бессимптомные дни АД, продолжительность жизни с поправкой на ее качество (quality-adjusted life years, QALYs), а также затраты (прямые и косвенные). Результаты снижались на 3% в год. Затраты были выражены в долларах США

Кормление детей с высоким риском формулой PHF-W вместо CMF приводило к оценкам абсолютного 14% (95% ДИ 1-24) снижения риска АД, снижение на 0,69 года (95% ДИ 0,25-1,13) времени, проведенного после установления диагноза АД на каждого ребенка, сокращения на 16–38 дней АД, а также улучшение на 0,02–0,04 QALYs, в зависимости от страны. Шестилетнее исследование по сокращению расходов на кормление младенцев с высоким риском с использованием формулы PHF-W по сравнению с CMF с оценкой за каждого ребенка выявило расходы в 739 долларов США в Сингапуре, 372 в Малайзии, а также 237 на Филиппинах.

*O.P.**Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO et al.****Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months pre-dates and predicts atopic dermatitis at 1 year*****[Дисфункция барьера кожи, измеряемая трансэпидермальной потерей воды на 2-й день и через 2 месяца после рождения, является предиктором atopического дерматита в течение 1-го года жизни]***J Allergy Clin Immunol. 2015 Apr;135(4):930-5.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.013. Epub 2015 Jan 22.*

Мутации с потерей функции белка кожного барьера филаггрина (FLG) является одним из основных рисков для atopического дерматита (АД). Патогенетическая последовательность

нарушений барьерной функции кожи до или во время раннего развития АД до конца не изучена. Более детальное понимание этих событий требует разработки более четкой картины патогенезе

заболевания. Надежный, неинвазивный тест для выявления детей с высоким риском развития АД будет иметь важное значение при планировании исследований раннего вмешательства и/или профилактики.

Целью исследования было выяснить, является ли неинвазивное измерение барьерной функции кожи на 2-й день после рождения и через 2 месяца предиктором развития АД в течение 1-го года жизни и, кроме того, определить, предшествует ли увеличение трансэпидермальной потери воды (TEWL) развитию клиники АД.

В общей сложности 1903 ребенка были включены в исследование Cork Babies After Score: оценка продолжительного воздействия с использованием результатов исследования неврологических и пищевых функций в группах новорожденных с июля 2009 года по октябрь 2011 года. Измерения TEWL проводили у новорожденных на 2-й день и через 2 и 6 месяцев. Наличие АД было установлено на 6-м и 12-м месяцах жизни, а также тяжесть заболевания оценивали с помощью SCORING на 6-м месяце жизни с использованием как клинического инструмента выявления АД SCORING, так и показателя степени тяжести по Ноттингемской системе на 12-м месяце жизни. В общей сложности генотипирование на наличие мутаций FLG проведено у 1300 детей.

На 6-м месяце 18,7% детей имели АД, на 12-м месяце – 15,53%. В логистической регрессионной модели верхняя квартиль измерений TEWL на 2-й день гораздо более предсказуема, чем для АД на 12-м месяце (область под рабочей характеристической кривой, 0,81; $p < 0,05$). Самая низкая квартиль TEWL на 2-й день была защищена по сравнению с АД на 12-м месяце. Верхняя квартиль TEWL на 2-м месяце была также более предсказуема, чем для АД на 12-м месяце (область под рабочей характеристической кривой, 0,84; $p < 0,05$). В обоих возрастах этот эффект не зависел от наличия атопии у родителей, статуса FLG или сообщений о наличии зудящей сыпи на сгибательных поверхностях на 2-м месяце. Корреляции возросли, когда атопический статус родителей и статус мутации FLG ребенка добавили в линейную регрессионную модель.

Недостаточность функции эпидермального барьера у новорожденных и детей на 2-м месяце жизни предшествовали клинике АД. В дополнение к важному механистическому пониманию патогенеза заболевания, данные результаты подразумевают оптимальную своевременную согласованность действий, направленных на предотвращение атопического дерматита.

O.P.

Возможности проведения аллергенспецифической иммунотерапии при респираторной аллергии у часто болеющих детей

Б.А. Молотилов, Н.Ю. Алексеева, А.И. Козина, Е.М. Костина
ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, Россия, Пенза

Проведение аллергенспецифической иммунотерапии часто болеющим детям с аллергическими заболеваниями является актуальной современной проблемой. Нами обследовано 52 ребенка с аллергическими заболеваниями (аллергический ринит – 11 пациентов, бронхиальная астма – 33, сезонный аллергический ринит – 8), протекающими на фоне частых рецидивирующих инфекций. Детям проведена комплексная иммунотерапия, включая применение иммуностимулирующих препаратов с учетом выявленных изменений в иммунных параметрах. Эффективность лечения составила 76,9%, что сопровождалось улучшением клинического течения болезни и нормализацией параметров гуморального, Т-клеточного звеньев иммунной системы и цитокиновой иммунорегуляции.

Ключевые слова: часто болеющие дети, иммунная недостаточность, аллергенспецифическая иммунотерапия, аллергические заболевания.

Possibilities to use allergen-specific immunotherapy of respiratory allergy in «often ill children»
Molotilov B.A., Alekseeva N.U., Kozina A.I., Kostina E.M.
Penza Institute of Advanced Medical Studies, Penza, Russia

Aim of the study: to investigate the efficacy of specific sublingual immunotherapy in combination with immunomodulators in «often ill children» with allergic diseases. We examined 52 children (allergic rhinitis – 11 patients, bronchial asthma – 33 and seasonal allergic rhinitis – 8) with recurrent infection and studies effect of specific sublingual immunotherapy. Before specific immunotherapy we have studied immune disorders in «often ill children» and used for them immunocorrecting therapy. In 76,9% patients specific immunotherapy was efficacy.

Key words: specific immunotherapy, «often ill children», allergic diseases, immune disorders

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) сегодня является единственным наиболее эффективным методом лечения больных с аллергическими заболеваниями. Известно, что в отличие от других методов лечения АСИТ воздействует на все патогенетические механизмы аллергического процесса и обладает длительным профилактическим эффектом после его завершения [1, 2]. В последние годы, благодаря внедрению новых форм аллергенов Sevapharma (Чешская Республика), Stallergenes (Франция) и аллергоиды Lofarma (Италия), возможности АСИТ значительно расширились. Многие из этих аллергенов делают возможным проведение АСИТ сублингвальным методом, что особенно важно в детской практике.

Целью нашего исследования было изучение иммунного статуса у ЧБД и оценка эффективности сублингвальной АСИТ в сочетании с иммунотропными препаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на базе кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО «Пензенского института усовершенствования врачей» Минздрава России (ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России) за период 2010–2014 гг. Дизайн исследования: клиническое, открытое, проспективное, когортное. Критерии включения: ЧБД с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит). Критерии исключения: первичные иммунодефициты, тяжелое течение основного и/или сопутствующего заболевания, прием высоких доз ингаляционных или пероральных стероидов. Под наблюдением находилось 52 пациента в возрасте от 5 до 16 лет (средний возраст составил $9,03 \pm 0,41$ года), страдающих аллергическими заболеваниями. Среди детей у 11 (21,1%) выявлен аллергический круглогодичный ринит, у 33 (63,5%) – атопическая бронхиальная астма легкого и среднетяжелого персистирующего течения и у восьми (15,4%) – поллиноз. У 2/3 детей с бронхиальной астмой отмечен сопутствующий аллергический ринит. Всем детям с бронхиальной астмой проводилась базисная противовоспалительная терапия согласно Международному консенсусу по диагностике и терапии бронхиальной астмы (GINA, 2010). Пациенты получали: антилейкотриеновые препараты (АЛТП) (n=13, 39,45%), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низких и средних дозах (n=15, 45,5%) и пяти детям (15,1%) была назначена комбинированная терапия АЛТП и ИГКС. Сложность проведения АСИТ этим детям заключалась в том, что они 4-5 раз в году и более страдали различными инфекциями, из которых ведущее место занимали острые респираторные вирусные инфекции (n=41, 78,8%). У 4 детей отмечена рецидивирующая герпетическая инфекция. Несомненно, наличие рецидивирующей

Сведения об авторах:

Молотилев Борис Александрович – д.м.н., проф., зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, г. Пенза, ул. Стасова 8А, e-mail: givv@siga.ru.

Алексеева Наталия Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России.

Козина Алла Ильдаровна – к.м.н., ассистент кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России.

Костина Елена Михайловна – д.м.н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России.

инфекционной сопутствующей патологии требовало применения антибактериальных и противовирусных препаратов. Перечисленные клинические факторы утяжеляли течение аллергического заболевания и клинически отражали наличие вторичной иммунологической недостаточности.

Мы полагаем, что для успешного проведения АСИТ при аллергических заболеваниях у часто болеющих детей необходима тщательная подготовка их к проведению специфической иммунотерапии. Важнейшим этапом этой подготовки является оценка иммунного статуса у них и применение различных иммунокорректоров с целью устранения нарушений в иммунной системе ребенка.

Иммунологические исследования были выполнены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России (зав. ЦНИЛ – д-р биол. наук, доцент Н.И. Баранова). Обследование детей проводили до начала комплексной терапии и через 6 месяцев после завершения иммунокоррекции и основного курса сублингвальной АСИТ. Оценивали показатели местного и общего иммунитета. Состояние местного иммунитета при проведении АСИТ сублингвальным методом, на наш взгляд, имеет важное значение, так как позволяет судить, с одной стороны, о патогенетических механизмах проводимого лечения и, с другой стороны, о характере возможных местных реакций на препарат при наличии у детей нарушений со стороны местного иммунитета. В рамках местного иммунитета мы изучали содержание следующих иммунологических показателей в слюне: sIgA-методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) наборами фирмы «Вектор-Бест», спонтанную (спонт.) и индуцированную (индуц.) продукцию IFN- γ методом ИФА с использованием тест-системы ООО «ЦИТОКИН» (г. Санкт-Петербург).

При оценке общего иммунитета проводили изучение нейтрофильного звена фагоцитоза, которое включало оценку кислородзависимой бактерицидности нейтрофилов в НСТ-тесте по методике В.Н. Park и соавт. (1968) в модификации М.В. Виксмана и А.Н. Маянского [3]. При оценке В-системы иммунитета определяли концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini, содержание общего IgE определяли методом ИФА

коммерческими наборами фирмы «Алкор Био» (г. Москва). Также оценивали уровень специфических IgE-антител к различным видам аллергенов методом ИФА с помощью наборов ООО НПО «Иммунотэкс» (г. Ставрополь). Иммунофенотипирование субпопуляций Т-лимфоцитов проводили методом непрямой мембранной иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (г. Москва). На поверхности лимфоцитов выявлялись следующие дифференцировочные маркеры: CD4-дифференцировочный антиген Т-хелперов, CD8-дифференцировочный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов. Функциональную активность клеток определяли в реакции бластной трансформации (РБТЛ) по методу N.K. Ling et al. [4].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA-6,0» с использованием методов непараметрической статистики [5]. Сравнение количественных признаков в независимых группах проводили по методу Манна-Уитни, в зависимых – по Вилкоксоу, корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. Результаты представлены в виде средней арифметической и ошибки средней ($M \pm m$), медианой (Me) и квартилями LQ 25-75%. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного иммунологического обследования были выявлены нарушения в различных звеньях системы иммунитета у всех пациентов. У 45 (86,5%) от общего числа обследованных больных отмечены сочетанные изменения в параметрах местного, гуморального, Т-клеточного звеньев иммунной системы и цитокиновой иммунорегуляции. У 2/3 наблюдаемых пациентов изменения касались способности Т-клеток к спонтанной и индуцированной продукции IFN- γ . Нам представляется, что именно этот характер изменений позволяет предполагать, что вирусная инфекция со стороны верхних дыхательных путей занимала ведущее место и имела рецидивирующее течение среди всех инфекций у ЧБД.

Несомненный интерес представляло изучение местного иммунитета у детей и, в первую очередь, определение sIgA в слюне (таблица 1). Уровень sIgA в слюне оказался сниженным у 41 (78,8%)

детей и составил – $167,76 \pm 19,25$ мг/л (Ме – 126,00) в сравнении со значениями у здоровых детей ($p < 0,05$), что также характерно для вирусной инфекции, учитывая, что этому классу иммуноглобулинов принадлежит важнейшая роль в противовирусной защите.

При анализе данных, полученных при сравнении иммунологических параметров Т-клеточного звена иммунитета у ЧБД в сравнении со здоровыми, была выявлена следующая тенденция: снижение количества CD8⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$) и показателей НСТ-теста ($p < 0,05$).

Таблица 1. Иммунные параметры у ЧБД до и после комплексной иммунотерапии и здоровых

Показатель	До лечения, М±m, Ме [LQ 25–75%]	После лечения, М±m, Ме [LQ 25–75%]	Контроль-здоровые М±m, Ме [LQ 25–75%]	P ₁	P ₂
IgA, г/л	$1,02 \pm 0,06$ 0,98 [0,75;1,20]	$1,27 \pm 0,05$ 1,34 [0,98;1,50]	$1,81 \pm 0,08$ 1,90 [1,50;2,10]	0,0000	0,0000
IgM, г/л	$1,51 \pm 0,09$ 1,75 [1,25;2,10]	$1,69 \pm 0,08$ 1,70 [1,40;2,10]	$1,68 \pm 0,11$ 1,80 [1,10;2,10]	0,9808	0,9188
IgG, г/л	$9,32 \pm 0,32$ 8,60 [7,50;10,75]	$12,23 \pm 0,40$ 11,00 [10,30;13,50]	$10,28 \pm 0,25$ 10,20 [9,80;10,70]	0,0105	0,0000
sIgA, мг/мл	$167,76 \pm 19,25$ 126,00 [100,00;176,00]	$249,24 \pm 14,43$ 220,00 [189,00;299,00]	$174,63 \pm 12,82$ 160,00 [139,00;207,50]	0,0281	0,0000
INF-γ спонт., пг/мл	$22,69 \pm 7,32$ 7,50 [0,00;17,90]	$23,51 \pm 7,76$ 7,45 [0,00;18,00]	$10,79 \pm 1,22$ 8,40 [6,71;16,30]	0,4012	0,1088
INF-γ индуц., пг/мл	$456,84 \pm 35,58$ 434,00 [336,90;576,00]	$911,64 \pm 30,06$ 903,80 [889,00;986,00]	$355,12 \pm 32,96$ 342,50 [256,60;467,70]	0,1083	0,0000
CD4, %	$43,74 \pm 0,98$ 39,00 [37,00;47,00]	$43,18 \pm 0,85$ 43,00 [41,00;46,00]	$45,33 \pm 0,20$ 45,40 [44,70;45,80]	0,1099	0,1438
CD8, %	$21,05 \pm 0,62$ 20,00 [19,00;21,00]	$24,61 \pm 0,45$ 24,00 [23,00;27,00]	$26,57 \pm 0,34$ 27,00 [25,20;27,60]	0,0000	0,0001
РБТЛ, %	$65,29 \pm 2,70$ 67,00 [51,00;76,00]	$75,42 \pm 1,65$ 76,50 [68,00;85,00]	$63,26 \pm 0,74$ 63,40 [60,40;65,00]	0,2969	0,0000
НСТ-тест, %	$5,67 \pm 0,57$ 6,00 [4,00;8,00]	$8,77 \pm 0,50$ 9,00 [8,00;10,00]	$8,19 \pm 0,19$ 8,20 [7,60;8,90]	0,0007	0,0042
Общий IgE, МЕ/мл	$441,26 \pm 42,05$ 350,00 [250,00;544,00]	$206,46 \pm 14,06$ 199,50 [128,00;284,50]	$44,80 \pm 5,00$ 37,00 [26,10;48,00]	0,0000	0,0000

Примечание.

P₁ – статистически значимые различия показателей у ЧБД и здоровых;

P₂ – статистически значимые различия показателей до и после лечения.

Кроме того, был проанализирован уровень общего IgE и специфических IgE-антител к этиотропным аллергенам. Уровень общего IgE был повышен в 10 раз и составил $441,26 \pm 42,05$ Ме/мл по сравнению со значениями в контрольной группе ($p < 0,05$). Специфические IgE-антитела к бытовым и пылевым аллергенам высокого и умеренного уровня были выявлены у всех пациентов и значимо коррелировали с результатами кожного тестирования с аллергенами ($r = 0,657$, $p < 0,05$). Данные результаты служили подтверждением сенсибилизации и критерием выбора аллергена для сублингвальной АСИТ у наблюдаемых детей.

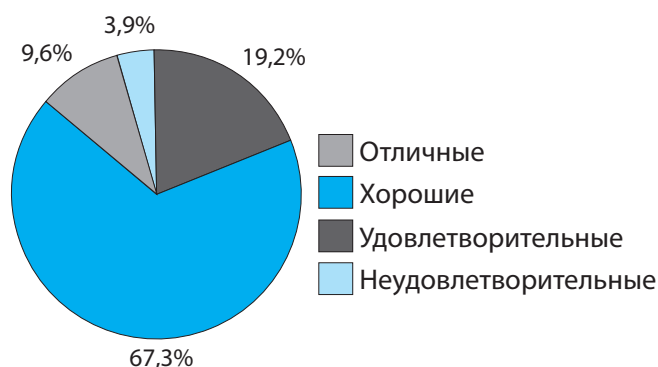
Всем детям с нарушенным иммунным статусом до начала проведения АСИТ назначали иммунокорригирующую терапию. При проведении иммунотерапии руководствовались принципами, изложенными в статье Р.И. Сепиашвили [6] и учебно-методическом пособии И.В. Нестеровой [7]. Так, 23 детям с нарушением продукции γ -ИФН проводили лечение препаратом имунорикс (пидотимод) (регистрационный номер ЛСР-005105/07 от 24.12.2007) по схеме: 1 флакон (400 мг) 1 раз в день в течение 1 мес. Для восстановления нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и естественных киллеров 11 детей получали ликолипид (глюкозаминилмурамилдипептид) (регистрационный номер ЛС-001438 от 23.09.2011) по схеме: 1 мг 1 раз в день – 10 дней, два курса с интервалом 10 дней. Детям (10 человек) с селективным дефицитом IgA назначали комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) (регистрационный номер ЛСР-002313/10 от 22.03.2010) по схеме: 1 флакон (300 мг) 1 раз в день до еды – 10 дней. А для иммунопрофилактики и иммунотерапии бактериальных инфекций восьми детям проводилась вакцинопрофилактика топическим иммуномодулятором – Бронхо-Ваксом 3,5 мг (лизаты бактерий) (регистрационный номер ПНО-11539/01 от 24.11.2006) по 1 капсуле 1 раз в день – 10 дней, три курса с интервалом в 20 дней.

Для проведения АСИТ нами были использованы вышеуказанные аллергены, из которых аллергенами компании SevaPharma пролечено 6, аллергенами компании Stallergenes – 40 и аллергоидами компании Lofarma – 6 детей. Лечение начинали в период ремиссии инфекционного процесса, в фазу контроля бронхиальной астмы и проводили строго по схемам, изложенным в инструкции на препа-

рат. Разумеется, в период проведения АСИТ, в зависимости от состояния больного и переносимости препарата приходилось корректировать вводимую дозу и интервалы приема препарата. Показанием для отбора детей на лечение служила клиническая картина болезни и наличие положительного IgE-обусловленного механизма (учитывали высокий и умеренный уровни специфических IgE-антител в сыворотке крови). При обострении инфекционного процесса лечение аллергенами прекращали и вновь начинали через 10–14 дней после выздоровления с дозы, которую больной получил до начала обострения или ее уменьшали на 2–3 порядка. Поддерживающая иммунотерапия проводилась в течение 1–2 лет. Клиническую эффективность АСИТ оценивали по балльной шкале: 1 балл – неудовлетворительный результат, 2 балла – удовлетворительный, 3 балла – хороший, 4 балла – отличный.

В процессе проведения АСИТ у семи (13,2%) детей были отмечены местные побочные реакции в виде зуда, жжения и покалывания в ротовой полости. Как правило, они возникали на первые дозы вводимого аллергена, не отражались на общем самочувствии больного и не требовали отмены АСИТ. Только у двух (3,8%) детей наблюдалось обострение бронхиальной астмы, которое сопровождалось незначительным ухудшением общего состояния и появлением легких приступов затрудненного дыхания, что потребовало дополнительного использования бронхолитиков и прекращения АСИТ сроком на 2 недели. Затем лечение было продолжено с той же дозы. В целях профилактики подобных реакций или при наличии их мы с успехом использовали антигистаминные препараты, на фоне которых проводили лечение аллергенами. Как указано выше, эти реакции наблюдались в первые дни проводимого лечения в начальной фазе набора дозы, что можно объяснить высокой чувствительностью организма ребенка к данному аллергену, а, возможно, и повышенной индивидуальной дозой. Разумеется, характер нарушений иммунной защиты ребенка также следует учитывать при возникновении вышеуказанных реакций. В целом можно сказать, что переносимость пероральной АСИТ у детей была хорошей. Тяжелых системных реакций при проведении сублингвальной АСИТ отмечено не было.

Рисунок 1. Эффективность комплексной иммунотерапии у ЧБД

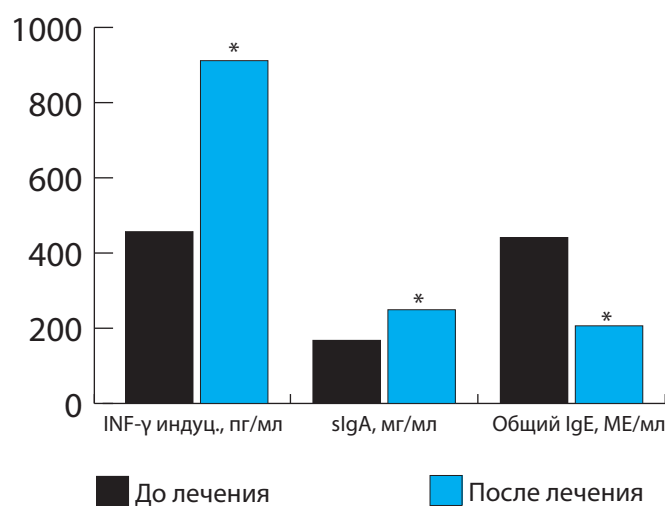


Оценивая клиническую эффективность, проведенного лечения следует подчеркнуть, что суммарный положительный результат по всем аллергенам после завершения АСИТ составил 76,9% с учетом хороших и отличных результатов (рисунок 1). Неудовлетворительные результаты наблюдались у двух пациентов (3,9%), к ним отнесены дети, у которых не удалось завершить полный курс лечения в связи с частыми обострениями инфекционного процесса, и они выбыли из исследования.

Клинически у пациентов с положительными результатами АСИТ наблюдалось уменьшение выраженности симптомов аллергического заболевания, частоты рецидивов сопутствующей инфекционной патологии, повышение контроля бронхиальной астмы. 13 пациентам с БА после проведенного комбинированного лечения были отменены ИГКС, у семи была в 2 раза снижена доза стероидов. Наряду с клиническими данными, важным критерием эффективности АСИТ является динамика показателей иммунного статуса после проведенного лечения (таблица). Отмечена положительная динамика уровня IgA, IgG, значений CD8⁺ - лимфоцитов, РБТЛ и НСТ-теста ($p < 0,05$). Анализируя показатели клеточного иммунитета у детей до и после проведенного лечения, особо следует отметить значительное повышение функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета, что сопровождалось усилением Т-клеток к индуцированной продукции IFN- γ (рисунок 2), значения которого увеличились с $456,84 \pm 35,58$ пг/мл (Me-434,00) до $911,64 \pm 30,06$ пг/мл (Me-903,80) после лечения ($p < 0,05$). Как известно, IFN- γ препятствует образованию IgE-антител и тем самым снижает воспалительный процесс, связанный с накоплением в организме аллергических

антител. Об этом также свидетельствует снижение уровня специфических IgE-антител к используемым аллергенам.

Весьма важно подчеркнуть, что проведение сублингвальной АСИТ в комплексе с иммунотропными препаратами у детей способствовало значительному повышению sIgA в 1,5 раза (рисунок 2). Значения sIgA после лечения составили $249,24 \pm 14,43$ мг/л (Me-220,00) в сравнении с $167,76 \pm 19,25$ мг/л (Me-126,00) до лечения ($p < 0,05$). Безусловно, эти показатели позволяют судить о важности механизмов местного иммунитета в процессе сублингвальной АСИТ и его роли в защите ребенка от частых инфекций со стороны верхних дыхательных путей. Кроме того, мы наблюдали снижение уровня общего IgE в 2,5 раза (рисунок 2) после проведения комплексной иммунотерапии ($p < 0,05$).

Рисунок 2. Динамика IFN- γ , sIgA и общего IgE после комплексной иммунотерапии у ЧБД

* Статистически значимые различия до и после лечения, $p < 0,05$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сублингвальная АСИТ является эффективным методом лечения и у часто болеющих детей с аллергической патологией. Однако всем этим детям перед началом аллерген-специфической иммунотерапии необходимо проводить оценку иммунного статуса и коррекцию выявленных нарушений с использованием различных иммуномодуляторов. Проведенное исследование открывает новые перспективы применения комплексной иммунотерапии у часто болеющих детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология: федеральные клинические рекомендации. М., Фармрус Принт Медиа, 2014. 124 с.
2. Воронцов И.М., Коровкина Е.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: сравнительный анализ подкожного и сублингвального методов введения аллергенов // Педиатрия. 2015. Т. 94, №4. С. 158–162.
3. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: метод. рекомендации. Казань, 1979. 14 с.
4. Ling N.R., Spicer E., James K. et al. The activation of Human peripheral Lymphocytes by Products of *Staphylococci* // Brit. J. Haemat. 1965. № 1. P. 421–431.
5. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика / под ред. В.П.Леонова. М., Гэотар-Медиа, 2009. 166 с.
6. Сетиашвили Р.И. Иммуномодулирующие препараты в клинической практике: классификация, основные принципы и методы применения, показания и противопоказания // Аллергология и иммунология. 2015. Т. 16, № 2. С. 189–194.
7. Нестерова И.В. Стратегия и тактика интерферон- и иммунотерапии в лечении часто и длительно болеющих детей: учебно-метод. пособие для аллергологов и иммунологов, педиатров, врачей общей практики, инфекционистов. USA\UK EDITION APPLETON, LONDON, MOSCOW, 2012. 28 с.

Li P, Li Q, Huang Z, Chen W, Lu Y, Tian M.

Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy in monosensitized and polysensitized children with respiratory allergic diseases

[Эффективность и безопасность сублингвальной иммунотерапии при аллергии к клещам домашней пыли при моносенсибилизации и полисенсибилизации у детей с респираторными аллергическими заболеваниями]

Int Forum Allergy Rhinol. 2014 Oct;4(10):796-801. doi: 10.1002/alr.21397.

Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии одним аллергеном у лиц с полисенсибилизацией является предметом дискуссий. Данное исследование проведено с целью изучения эффективности сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (СЛИТ) при аллергии к клещам домашней пыли при моносенсибилизации и полисенсибилизации у детей.

В общей сложности 112 детей в возрасте от 4 до 13 лет с респираторными аллергическими заболеваниями, вызванными клещами домашней пыли, были распределены в группу с моносенсибилизацией (n=56) и в группу с полисенсибилизацией (n=56). Обе группы получали стандартное медикаментозное лечение и СЛИТ экстрактом *Dermatophagoides farina* (American HDM) в течение 52 недель. Симптомы, прием лекарств, визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и наличие нежелательных эффектов оценивались раз в месяц. Кожный прик-тест проводился до и после лечения. После лечения дети из группы с полисенсибилизацией, полностью закончившие исследование, были проанализированы как под-

группа 1 (n=20) и подгруппа 2 (n=15) согласно числу сопутствующих аллергенов.

41 ребенок из группы моносенсибилизации и 35 – из группы полисенсибилизации полностью закончили исследование. Общие клинические параметры значительно улучшились после лечения без существенной разницы между группами с моносенсибилизацией и полисенсибилизацией в течение всего периода ($p > 0,05$). Сравнение внутри группы с моносенсибилизацией, подгруппами 1 и 2 показало, что не было значительной разницы в выраженности симптомов и ВАШ при каждом запланированном контрольном посещении. Также не было разницы в показателе объема принимаемых лекарств в группе с моносенсибилизацией, подгруппах 1 и 2 через 24 недели ($p > 0,05$). Не было сообщений о нежелательных явлениях.

Не обнаружено существенной разницы в клинических эффектах СЛИТ экстрактом клеща домашней пыли в группах с моносенсибилизацией и полисенсибилизацией у детей с респираторными аллергическими заболеваниями.

O.P.