

*Б.М. ПУХЛИК, І.В. ГОГУНСЬКА, І.В. КОРИЦЬКА, Л.П. БІБІКОВА,  
О.К. ЯКОВЕНКО, Б.Я. БУЛЕЗА, О.О. НАУМОВА*

## **СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ПРИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ДІТЕЙ**

*Асоціація алергологів України*

За повідомленнями провідних алергологів світу, поширення алергічних захворювань (АЗ) певним чином призупинилося, але вони продовжують належати до найбільш розповсюджених серед дорослих і дітей [23]. На жаль, в нашій країні офіційна статистика реєструє лише незначну частину (за спостереженнями – близько 1/20) справжньої поширеності АЗ [22]. В структурі АЗ як у світі, так і в Україні найбільшу питому вагу мають ураження органів дихання (АЗОД): сезонний та цілорічний алергічний риніт (АР) – САР і ЦАР відповідно, і бронхіальна астма (БА). У дітей раннього і молодшого віку переважає atopічний дерматит, а пізніше на перший план також виходять АЗОД. За даними літератури, сумарно САР і ЦАР охоплюють від 11 до 27% населення, БА зустрічається у 3 – 11% випадків в різних країнах (22). В Україні, за нашими розрахунками, обидві форми АР спостерігаються приблизно в 10-15% випадків (в залежності від регіону, вікових характеристик, статі та ін.), а БА – в 5-7%. Така ж приблизно ситуація має місце у дітей віком більше 10 років

Як підкреслює прийнята у 2011 р. Декларація ЕААСІ (Європейської Академії алергології і клінічної імунології) [23], «знаковою сферою лікування алергії сьогодні є алерген-специфічна імунотерапія (СІТ), на даний момент єдиний метод медичного втручання, що може потенційно впливати на природний перебіг алергічного захворювання. Роки клінічних випробувань, досліджень і мета-аналізу переконливо продемонстрували, що СІТ може досягти обнадійливих результатів для пацієнтів і суспільства, поліп-

шуючи якість життя хворих на АЗ, зменшуючи довгострокові витрати і тягар алергії, а також змінюючи хід захворювання. СІТ не тільки ефективно полегшує симптоми алергії, а й має тривалий вплив після завершення лікування і може запобігти прогресуванню алергічних захворювань. Тим не менш, імунотерапії до цього часу не приділяється належної уваги з боку європейських інституцій, в тому числі з боку науково-дослідних установ, питань фінансування, незважаючи на те, що імунотерапія могла б стати найбільш виправданою сферою з точки зору прибутку, трансляційної цінності та європейської інтеграції, а також сферою, в якій Європа визнана світовим лідером. Оцінки і спостереження за витратами, пов'язаними з АЗ, як і раніше відсутні або значно послаблені в різних системах охорони здоров'я в Європі. Крім того, населення в цілому отримує значну користь від розширення поінформованості про використання алерген-імунотерапії та її потенціалу».

Згідно з офіційним документом ВООЗ [45], СІТ чи, як вказує цей документ, “алерговакцинація” – “єдиний метод, який може вплинути на природний хід розвитку АЗ”. На сьогоднішній день точні механізми цього методу лікування поки що не визначені, але відомо вже досить багато [2, 4]. Як вказує І.С. Гушнін [38], СІТ має принципові переваги перед іншими методами лікування, бо діє не на симптоми алергії, а змінює характер реагування організму на АГ, втручається в патогенез захворювання і тому впливає на всі ланки патогенезу патологічного процесу. На сьогодні вже доведено, що в тканинах після СІТ зменшується кількість

тучних клітин та інших клітин запалення (нейтрофілів, еозинофілів), гальмується вивільнення медіаторів алергії, що СІТ сприяє “переключенню” імунної відповіді з Th2 на Th1-хелпери.

Переваги СІТ обумовлені дією, що стосується всіх етапів алергічної реакції, такого спектру впливу не має жоден з фармакологічних препаратів [5, 7].

Останнім часом збільшується доказова база щодо ключової ролі в забезпеченні успішних результатів СІТ і нормалізації імунної відповіді на алергени ІЛ-10 і TGF- $\beta$ , що секретуються Т-регуляторними клітинами. При цьому периферична толерантність, що індукується АСІТ, приводить до модифікації імунного контролювання алерген-специфічної імунної відповіді в різні фази, включаючи специфічну Т-клітинну супресію, утворення блокуючих антитіл ізотипів IgG<sub>4</sub> і IgA, зниження продукції IgE-антитіл і пригнічення участі тучних клітин, еозинофілів і базофілів в алергічній реакції [29].

Після СІТ підвищується продукція клітинами крові і тканин ІЛ-10, який інгібує IgE-залежну активацію тучних клітин та синтез ІЛ-5. При цьому більш інтенсивно відбувається загибель еозинофілів в результаті процесів апоптозу. В останні роки показана важлива роль антиген-презентуючих клітин, особливо дендритних клітин, в контролюванні як специфічної толерантності, так і імунітету [18, 19].

В численних рандомізованих багаточентрових дослідженнях показана ефективність АСІТ при АР, кон’юнктивіті, атопічній астмі, інсектній алергії. При цьому позитивний терапевтичний ефект досягається в 80-90% випадків і більше [8, 11]. Резюмуючи результати цих досліджень, провідні міжнародні алергологічні співтовариства – Всесвітня організація алергії (WAO), робоча група Американської академії алергії (AAAAI), Американської колегії алергії, астми та імунології (АСААІ), Об’єднаної ради алергії, астми та імунології – переглядають і розробляють положення клінічних рекомендацій з урахуванням доказової медицини [39].

І.С. Гушчін [6] та багато інших дослідників вказують, що при проведенні АСІТ відбувається:

- збільшення наробки блокуючих антитіл;
- зменшення виділення медіаторів алергії;
- підвищення активності супресорних клітин та механізмів;
- збільшення кількості клітин, що продукують ІЛ-2;
- посилення функції Th<sub>1</sub>-лімфоцитів і зниження Th<sub>2</sub>;
- переключення CD<sub>4</sub><sup>+</sup> клітин з Th<sub>2</sub>- на Th<sub>1</sub>-фенотип;
- зменшення бластоутворення лімфоцитів під впливом специфічного Ал;
- підвищення виділення МІФ;
- індукування толерантності В-лімфоцитів, які продукують IgE;
- посилення функції ізотипових Т-супресорів;
- регуляція індукції IgE ідіотиповими антитілами;
- зниження реактивності медіатор-продукуючих клітин.

Оскільки однією з клінічних форм АЗ є БА, значний інтерес викликає вивчення механізмів терапевтичної дії СІТ при цьому захворюванні. Відомо, що вирішальну роль у формуванні алерген-індукованого хронічного запалення при БА відіграють Т-хелпери II типу (Th-2), які активуються антигенпрезентуючими клітинами [36], продукують прозапальні цитокіни, що у свою чергу активують і приваблюють численні клітини, котрі беруть участь у формуванні запальної інфільтрації дихальних шляхів [33]. У хворих на БА Th-2 клітини та їх цитокіни (головним чином, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13) активуються, що приводить до перемикання В-лімфоцитів на продукцію тяжких ланцюгів IgE, утворення слизового секрету, активації ендотеліальних клітин, міграції еозинофілів в тканині. Патофізіологія алергічної імунної відповіді є комплексною і залежною від декількох чинників, включаючи генетичну схильність, шлях і дозу введення Ал, у ряді випадків – від їх структурної характеристики [2, 12, 16].

Крім того, є численні докази того, що впливом на імунні механізми при проведенні СІТ у хворих на БА можна модифікувати природний перебіг захворювання, зменшити його клінічні прояви і запобігти посиленню

специфічної бронхіальної гіперреактивності. При цьому СІТ володіє спаринг-ефектом з протизапальною і симптоматичною терапією [38].

Основними перевагами СІТ перед фармакотерапією є:

- збереження тривалої ремісії після завершення успішних курсів лікування;
- попередження розширення спектру алергенів, до яких формується підвищена чутливість;
- недопущення переходу більш легких проявів алергії в більш тяжкі;
- зменшення потреби у фармакологічних препаратах.

Однак саме сублінгвальна імунотерапія (СЛІТ) викликає найбільший інтерес завдяки високому рівню безпеки. При цьому толерантність до Ал індукується спочатку на слизовій оболонці, що проявляється у зниженні вмісту назального IgE у порівнянні з сироватковим [29]. Підвищення рівнів IgG<sub>4</sub>, IgG<sub>1</sub> та IgE у сироватці крові відмічається вже після першого року лікування методом СЛІТ, а через 3 роки зменшується вміст IgE у крові. На відміну від підшкірної СІТ, СЛІТ не викликає накопичення мічених клітин, навіть якщо таблетки з Ал проковтуються. Тому дослідники дійшли до висновку, що механізм дії цих двох методів проведення СІТ дещо різний. Так, О'Нехіг [38] відмічає, що слизова оболонка ротової порожнини має особливі регуляторні механізми, завдяки чому стає можливим ефект СЛІТ. Дендритні клітини слизової оболонки ротової порожнини мають властивість антигенпрезентуючих клітин. Вони також здатні активувати толерогенні Т-клітини. Найбільша кількість цих клітин знаходиться не під язиком, а у вестибулярній частині [30]. Саме це, а також потреба у тривалому контакті з імунокомпетентними (дендритними) клітинами порожнини рота призвели до створення в Україні пероральної форми лікувальних алергенів у формі цукрових драже, які тривалий час розсмоктуються в роті [21]. СЛІТ почала практикуватися лише близько 20 років тому, але зараз вона є вельми популярним методом СІТ, оскільки така модифікація підвищує доступність використання її у домашніх умовах [17, 20, 21].

Ефективність СЛІТ при АЗ доведена в багатьох дослідженнях. Так, за результатами Malling [36], двомісячний курс щоденної СЛІТ grass allergen у формі таблеток стимулює розвиток дозозалежного підвищення рівня IgE, IgG, IgA. Ефективність СЛІТ при сезонних проявах алергічного риніту також доведена дослідниками [40]. Всі вони відмітили безпечність, ефективність та доступність (можливість використання у домашніх умовах) цього альтернативного шляху введення Ал, а також його протективний ефект щодо виникнення БА.

Поки що не має єдиного погляду відносно механізмів СЛІТ, хоча цей метод офіційно визнаний ВООЗ та ЕААСІ і ефективність його підтверджена в клінічних дослідженнях. Так, в роботах Ibañez і співавторів [34] показано, що: а) ряд доказових клінічних випробовувань і мета-аналіз підтверджують ефективність СЛІТ при лікуванні хворих на АР; б) постмаркетингові дослідження виявили, що побічні ефекти відмічаються в 5% випадків при частоті менше 1:1000 доз і мають місцевий характер, а також доведена безпечність СЛІТ у дітей віком менше 5 років; в) з 1986 р. не було жодного випадку тяжких і летальних наслідків при використанні СЛІТ; г) дослідження продемонстрували аналогічні результати застосування СЛІТ і підшкірної АСІТ у відношенні тривалості ефекту, профілактики розвитку БА, а також подібність механізмів дії цих двох методів імунотерапії.

Крім достатньо високої ефективності, СІТ також характеризується безпечністю, особливо при її проведенні сублінгвальним або пероральним методом. Всі вищезгадані автори відмічають високий профіль переносимості даного виду лікування. Переважна більшість дослідників вважає СІТ достатньо безпечним методом лікування хворих на АЗ. Так, мета-аналіз результатів подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень протягом останніх 20 років не виявив при проведенні СІТ жодного випадка тяжкої чи загрозливої для життя пацієнта реакції. В той же час необхідно зазначити, що підшкірна СІТ може, хоча й дуже рідко, призвести до тяжких системних реакцій [13], цей ризик становить лише 1,3 на 10000 ін'єкцій. Навпаки, під час проведення пероральної СІТ

побічні ефекти (як правило, нетяжкі) спостерігалися у менше ніж 10% пацієнтів з частотою менше 1 дози на 1000, що дає змогу використовувати значно більш високі дози Ал, порівняно з підшкірною імунотерапією.

В Україні найбільш широкомасштабні дослідження з вивчення ефективності та безпечності пероральної СІТ були проведені в 11 областях під егідою професора Б.М. Пухлика. Згідно з їх результатами, серед 1194 хворих в жодному випадку не було зареєстровано погіршення клінічного перебігу АЗ, а побічні реакції, зареєстровані лише в 0,75% випадків, були пов'язані з порушенням пацієнтами режиму здійснення СІТ і легко усувалися [15].

Вищенаведені результати були отримані, переважно, при лікуванні дорослих хворих. Цікаво було дослідити ефективність пероральної СІТ при побутовій БА у дітей. Це можна проілюструвати на групі із 103 дітей, хворих на БА, з Волинської області. До основної групи, у якій застосовувалася саме комбінована терапія (базова фармакотерапія + пероральна СІТ), входило 50 дітей, до контрольної групи (отримували тільки базову фармакотерапію) – теж 50 дітей (контроль на протязі року вдалося здійснити, відповідно, за 45 і 38 хворими).

Через 1 рік спостереження у пацієнтів основної групи достовірно зменшилася нічна задуха: з  $0,4 \pm 0,1$  до  $0,2 \pm 0,1$  бала ( $p < 0,01$ ); візінг – з  $0,8 \pm 0,2$  до  $0,5 \pm 0,1$  бала, ( $p < 0,01$ ); денні симптоми задухи – з  $0,7 \pm 0,2$  до  $0,3 \pm 0,1$  бала, ( $p < 0,01$ ) – уже через 3 міс лікування. Відмічено виражену тенденцію до зменшення потреби в бронхолітиках для зняття гострих симптомів – з  $0,5 \pm 0,2$  до  $0,1 \pm 0,01$  рази за ніч і з  $0,6 \pm 0,2$  до  $0,2 \pm 0,1$  рази в день. У свою чергу, це давало змогу зменшувати дозування інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) з наступною їх відміною.

У групі хворих, що отримували лише фармакотерапію, вихідні дані були майже на початковому рівні, а частота застосування сальбутамолу в окремих випадках мала тенденцію до збільшення, що зумовлювало потребу в подальшому прийманні базисної терапії ІГКС для забезпечення повного контролю за перебігом БА.

Загострення БА на практиці часто асоціюється з госпіталізацією хворих для

стаціонарного лікування для зняття загострення [57]. Аналізуючи показник кількості випадків госпіталізації та тривалості перебування на стаціонарному лікуванні протягом року, в кожній з груп на фоні позитивної динаміки в лікуванні зазначено зменшення показника госпіталізації та загальної кількості ліжко-днів на протязі року: середня кількість випадків госпіталізацій упродовж року знизилась на 79 % ( $p < 0,001$ ), а кількість загострень – на 60 % ( $p < 0,001$ ), порівняно з контрольною групою, в якій кількість госпіталізованих знизилась лише на 36 % зі зменшенням загострень на 28 %. Показник ліжко-днів в основній групі знизився на 50,6 % ( $p < 0,001$ ), а в контрольній – лише на 36 %.

Оскільки одним з діагностичних критеріїв при АЗ є виявлення підвищеного титру загального IgE сироватки крові, ми проаналізували в динаміці цей показник. Вміст загального IgE в сироватці крові у хворих мав тенденцію до зниження в основній групі через 1 рік від початку пСІТ ( $p < 0,05$ ), а в контрольній спостерігалось протилежне достовірне збільшення показника загального IgE крові.

Через 1 рік після проведення пСІТ в основній групі рівень загального IgE сироватки крові зменшився у 2 рази порівняно з контрольною, у якій його показник не мав тенденції до зниження ( $p < 0,05$ ). Отже, пСІТ сприяло більш суттєвому зниженню вмісту загального IgE сироватки крові.

Після річного курсу лікування відмінні та добрі результати сумарно були досягнуті у 70 % пацієнтів основної групи та у 40% з контрольної ( $p < 0,01$ ). Задовільні результати лікування спостерігались у 30 % хворих основної групи, а в контрольній групі задовільні та незадовільні результати мали місце, відповідно, у 60 % та 4 %. Незадовільних результатів в основній групі не було виявлено ( $p < 0,05$  для обох випадків).

Отже, результати нашого дослідження доводять, що проведення пСІТ з побутовими алергенами є достатньо ефективним та безпечним методом лікування хворих на БА за умов ретельного їх відбору та дотримання всіх вимог щодо проведення лікування. Цей метод добре поєднується з фармакотерапією і може здійснюватись під дистанційним

контролем алерголога в амбулаторних умовах. СІТ у комбінації з базисною терапією ІГКС сприяє полегшенню перебігу хвороби, покращанню якості життя, зменшенню потреби в медикаментозній терапії та досягненню кращого контролю за перебігом БА.

Ці результати збігаються з даними, отриманими при лікуванні дітей в період з 2004 по 2009 роки у Полтавській області. При застосуванні парентерального методу СІТ у 32 дітей з АЗОД побутової етіології відмінні та добрі результати лікування були отримані у 93,8% з них, при використанні перорального методу СІТ (у 36 дітей) – відмінні і добрі результати були досягнуті у 83,3% випадків.

Слід нагадати, що застосування СІТ в Україні має значну доказову базу. Окрім низки клінічних досліджень, виконаних в останні 5 років за допомогою доказових методів, було проведено унікальне експериментальне дослідження впливу СІТ на тваринах. З його допомогою було підтверджено ефективність як парентерального, так і перорального методу СІТ.

На підставі даних клінічних та експериментальних досліджень щодо СІТ було видано ряд монографій і методичні рекомендації. З них витікає низка настанов для практичних лікарів, які застосовують цей метод при БА у дітей, зокрема:

- перевагу слід віддавати тривалим схемам, а курс СІТ не повинен бути меншим за 5 років;
- розпочинати доцільно з високих (1:1000000) розведень АГ;
- не використовувати одночасно більше 4 АГ;
- недоцільним є проведення повторних курсів СІТ при відсутності ефекту від попередніх курсів (за умови, що вони здійснювались раціонально);
- не призначати СІТ особам без наявності необхідного самоконтролю і контакту з лікарем;
- виражена місцева реакція на АГ у вигляді папули діаметром > 20 мм свідчить про необхідність зменшення наступної дози лікувальних АГ (на 0,15-0,3 мл);

- тяжкі системні реакції в процесі виконання СІТ неприпустимі; якщо вони з'являються, необхідно збільшити інтервал між ін'єкціями чи протягом наступних 1-3 ін'єкцій не збільшувати дозу алергену або після розвитку системної реакції наступну дозу зменшити на 1-2 розведення;

- після виникнення системних реакцій питання про продовження СІТ слід вирішувати індивідуально;

- слід пам'ятати, що хворі, які отримують бета-блокатори, при виникненні анафілактичного шоку будуть мало реагувати на адреналін, тому під час СІТ бета-блокатори відмінюються. Якщо це неможливо, то СІТ не проводиться.

Наш досвід свідчить про те, що практично завжди при легкій персистуючій формі алергічної БА доцільно провести курс фармакотерапії інгалаційними глюкокортикостероїдами і після досягнення ремісії БА, поступово відмінюючи фармакотерапію, вводити СІТ. При середньотяжкій та тяжкій формах АБА СІТ є неефективною. Слід мати на увазі, що понад 70% хворих на алергічну БА мають і алергічний риніт, що обов'язково слід враховувати при складанні плану лікування таких пацієнтів.

На завершення слід вказати, що для дітей, хворих на БА, які отримують СІТ різними методами, бажаним є проведення реабілітаційних заходів. Для цього одним з кращих методів, який дає можливість «перепочинку» імунній і респіраторній системі організму, є природна і штучна спелеотерапія, що має в Україні давні традиції.

Таким чином, завершуючи цю статтю, можна з впевненістю сказати, що результати як парентеральної, так і пероральної СІТ в Україні свідчать про її високу ефективність при застосуванні у хворих на бронхіальну астму дітей. Оскільки дуже часто при бронхіальній астмі побутової етіології спостерігається наявність і алергічного риніту, призначення СІТ є методом вибору. У експериментальних і клінічних дослідженнях доведено цілковиту спроможність препаратів вітчизняних алергенів у якості засобу здійснення алерген-специфічної імунотерапії.

1. Алешина Р.М. Специфическая иммунотерапия – эффективный метод базисного лечения при atopической бронхиальной астме // Иммунология та алергологія. – 1998. – № 1-2. – С. 115-119.
2. Балаболкин И.И. Эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при аллергических заболеваниях у детей // Рос. педиатр. журн. – 2001. – № 5. – С. 32-33.
3. Вітчизняні протоколи надання медичної допомоги хворим на алергічні захворювання // Астма та алергія. – 2006. – №1-2. – С. 145-172.
4. Горячкина Л.А., Астафьева Н.Г. Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний. – М., 1998. – 16 с.
5. Гургенидзе Г. В., Надарая Х., Гзиришвили М. и соавт. Оценка сравнительной эффективности различных методов специфической иммунотерапии (СИТ) при аллергиях дыхательных путей // Int. J. of Immunorehabil. – 1998. - № 8. - С. 15.
6. Гушин И.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация) // Лечащий врач. – 2001. – №3. – С. 7-12.
7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология. – К.: ООО «Полиграф плюс», 2010. – 552 с.
8. Заболотный Д.И., Пухлик Б.М., Заболотна Д.Д. Специфічна імунотерапія алергенами – оптимальний метод лікування при atopічних алергічних захворюваннях // Мистецтво лікування. – 2005. - №7 (023). - С. 92-95.
9. Зайков С.В., Пухлик Б.М., Корицька І.В. та співавт. Алергічний риніт і бронхіальна астма – загальна проблема оториноларингології та алергології // Ринологія. - 2002. - №4. - С. 21-24.
10. Кайдашев І.П., Драннік Г.М. Теоретичні основи сублінгвальної специфічної імунотерапії та окремі аспекти її практичного застосування // Метод. рекомендації. – К., 2007. – 27 с.
11. Клиническая алергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / Под ред. Л.А. Горячкиной и К.В. Кашкиной. – М.: Миклош, 2009. – 432 с.
12. Козаченко Ю. В., Червинская Т. А., Хаитов Р. М. Оценка результатов специфической иммунотерапии алергенами больших atopической бронхіальної астмой // Иммунология. – 1993. – №6. – С. 42-44.
13. Корицька І.В. Алергічні захворювання та специфічна імунотерапія // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – Спецвип. №2. – С. 67-69.
14. Корицька І.В. Ефективність специфічної імунотерапії у вигляді «драже» у хворих на алергічну бронхіальну астму // Астма та алергія. – 2007. – №1-2.
15. Корицька І.В. Побічні ефекти СИТ у хворих на респіраторні алергічні захворювання // Вісн. Він. мед. університету. – 2004. – С. 81-86.
16. Курбачева О.М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллергенспецифической иммунотерапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2007. – 35 с.
17. Лусс Л.В. Аллерген-специфическая иммунотерапия - основной эффективный метод лечения atopических заболеваний // Алергологія и иммунология в педиатрии. – 2004. - №1. – С.70-78.
18. Недельська С.М. Профілактика і лікування бронхіальної астми у дітей методом специфічної алерговакцинації: обґрунтування і клініко-імунологічна ефективність: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2004.
19. Победьонна Г.П. Ефективність специфічної імунотерапії алергенами у хворих на бронхіальну астму // Астма та алергія. – 2005. – №1 – С. 30-32.
20. Позиционный документ ВОЗ. Аллергенспецифическая иммунотерапия. Вакцины для лечения аллергических заболеваний // Allergy. – 1998. – Vol. 53, suppl. 44. – P. 1-20.
21. Пухлик Б.М. Пероральная специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний // Астма та алергія. – 2005. – №1 – С. 24-29.
22. Пухлик Б.М. Конспект алерголога. – Вінниця: ИТИ, 2008. – 95 с.
23. Пухлик Б.М. 100-летие аллерген-специфической иммунотерапии аллергических заболеваний // Кліні. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – Спецвип. № 2. – С. 6-10.
24. Пухлик Б.М., Заболотный Д.И., Пухлик С.М. Специфические методы лечения аллергических заболеваний // Астма та алергія. – 2003. – № 1. – С. 56-61.
25. Пухлик С.М., Пухлик Б.М. Новые способы специфической иммунотерапии больных алергическим ринитом // Ринологія. – 2002. – №3. – С. 17-21.
26. Райкис Б.Н., Казиев А.Х. Настоящее и будущее лечебных алергенов. – М.: Триада-Х, 2001. – 246 с.
27. Студеникина Е.В. Сравнительная эффективность сублінгвальной и парентеральной алергенспецифической иммунотерапии круглогодичных алергических ринитов у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Воронеж, 2005.
28. Abramson M., Puy R., Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review // Allergy. – 1999. – Vol. 54. – P. 1022-41.
29. Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy / M. Akdis, C. Akdis // J. Allergy Clin. Immunol. - 2007. - Vol. 119, N4. – P. 780-789.
30. Allam J.P., Bieber Tl., Novak N. Dendritic cells as potential targets for mucosal immunotherapy // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 10. – P. 125-126.
31. André C., Vatrinet C., Galvain S., Carat F. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults // H. Int. Arch. Allergy Immunol. – 2000. – Vol. 121 (3). – P. 229-234.
32. Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen Immunotherapy: A practice parameter third update // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 55.
33. Gardner L.M., Thien F.C., Douglass J.A. Induction of T 'regulatory' cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4+CD25+ interleukin-10+T cells expressing peripheral tissue

- trafficking markers // *JM Clin. Exp. Allergy*. – 2004. – Vol. 34 (8). – P. 1209-1219.
34. Ibañez M.D., Kaiser F., Knecht R., Armentia A., Schöpfer H. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2007. – Vol. 18 (6). – P. 516-522.
  35. Li J.T., Lockey R.F. Allergen immunotherapy: a practice parameter // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2003. – Vol. 90.
  36. Malling H.-J. Sublingual immunotherapy: efficacy-methodology and outcome of clinical trials // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61, Suppl 81. – P. 24-28.
  37. Nabe T., Kubota K., Terada T., Takenaka H., Kohno S. Effect of oral immunotherapy on nasal blockage in experimental allergic rhinitis // *J. Pharmacol Sci.* – 2005. – Vol. 98 (4). – P. 380-387.
  38. O'Hehir R.E., Sandrini A., Anderson G.P., Rolland J.M. Sublingual allergen immunotherapy: immunological mechanisms and prospects for refined vaccine preparation // *Curr Med Chem*. – 2007. – Vol. 14 (21). – P. 2235-2244.
  39. Passalacqua G., Canonica G.W. Allergen-specific sublingual immunotherapy for respiratory allergy // *BioDrugs*. – 2001. – Vol. 15 (8). – P. 509-519.
  40. Polzehl D., Keck T., Riechelmann H. Analysis of efficiency of specific immunotherapy with house-dust mite extracts in adults with allergic rhinitis and/or asthma // *Laryngorhinootology*. – 2003. – Vol. 82 (4). – P. 272-280.
  41. Sabbah A. Apropos of sublingual specific immunotherapy (editorial) // *Allergy Immunol. Paris*. – 1998. – Vol. 30 (4). – P. 97-98.
  42. Tabar A.I., Echechipia S., Garcia B.E., Olaguibel J.M., Lizaso M.T., Gómez B., Aldunate M.T., Martin S., Marcotegui F. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus* // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116 (1). – P. 109-118.
  43. Tonnel A.B., Scherpereel A., Douay B., Mellin B. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy // *Allergy*. – 2004. – Vol. 5 (5). – P. 482-484.
  44. Tseng S.H., Fu L.S., Nong B.R., Weng J.D., Shyur S.D. Changes in serum specific IgG4 and IgG4/IgE ratio in mite-sensitized Taiwanese children with allergic rhinitis receiving short-term sublingual-swallow immunotherapy: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2008. – Vol. 26 (2-3). – P. 105-112.
  45. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // *Allergy*. – 1998. – Vol. 53. (suppl.) – P. 1-42.

Надійшла до редакції 19.12.12.

© Б.М. Пухлик, І.В. Гогунська, І.В. Корицька, Л.П. Бібікова, О.К. Яковенко, Б.Я. Булеза, О.О. Наумова, 2012

### СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

*Пухлик Б.М., Гогунская И.В., Корицкая И.В.,  
Бибикова Л.П., Яковенко О.К., Булеза Б.Я.,  
Наумова О.А.*

#### *Резюме*

Аллергические заболевания (АЗ) вообще и аллергические заболевания органов дыхания (АЗОД) в первую очередь имеют значительное распространение в мире. В настоящее время, опираясь на многочисленные доказательные исследования, ЕААСІ распространила декларацию (2011), указывающую на необходимость значительно более широкого применения СИТ при лечении АЗОД. По этому пути достаточно давно идут украинские аллергологи, достигающие высокой эффективности применения СИТ при АЗОД, особенно, у детей. Это показывают и результаты мультицентровых исследований в 11 регионах Украины, а также отдельно взятые результаты применения СИТ у детей с АЗОД в Винницкой, Полтавской, Вольнской областях.

### NEW APPROACHES TO ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY ALLERGIC DISEASES IN CHILDREN

*Pukhlik B.M., Gogunskaya I.V., Koritskaya I.V.,  
Bibikova L.P., Jakovenko O.K., Bulozha B.J.,  
Naumova O.A.*

#### *Summary*

Allergic diseases in general and allergic respiratory diseases are of considerable worldwide prevalence. Today, taking into account numerous evidence-based studies, EAACI launched declaration pointing on necessity for much wider use of SIT in the treatment of allergic respiratory diseases. Ukrainian allergists have been using SIT for this purpose for a long time achieving substantial effects in the treatment of allergic respiratory diseases especially in children. It has been proved by multicenter research in 11 regions of Ukraine and by the results of using SIT for the treatment of allergic diseases of the respiratory system in children in separately taken Vinnitsa, Volyn, Poltava regions.