

Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на течение бронхиальной астмы у детей

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-16-25>

Статья поступила 01.12.2022
Статья принята в печать 24.01.2023
УДК 616.248

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.



О. В. Трусова¹, Ю. Л. Мизерницкий², В. И. Трофимов¹, А. В. Камаев¹, Н. Б. Платонова³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Россия

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, Россия

³ СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», 198205, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, лит. А, Россия

Трусова Ольга Валерьевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, ORCID ID 0000-0002-0854-1536, e-mail: o-tru@mail.ru.

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Заслуженный работник здравоохранения РФ, ORCID ID 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru.

Трофимов Василий Иванович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, ORCID ID 0000-0002-6430-6960, e-mail: trofvi@mail.ru.

Камаев Андрей Вячеславович — к.м.н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, ORCID ID 0000-0001-9654-3429, e-mail: andykkam@mail.ru.

Платонова Наталья Борисовна — врач высшей квалификационной категории, заведующая аллергологическим отделением СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», ORCID ID 0000-0002-5706-9370, e-mail: plato.nat@yandex.ru.

Аннотация

Цель работы. Оценить динамику течения бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР), вызванных аллергией к клещам домашней пыли (КДП), у детей на протяжении 3 лет лечения и 1 года после окончания лечения методом аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) с аллергенами КДП.

Методы исследования. Открытое проспективное контролируемое 5-летнее исследование завершили 50 пациентов. 25 пациентов основной группы с БА и сенсibilизацией к КДП прошли год предварительного наблюдения, 3 года АСИТ аллергенами КДП и 1 год последующего наблюдения: 16 мальчиков (64%), 9 девочек (36%), в возрасте на момент включения от 5 лет 7 месяцев до 13 лет 2 месяцев, медиана и крайние квартили — 8,3 [6,7; 11,5]. В контрольную группу, не получавшую АСИТ, подобраны методом пар-копий 25 пациентов. При включении в исследование у всех пациентов определяли концентрацию периостина и тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП) в сыворотке крови и назальном материале. Динамику течения БА и АР оценивали на основании суммарного индекса симптомов и потребности в фармакологических препаратах за каждый год наблюдения.

Результаты. На протяжении 3 лет лечения определялся значимый клинический эффект АСИТ, который сохранялся в течение 1 года наблюдения после окончания терапии. По окончании года последующего наблюдения суммарный балл симптомов и препаратов составил $8,77 \pm 1,06$ в группе АСИТ и $22,01 \pm 2,18$ в группе пар-копий (различие значимо при $p = 0,00001$). Концентрация периостина до начала лечения не влияла на прогноз эффективности и особенности курса лечения АСИТ. Высокая концентрация ТСЛП сыворотки крови (> 750 пг/мл) была характерна для подгруппы с большей частотой осложненного течения АСИТ; итоговая эффективность АСИТ не зависела от концентрации этого маркера.

Для корреспонденции:

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: Россия, г. Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 6–8.

E-mail: o-tru@mail.ru.

For correspondence:

Olga V. Trusova, PhD, assistant professor, department of Therapy with the course on allergy and immunology, Pavlov University.

Address: 6–8 L'va Tolstogo Street, 197022, St. Petersburg, Russia.

E-mail: o-tru@mail.ru.

Заключение. Сублингвальная АСИТ экстрактом аллергенов КДП в форме подъязычных капель — метод первого выбора при лечении детей с БА и АР, когда в генезе заболевания доказана роль этих аллергенов. Успешный курс АСИТ обладает пролонгированным эффектом (сохраняется не менее 1 года последующего наблюдения), что дает возможность изменения естественного течения БА у детей. Исследование биомаркеров при отборе на лечение методом АСИТ не позволяет прогнозировать эффективность АСИТ и потому нецелесообразно.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия, клещи домашней пыли; оценка и прогнозирование эффекта лечения.

Для цитирования: Трусова ОВ, Мизерницкий ЮЛ, Трофимов ВИ, Камаев АВ, Платонова НБ. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на течение бронхиальной астмы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 16–25. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-16-25>

The impact of allergen specific immunotherapy with house dust mite allergens on natural course of asthma in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-16-25>

Received 01.12.2022

The article is accepted for publication 24.01.2023

There is no source of funding and no conflict of interest.

O. V. Trusova¹, Y. L. Mizernitskiy², V. I. Trofimov¹, A. V. Kamaev¹, N. B. Platonova³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation / Pavlov University, 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy Str., 6–8, Russia

² Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125412, Taldomskaya street, 2, Moscow, Russia

³ St. Petersburg «Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies», 198205, St. Petersburg, Avangardnaya Str., 14, lit. A, Russia

Trusova Olga Valerievna — PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky with the clinic of the First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, ORCID ID 0000-0002-0854-1536, e-mail: o-tru@mail.ru.

Mizernitskiy Yuri Leonidovich — D. Sc., Professor, Head of the Department of Chronic, Inflammatory and Allergic Lung Diseases of the Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Veltishev at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru.

Trofimov Vasily Ivanovich — D. Sc., Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky with the clinic of the First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, ORCID ID 0000-0002-6430-6960, e-mail: trofvi@mail.ru.

Kamaev Andrey Vyacheslavovich — PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, ORCID ID 0000-0001-9654-3429, e-mail: andyk-kam@mail.ru.

Platonova Natalya Borisovna — head of the allergological department, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Children's City Diversified Clinical Specialized Center for High Medical Technologies», ORCID ID 0000-0002-5706-9370, e-mail: plato.nat@yandex.ru.

Abstract

Objective. To assess the dynamics of bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) caused by house dust mites (HDM) in children during 3 years of allergen specific immunotherapy (ASIT) with HDM allergens and 1 year after treatment cessation.

Research methods. 50 patients completed an open, prospective, controlled 5-year study. 25 patients of the main group with BA and sensitization to HDM underwent a year of preliminary observation, 3 years of ASIT with HDM allergens, and 1 year of follow-up: 16 boys (64%), 9 girls (36%), 5 years to 13 years (8.3 [6.7; 11.5]) at inclusion. The control group of 25 patients, who did not receive ASIT, was selected as pairs copies. At inclusion, the concentration of periostin and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in blood serum and nasal material was determined in all patients. The dynamics BA and AR was assessed based on the total index of symptoms and medications for each year of observation.

Results. During 3 years of treatment, a significant clinical effect of ASIT was formed, which persisted for 1 year of follow-up after the end of ASIT. At the end of the follow-up year, the overall index of symptoms and medications was 8.77 ± 1.06 points in the ASIT group and 22.01 ± 2.18 points in the control group ($p=0.00001$). The concentration of periostin before the start of treatment did not affect the effectiveness and features of the ASIT treatment course. A high serum TSLP concentration (> 750 pg/ml) is characteristic of the subgroup with a higher incidence of adverse events associated with ASIT; the final effectiveness of ASIT does not depend on the concentration of this marker.

Conclusion. ASIT with HDM sublingual drops is the method of first choice in the treatment of children with BA and AR, in cases where the role of HDM allergens in the genesis of the disease has been proven. A successful ASIT has a prolonged effect (at least 1 year of follow-up), which indicates the possibility of changing the natural course of asthma in children. The study of biomarkers does not allow us to predict the effectiveness of ASIT.

Keywords: allergic rhinitis, children, sensitization, allergological diagnosis.

For citation: Trusova OV, Mizernitskiy YL, Trofimov VI, Kamaev AV, Platonova NB. The impact of allergen specific immunotherapy with house dust mite allergens on natural course of asthma in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 16–25. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-16-25>

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — наиболее частое хроническое заболевание легких у детей [1, 2]. Многолетние тенденции в течении БА у детей изучены недостаточно. С годами у больного ребенка возможно формирование стойкой длительной ремиссии, но у части больных наблюдается прогрессирование заболевания: нарастают частота и тяжесть обострений, потребность в фармакопрепаратах, необходимых для контроля заболевания [3]. Даже при использовании современных методов лечения добиться контроля над течением БА удается менее чем у половины больных [2, 4]. В лечении многих пациентов врачи сталкиваются с исчерпанием всех возможностей для получения положительного эффекта при применении современных лекарственных средств [5, 6].

В длительных когортных исследованиях описаны факторы риска персистирующего течения БА: дебют заболевания в раннем возрасте, сенсибилизация с детства к аллергенам домашних животных или к клещам домашней пыли (КДП), неспецифическая гиперреактивность бронхов, женский пол, курение, низкие показатели функции внешнего дыхания, изначально тяжелое течение БА [7, 8]. При этом наличие сенсибилизации и постоянный контакт с аллергенами помещений повышали риск персистенции БА к 15 годам в три раза. В проспективном исследовании течения БА легкой степени тяжести у детей дошкольного возраста показана тенденция к прогрессированию заболевания, что регистрировалось как пересмотр степени тяжести БА и (или) наращивание уровня терапии в 47% случаев. Наиболее строгая тенденция к прогрессированию (в 88,9% случаев) выявлена у детей с сенсибилизацией одновременно к аллергенам КДП и эпидермальным аллергенам (наиболее часто — к шерсти кошки) [9].

Фармакологические средства (ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, комбинированные препараты) эффективны для купирования обострений и поддержания контроля БА, но не влияют на естественное течение заболевания. Регулярное проведение фар-

макотерапии при первых эпизодах бронхиальной обструкции у детей не останавливает развитие БА [10–12]. Эффект фармакопрепаратов прекращается после окончания их приема [13].

Эффективность элиминационных мероприятий в комплексном ведении больных атопической БА остается предметом дискуссий. В частности, не представляется возможным полностью уничтожить всех клещей домашней пыли и добиться прекращения их размножения в среде обитания [14]. Большой интерес представляет лечение, направленное на изменение реактивности иммунной системы пациента.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — этиопатогенетический метод лечения при аллергических заболеваниях, приводит к изменению характера иммунного ответа и потому в дальнейшем уменьшает выраженность симптомов и риск обострений заболевания [13], в том числе может предотвратить нарастание с годами тяжести аллергического заболевания (БА и (или) АР) [15]. Достигнутые в ходе лечения эффекты могут сохраняться уже после окончания АСИТ [16]. Эффекты АСИТ в отношении течения БА показаны преимущественно в наблюдательных исследованиях, причем в детской популяции они отдельно не оценивались [15].

Цель исследования: оценить динамику течения бронхиальной астмы и аллергического ринита, вызванных аллергией к КДП, у детей на протяжении 3 лет АСИТ и 1 года последующего наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоэтапное открытое проспективное контролируемое исследование проведено в детских аллергологических кабинетах Санкт-Петербурга в 2015–2022 гг.

Всем больным, принявшим личное участие в исследовании, было предложено заполнить лист информированного согласия. Форма информированного согласия утверждена на заседании Локального этического комитета при СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44», Протокол № 1 от 16.01.2017 г.

Критерии включения:

1. Мальчики и девочки от 5 до 14 лет;
2. Сенсibilизация к КДП, признанная наблюдающим ребенка аллергологом важной в генезе заболевания;
3. БА в сочетании с АР, вызванная сенсibilизацией к КДП, выявленная не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование.

Критерии исключения:

1. Тяжелое и (или) неконтролируемое течение БА;
2. Пыльцевая аллергия с манифестными сезонными обострениями;
3. Невозможность для семьи пациента соблюдать необходимые процедуры исследования, сроки и кратность наблюдения, в том числе комплаенс приема аллерговакцины (как минимум 80%).

Диагноз БА устанавливали и определяли степень тяжести согласно принятым клиническим рекомендациям [3, 17].

Дети основной группы, в дополнение к стандартной базисной и скоромощной терапии БА и АР, получали сублингвальную АСИТ с применением стандартизованных сублингвальных капель с экстрактами *D. pteronyssinus*, *D. farinae* (Staloral аллерген клещей, Stallergenes Greer, Франция), по круглогодичному протоколу, с продолжительностью лечения 3 года подряд, в соответствии с листком-вкладышем к препарату, устоявшейся клинической практикой и клиническими рекомендациями [13, 18]. Дозу аллерговакцины на этапе поддерживающего лечения в концентрации 300 ИР/мл (ИР — индексы реактивности, единица стандартизации препарата) определяли индивидуально, максимально — 240 ИР/сут, ежедневно.

Для каждого пациента основной группы подбирали пару-копию по полу, возрасту (± 6 мес.), степени тяжести БА. В группу пар-копий включали пациентов с сенсibilизацией к КДП, которые не планировали и не получали лечение методом АСИТ.

За первый год предварительного наблюдения у всех пациентов оценивали клинические характеристики и использование препаратов для лечения БА, АР, после чего пациентам основной группы было начато лечение АСИТ аллергенами КДП продолжительностью 3 года, после окончания которого наблюдение продолжали еще на протяжении 1 года. Итоговая продолжительность наблюдения составила 5 лет у каждого ребенка. Пациенты контрольной группы не по-

лучали АСИТ, но наблюдались по идентичному с активной группой графику, и течение их заболевания оценивалось по тем же критериям и в те же временные интервалы.

По окончании каждого года наблюдения проводили оценку симптомов аллергических заболеваний и используемых медикаментов за отчетный период в 12 месяцев, рассчитывали 1) суммарный балл симптомов БА, АР, 2) суммарный балл применения препаратов базисной и экстренной терапии БА и АР и 3) общий индекс симптомов и использования препаратов за каждый год наблюдения. Бланк сбора и оценки показателей представлен на рисунке 1.

Для пациентов, получавших АСИТ, оценивали также частоту эпизодов, когда из-за интеркуррентных респираторных инфекций или нежелательных реакций на препарат было необходимо снизить поддерживающую дозу или удлинить период набора терапевтической дозы АСИТ. Учитывали также продолжительность периода, когда по решению наблюдающего аллерголога пациенты получали не максимальную дозу аллерговакцины. Отдельно фиксировали частоту ожидаемых местных нежелательных явлений (НЯ: зуд во рту, отеки губ/языка, першение в горле, чихание и отделяемое из носа после использования лечебного аллергена), их продолжительность в неделях от старта лечения и потребность в противоаллергической терапии для их купирования.

Все включенные пациенты в течение первого квартала наблюдения в момент, когда у них не было признаков острой респираторной инфекции, обострений БА или АР не менее чем в течение 4 недель, сдавали образцы венозной крови и назального материала. Кровь центрифугировали (10 минут, 1500 об/мин), сыворотку замораживали при температуре -70 °С. Образцы назального эпителия получали по методу И. Н. Григорьевой [19] — стерильным цитологическим зондом из обоих носовых ходов, собранный материал помещали в 1 мл стерильного физиологического раствора, центрифугировали и супернатант замораживали при температуре -70 °С. По окончании сбора биологических образцов от всех пациентов материал одномоментно размораживали и определяли концентрации периостина (нг/мл, лабораторный набор «Invitrogen periostin human ELISA kit» (Кат. № Q15063, ThermoScientific, США) и тимического стромального лимфопоэ-

№	Признак	До АСИТ	1 год АСИТ	2 года АСИТ	3 года АСИТ	1 год после
Блок симптомов						
1	Реакция на уборку, укладывание в постель и т. д. (контакт с пылью) в виде чихания, зуда в носу, заложенности носа (симптомы АР). Есть = 2 балла, Нет = 0 баллов					
2	Прямая реакция на пыль (уборка, укладывание в постель и т. д.) в виде кашля, свистящего дыхания, одышки (симптомы БА). Есть = 2 балла, Нет = 0 баллов					
3	Обострения БА, месяцев в год. 1 месяц = 2 балла					
4	Обострения АР, месяцев в год. 1 месяц = 1 балл					
5	Пропуски детского учреждения / нетрудоспособность, вызванные обострениями АР или БА. 1 неделя = 1 балл					
6	Госпитализации, с обострениями, осложнениями АР или БА. 1 неделя = 2 балла					
7	Инфекции верхних или нижних дыхательных путей (синуситы, отиты, аденоидит, пневмонии, бронхиты). 1 неделя = 1 балл					
8	Явления бронхиальной обструкции у пациента с АР. 1 неделя = 2 балла					
9	Фоновые симптомы: неполный контроль БА, заложенность носа и т. д., иногда не требующие терапии. 1 месяц = 0,5 балла					
10	Экстренные посещения ЛОР (с манипуляциями). Каждое = 4 балла					
Итого: баллы за симптомы						
Блок препаратов						
11	иГКС в низкой дозе. 1 месяц = 0,5 балла					
12	иГКС в средней дозе. 1 месяц = 1 балл					
13	иГКС в низкой дозе + ДДБА. 1 месяц = 1 балл					
14	иГКС в средней дозе + ДДБА. 1 месяц = 1,5 балла					
15	Монтелукаст. 1 месяц = 1 балл					
16	Интраназальные ГКС. 1 месяц = 1 балл					
17	Антигистаминные препараты. -1 месяц = 0,5 балла					
18	Деконгестанты. 1 месяц = 2 балла					
19	Антибиотики при инфекциях дыхательных путей. 1 курс = 4 балла					
20	Системные ГКС (по показанию АР; либо БА). 1 день = 1 балл					
Итого: баллы за оценку использования препаратов						
Сумма: баллы за симптомы + баллы за препараты						
Пациент _____						

ГКС глюкокортикостероиды; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие β₂-агонисты.

Рис. 1. Бланк сбора и оценки симптомов и терапии препаратами для расчета общего индекса симптомов и использования препаратов за каждый год наблюдения

Fig. 1. Symptom and Medication Collection and Evaluation Form to calculate the overall Symptom Index and Medication Use for each year of observation

тина (ТСЛП, пг/мл, лабораторный набор «Abscam human ELISA kit» (Кат. № ab155444, Abscam, Великобритания). Обе тест-системы проходили калибровку и внутритестовый контроль в соответствии с рекомендациями производителя; для периостина диапазон измерения 0,08–60 нг/мл, погрешность измерения не более 0,5 нг/мл; для ТСЛП диапазон измерения 10–800 пг/мл, погрешность измерения не более 3 пг/мл. Результаты измерения уровня биомаркеров архивировались и не влияли на назначение препаратов фармакотерапии АР, БА и на протокол лечения АСИТ. Концентрации биомаркеров оценивали в последующем анализе после завершения трехлетнего курса АСИТ и получения данных бальной шкалы оценки ее эффективности.

Полученные результаты обрабатывались использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA). Нормальность распределе-

ния полученных результатов проверяли по критерию Шапиро. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (M) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm \sigma$); остальные — в виде медианы (Me) с указанием первого и третьего квартилей [Q_{25} ; Q_{75}]. Для оценки различий количественных показателей выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (U-критерий). При сравнении долей пациентов в разных группах использовали критерий хи-квадрат. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Силу корреляционных связей оценивали с помощью коэффициента Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями включения и исключения в основную группу включили 30 пациен-

Таблица 1. Динамика среднего балла симптомов, балла по применяемым медикаментам и суммарного балла симптомов и использования медикаментов за 3 года аллерген-специфической терапии и один год последующего наблюдения у обследованных детей

Table 1. Trends in Mean Symptom Score, Medication Score, and Total Symptom Score and Medication Use Over 3 Years of Allergen-Specific Therapy and 1 Year of Follow-up in Children

Показатель	Исходно (Год 0)			Год 3 (завершение АСИТ)			Год 4 (после окончания АСИТ)		
	Актив	Сравнение	р	Актив	Сравнение	р	Актив	Сравнение	р
Средний балл симптомов, М ± σ	10,75 ± 1,42	11,34 ± 1,56	0,31	4,06 ± 0,82	8,11 ± 1,68	0,0001	3,61 ± 0,79	8,36 ± 1,47	0,0001
Динамика от исходного, %, М ± σ	0	0	Н. п.*	68,11 ± 8,97	27,26 ± 17,5	0,008	70,24 ± 8,16	25,73 ± 12,83	0,005
Балл по применяемым медикаментам, М ± σ	12,63 ± 0,9	12,75 ± 0,87	0,71	5,69 ± 1,12	13,96 ± 1,93	0,00001	5,16 ± 0,99	13,65 ± 1,86	0,000001
Динамика от исходного, %, М ± σ	0	0	Н. п.*	63,45 ± 9,16	/-/ 28,38 ± 7,67	0,00001	65,17 ± 9,64	/-/ 27,25 ± 8,39	0,00001
Суммарный балл симптомов и использования	23,38 ± 1,18	24,08 ± 1,25	0,26	9,75 ± 1,44	22,07 ± 2,98	0,00001	8,77 ± 1,06	22,01 ± 2,18	<0,00001
Динамика от исходного, %, М ± σ	0	0	Н. п.*	58,29 ± 18,13	8,8 ± 14,96	0,001	64,74 ± 12,76	7,95 ± 10,65	0,0001

* НП — не применимо.

тов с подбором 30 пар-копий, таким образом, всего включили 60 пациентов. За время наблюдения были исключены из исследования 10 пациентов (причины исключения: некомплаентность к лечению, невозможность регулярного наблюдения): 8 в период лечения и 2 в течение года последующего наблюдения. Сохранение 83,3% пациентов с данными, доступными для анализа, позволяет считать данное наблюдение репрезентативным.

В статистический анализ принято 25 пациентов основной группы, которые прошли 5 лет наблюдения согласно дизайну исследования, и 25 пациентов в контрольной группе пар-копий. 25 пациентов основной группы включали 16 мальчиков (64%), 9 девочек (36%), в возрасте на момент включения в исследование от 5 лет 7 месяцев до 13 лет 2 месяцев, медиана и крайние квартили — 8,3 [6,7; 11,5] года.

У всех детей был установлен диагноз БА, в том числе средней степени тяжести (17 детей, 68%) и легкой степени тяжести (8 детей, 32%). У всех детей БА протекала в сочетании с персистирующим АР, в том числе средней степени тяжести/тяжелого течения (15 детей, 60%) и легкой степени тяжести (10 детей, 40%). Пациенты группы пар-копий имели сходные характеристики, в соответствии с критериями включения в данную группу.

У пациентов, получавших АСИТ, не отмечено НЯ, требовавших прекращения лечения. Не было пациентов, не сообщавших ни о каких НЯ; не было зарегистрировано новых НЯ, ранее не описанных в инструкции к препарату. У всех пациентов НЯ, связанные с лечением АСИТ (раздражение под языком, зуд неба/губ, першение в горле, чихание и зуд в носу), наблюдались только в течение первых 8 месяцев терапии, в среднем на протяжении 17,6 ± 4,7 недели. Потребность в антигистаминных препаратах для купирования НЯ снижалась быстрее: в среднем на протяжении 10,3 ± 3,9 недели. Выделена подгруппа пациентов (6 детей), у которых продолжительность сохранения НЯ и потребности в антигистаминных препаратах более чем на треть превышала среднюю по группе (23 и 14 недель, соответственно).

Динамика среднего по группе балла симптомов, балла по применяемым медикаментам и суммарного балла симптомов и использования медикаментов за 3 года АСИТ и один год последующего наблюдения представлена в таблице 1.

Средний балл симптомов в динамике снижался как в группе АСИТ, так и в контрольной группе. Через 3 года терапии различия между основной и контрольной группой по уровню симптомов были статистически значимы. Средние индивидуальные

снижения балла симптомов через 3 года терапии составили 68,11% в основной группе и 27,26% в группе сравнения (различие значимо при $p=0,008$). Среднее индивидуальное снижение балла использования медикаментов через 3 года терапии составило 63,45% в основной группе, а в группе сравнения балл медикаментов возрос на 28,38% ($p=0,00001$). По достижении 3 лет терапии различия групп в величине суммарного балла симптомов и использования медикаментов были значимы при $p=0,00001$.

На протяжении года последующего наблюдения между группами сохранялась значимая разница в величине суммарного балла симптомов и использования медикаментов. Суммарный балл симптомов и использования медикаментов составил по окончании года последующего наблюдения $8,77 \pm 1,06$ балла в группе АСИТ и $22,01 \pm 2,18$ балла в группе пар-копий ($p < 0,00001$), таким образом, в группе АСИТ эффект лечения, достигнутый за 3 года терапии, не ослабевал.

Отдельно учитывали этапность набора дозы аллерговакцины в индексах реактивности (ИР). Максимальная рекомендованная производителем суточная доза составляет 240 ИР/сут, возможно ведение пациентов на 120 и 180 ИР/сут; выбор дозы определяется переносимостью. Все обследованные пациенты к третьему году терапии достигли поддерживающей дозы 240 ИР/сут. Продолжительность (в неделях) использования различных дозировочных режимов за весь период АСИТ (около трех лет, от 154 до 162 недель для каждого пациента) представлена в таблице 2. Также учитывали перерывы в лечении и (или) случаи, когда наблюдающий врач возвращал пациента на меньшую дозу аллерговакцины в связи с неполностью контролируемым течением БА и (или) ее обострением. Совсем не имели таких эпизодов 8 пациентов; от одного до трех случаев — наблюдалось у 12; четыре и более случаев — у 5 пациентов.

Периостин определялся в значимых концентрациях как в назальном материале, так и в сыворотке крови. Получены достаточно однородные результаты с нормальным распределением, не различавшиеся для групп АСИТ и контроля; также, в связи с условиями формирования выборок, не было различий между пациентами разного возраста и (или) степени контроля БА. Среднее значение концентрации периостина в назальном материале составило $8,4 \pm 2,9$ нг/мл; в сыворотке крови $23,6 \pm 5,7$ нг/мл. Связи

между уровнем периостина и длительностью периодов низкого дозирования аллерговакцины, частотой перерывов и (или) снижения дозы АСИТ, а также итоговым баллом симптомов и использования медикаментов не выявлено.

ТСЛП не был обнаружен в назальном материале. В сыворотке крови концентрация этого маркера колебалась в широких пределах (от 395,2 до 1103 пг/мл), распределение результатов отличалось от нормального. Медианы [Q_{25} ; Q_{75}] уровня ТСЛП сыворотки крови составили 618,5 [462,3; 839,6] пг/мл и 589,2 [425,1; 764,8] пг/мл для групп АСИТ и сравнения ($p > 0,05$). Подгруппа пациентов с более высоким содержанием ТСЛП сыворотки крови (> 750 пг/мл, $n=7$ человек) отличалась менее «гладким» течением АСИТ: более поздним достижением толерантности к высоким дозам аллерговакцины (см. табл. 2) и большей частотой эпизодов снижения дозы АСИТ в связи с неполным контролем БА (1–3 эпизода — у 3 детей и 4 и более эпизодов — у 4 детей). Из шести детей, имевших более длительное, чем по группе АСИТ в целом, сохранение местных НЯ при использовании аллерговакцины и вызванную ими потребность в антигистаминных препаратах, у трех отмечался уровень ТСЛП сыворотки более 750 пг/мл. При этом подгруппы с «высокой концентрацией ТСЛП в сыворотке крови» и «остальные» значимо не отличались по средним значениям суммарного балла симптомов и использования медикаментов: $10,2 \pm 1,37$ против $9,3 \pm 1,96$ (по окончании трех лет терапии) и $8,9 \pm 0,79$ против $8,6 \pm 1,44$ (по окончании всего наблюдения), хотя первые и имели тенденцию к более позднему наступлению эффекта АСИТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило значимую динамику клинических проявлений БА и АР и уменьшение потребности в медикаментах на фоне трех лет АСИТ аллергенами КДП у пациентов детского возраста. При анализе отдельных компонентов системы оценки эффективности наибольшие изменения произошли в блоке использования медикаментов. Пациентам, получающим АСИТ аллергенами КДП, удалось за 3 года терапии добиться существенного снижения симптомов на фоне снижения объема медикаментозной терапии; в отличие от них, пациенты из подгруппы пар-копий добились положительной динамики симптомов БА только на фоне наращивания объема медикаментозной терапии. Фармакотерапия БА

Таблица 2. Средняя продолжительность использования различных дозировочных режимов в группе АСИТ (недели)

Table 2. Average duration of various dosage regimens in the ASIT group (weeks)

Группы пациентов		Доза вакцины	120 ИР/сут	180 ИР/сут	240 ИР/сут
А	Все пациенты АСИТ, n = 25 человек		23,8 ± 2,4	20,1 ± 2,1	115,2 ± 3,3
В	Пациенты с высоким уровнем ТСЛП сыворотки крови (> 750 пг/мл), n = 7 человек		30,2 ± 1,6	23,4 ± 1,9	109,7 ± 3,9
С	Остальные пациенты, ТСЛП сыворотки крови (< 750 пг/мл), n = 18 человек		17,4 ± 3,7	16,8 ± 2,8	120,7 ± 3,6
P_{вс} (в столбцах)			0,0001	0,064	0,0362

в отсутствие АСИТ аллергенами КДП не показала болезнь-модифицирующего эффекта на протяжении 5 лет наблюдения в исследовании детей контрольной группы. В метаанализе эффективности АСИТ у пациентов с БА (2017) среди выбранных к анализу 98 исследований ни в одном не оценивалась пролонгированная эффективность АСИТ при БА по уровню симптомов, и лишь в одном исследовании показана стойкая эффективность в отношении комбинированного подсчета симптомов и использования медикаментов у пациентов взрослого возраста [16]. В международных руководствах подчеркивается ценность исследований конкретной аллерговакцины в определенных географических, нозологических и возрастных группах [13]. Настоящее исследование отвечает заданным критериям, описывая измеряемую количественно эффективность АСИТ сублингвальным препаратом в каплях 300 ИР/мл в группе детей, больных БА.

В исследованиях АСИТ при БА слабым моментом являются частые случаи отрицательных или сомнительных результатов лечения в отношении тех или иных избранных конечных точек (обострения, доза базисного препарата, показатели функции легких) [20]. Применение валидированной [21] системы оценки признаков, включающей разнообразные симптомы БА и АР, наиболее характерные в педиатрической практике осложнения, и все возможные виды фармакотерапии за период наблюдения в 12 месяцев, позволяет показать выраженный и устойчивый результат АСИТ у детей.

Определение концентраций различных биомаркеров активно обсуждается при отборе пациентов на лечение методом АСИТ и в ходе объективизации оценки эффективности такого лечения [22]. В то же время отечественные и международные

руководства подчеркивают приоритет индивидуальной клинической оценки целесообразности начала и итоговой эффективности АСИТ [13, 18]. Учитывая противоречивость опубликованных к настоящему моменту данных, рационально рекомендовать обращение к оценке биомаркеров с исследовательской целью или, в реальной практике, у части пациентов при неполном/неотчетливом клиническом эффекте или расхождении в оценке эффекта АСИТ с точки зрения врача и пациента.

Прогнозирование итогового эффекта трехлетнего курса АСИТ при БА в настоящее время низкоинформативно, в т. ч. в связи с невозможностью учесть факторы инфекционной нагрузки и фармакотерапии, также влияющие на итоговый контроль БА. Исходя из полученных нами результатов клинической практики, дополнительные «входные барьеры» до начала АСИТ в виде определения концентраций биомаркеров не увеличивают ни эффективность, ни безопасность этого метода лечения. Так, определенные нами значения концентрации периостина сыворотки крови при отборе пациентов на АСИТ не превышают 50 нг/мл, что соответствует «контролируемому течению БА», по данным, полученным для пациентов взрослого возраста [23].

В то же время отдельные молекулы, характеризующие иммунологические особенности воспаления бронхиальной стенки, могут облегчить персонализацию схемы проведения АСИТ, но не принятие решения о ее начале. Ранее было показано, что пациенты с атопической БА с клещевой сенсibilизацией отличаются более высокой концентрацией ТСЛП сыворотки крови в сравнении с пациентами с БА с иным спектром сенсibilизации [24]. В настоящей работе пациенты с повышенной концентрацией этого алармина требовали более частой коррекции

и индивидуализации стандартной схемы проведения АСИТ. Это может определять большую частоту плановых визитов к наблюдающему специалисту, более пристальный мониторинг контроля над течением БА (с применением валидированных вопросников и функциональных методов), более медленное снижение дозы базисной фармакотерапии БА. Требуется новые исследования роли и динамики сывороточной концентрации ТСЛП у пациентов с клещевой сенсибилизацией в целом и в ходе проведения АСИТ КДП в частности.

ВЫВОДЫ:

1) Сублингвальная АСИТ аллергенами КДП высоко эффективна у детей с БА в отношении снижения суммарного индекса симптомов, числа обострений и осложнений аллергических заболеваний, а также объема базисной и экстренной медикаментозной терапии.

2) Клинический эффект терапии сохраняется на протяжении 3 лет ее проведения и одного года после завершения.

3) Сублингвальная АСИТ экстрактом аллергенов КДП в форме подъязычных капель — метод первого выбора при лечении детей с БА и АР, в тех случаях, когда в генезе заболевания доказана роль этих аллергенов. Она обеспечивает пролонгированный эффект, что дает возможность изменения естественного течения БА у детей.

4) Определение концентрации периостина и ТСЛП в сыворотке крови у детей с контролируемой БА не требуется при принятии решения о лечении методом АСИТ. В то же время в случае превышения порога в 750 пг/мл уровень ТСЛП может быть аргументом в пользу более ступенчатого наращивания дозы аллерговакцины и тщательной оценки контроля БА, более медленного снижения объема базисной фармакотерапии.

5) Итоговая эффективность курса АСИТ КДП, проведенного в соответствии с инструкцией к препарату, не зависит от исходных значений биомаркеров аллергического воспаления.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Батожаргалова БЦ, Мизерницкий ЮЛ, Подольная МА. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (4): 59–69. [Batozhargalova BT, Mizernitsky YuL, Podolnaya MA. Meta-analiz rasprostranennosti astmopodobnykh simptomov i bronkhialnoy astmy v Rossii (po rezultatam programmy ISAAC). Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2016; 61 (4): 59–69. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
2. Kansen HM, Le TM, Uiterwaal C [et al]. Prevalence and Predictors of Uncontrolled Asthma in Children Referred for Asthma and Other Atopic Diseases. *J. Asthma Allergy*. 2020; 13: 67–75. <https://doi.org/10.2147/JAA.S231907>.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2022. Accessed: 28.09.2022. <http://www.ginasthma.org>.
4. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС и др. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее. Пульмонология. 2018; 28: 84–95. [Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS [et al.]. Lyogkaya bronkhialnaya astma: nastoyashchee i budushchee. *Russian Pulmonology*. 2018; 28: 84–95. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95>.
5. Федосеев ГБ, Трофимов ВИ, Шапорова НЛ и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? Пульмонология. 2015; 25: 5–18. [Fedoseev GB, Trofimov VI, Shaporova NL [et al.]. V poiskakh istiny: chto takoe bronkhialnaya astma? *Russian Pulmonology*. 2015; 25: 5–18. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18>.
6. Papadopoulou NG, Čustović A, Cabana MD [et al]. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2019; 30: 7–16. <https://doi.org/10.1111/pai.12990>.
7. Covar RA, Strunk R, Zeiger RS [et al]. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010; 125: 359–366. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.037>.
8. Sears MR, Greene JM, Willan AR [et al]. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N. Engl. J. Med*. 2003; 349: 1414–1422. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022363>.
9. Трусова ОВ, Камаев АВ, Гайдук ИМ, Кузнецова ИВ. Эволюция бронхиальной астмы у детей в течение трех лет от постановки диагноза. Медицинский совет. 2022; 16: 178–185. [Trusova OV, Kamaev AV, Gaiduk IM, Kuznetsova IV. Evolyutsiya bronkhialnoy astmy u detey v techenie tryokh let ot postanovki diagnosa. *Meditsinskiy sovet (Medical Council)*. 2022; 16: 178–185. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-178-185>.

10. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS. [et al]. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1985–1997. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051378>.
11. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ [et al]. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet.* 2006; 368: 754. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69285-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69285-4)
12. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1998–2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054692>.
13. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M [et al.]. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 (Suppl. 25): 1–101. <https://doi.org/10.1111/pai.13189>.
14. Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy.* 2012; 67: 158–165. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02752.x>.
15. Schmitt J, Wüstenberg E, Küster D [et al.]. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population based cohort study. *Allergy.* 2019; 00: 1–7. <https://doi.org/10.1111/all.14020>.
16. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F [et al.]. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017; 72: 1825–1848. <https://doi.org/10.1111/all.13208>.
17. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия и профилактика». Москва. 2017. [Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija i profilaktika». Moskva. 2017. (In Russ.)].
18. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. 2103. www.raaci.ru. Ссылка активна на 10.12.2018. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu allergen-spetsificheskoi immunoterapii. 2013. (In Russ.)]
19. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. Москва: Оригинал-макет, 2015. 80с. [RADAR. Allergicheskij rinit u detej. 2013. (In Russ.)]
20. Agache I, Lau S, Akdis CA [et al.]. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite driven allergic asthma. *Allergy.* 2019; 74: 855–873. <https://doi.org/10.1111/all.13749>.
21. Трусова ОВ, Камаев АВ, Трофимов ВИ, Макарова ИВ. Оценка клинической эффективности аллерген-специфической терапии с аллергенами клещей домашней пыли у пациентов с бронхиальной астмой с помощью индекса симптомов и препаратов. *Практическая пульмонология.* 2020; 4: 10–15. [Trusova OV, Kamaev AV, Trofimov VI, Makarova IV. Otsenka klinicheskoy effektivnosti allergen-spetsificheskoy immunoterapii s allergenami kleshchey domashney pyli u patsientov s bronhialnoy astmoy s pomoshchyu indeksa simptomov i preparatov. *Practical pulmonology.* 2020; 4: 10–15. (In Russ.)]
22. Pitsios C. Allergen Immunotherapy: Biomarkers and Clinical Outcome Measures. *J Asthma Allergy.* 2021; 14: 141–148. <https://doi.org/10.2147/JAA.S267522>
23. Semprini R, Caswell-Smith R, Fingleton J [et al.]. Periostin Study Team. Longitudinal variation of serum periostin levels in adults with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 1687–1688. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.041>.
24. Камаев АВ, Мизерницкий ЮЛ, Трусова ОВ и др. Зависимость концентрации тимического стромального лимфопоэтина от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных показателей легких у пациентов разных возрастных групп. *Медицинский совет.* 2022; 16: 319–326. [Kamaev AV, Mizernitsky YuL, Trusova OV [et al.]. Zavisimost kontsentratsii timicheskogo stromalnogo limfopietina ot uronya kontrolya bronhialnoy astmy I funktsionalnykh pokazateley lyogkikh u patsientov raznykh vozrastnykh grupp. *Meditinskiy Sovet.* 2022; 16: 319–326. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Трусова О. В. — разработка дизайна публикации, обзор публикаций по теме статьи, проведение исследования, написание и редактирование текста рукописи.

Мизерницкий Ю. Л. — проверка критически важного содержания статьи, редактирование текста рукописи.

Трофимов В. И. — проверка критически важного содержания статьи, редактирование текста рукописи.

Камаев А. В. — разработка дизайна публикации, обзор публикаций по теме статьи, проведение исследования, написание и редактирование текста рукописи.

Платонова Н. Б. — проведение исследования, проверка критически важного содержания статьи.