

На правах рукописи

Трусова Ольга Валерьевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ
И ЕЕ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У ДЕТЕЙ С
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

3.1.29. Пульмонология

3.1.21. Педиатрия

**Автореферат диссертации
на соискание ученой степени доктора медицинских наук**

Санкт-Петербург–2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (**ректор–доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Багненко Сергей Федорович**) на кафедре терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой лечебного факультета.

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Трофимов Василий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор **Мизерницкий Юрий Леонидович**.

Официальные оппоненты:

Емельянов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Жестков Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ревякина Вера Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением аллергологии и диетотерапии Клиники Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.2.050.02. при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44, зал заседаний Ученого совета, ауд.12, 6 этаж.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, д.6-8, и на сайте <http://1spbgnu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 202__г.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.м.н., профессор

Александров Альберт Леонидович

Актуальность темы исследования

Распространенность бронхиальной астмы (БА) во всем мире нарастает, что ставит ее в ряд наиболее важных хронических заболеваний (Global Initiative for Asthma, 2021).

БА – наиболее частое хроническое заболевание у детей (Мизерницкий Ю. Л., 2018). У многих детей с годами заболевание прогрессирует: нарастают частота и тяжесть обострений, и потребность в фармакопрепаратах (Alvaro-Lozano M., 2020).

Лечащие пациентов врачи сталкиваются с пределом возможностей в получении положительного эффекта при применении современных лекарственных средств и методологии лечения, что диктует необходимость поиска новых лечебных методик (Федосеев Г.Б., 2015).

В детском возрасте, БА, как правило, обусловлена аллергией (Ненашева Н.М., 2015). Среди аллергенов, вызывающих круглогодичные или персистирующие обострения астмы и аллергического ринита (АР) у детей, лидируют по значимости аллергены клещей домашней пыли (КДП) (РАДАР. Научно-практическая программа, 2020), в связи с чем необходим единый этиологический подход к терапии коморбидных состояний, связанных с аллергией к КДП (Ненашева Н.М., 2015).

Элиминация клещевых аллергенов, как метод лечения, мало эффективна, эффект элиминационных мер непродолжителен, в связи с высокой скоростью размножения клещей и невозможностью их полного удаления (Calderón M.A., 2015).

Фармакологические средства (глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, моноклональные антитела, комбинированные препараты) эффективны для купирования обострений и поддержания контроля БА, но не влияют на естественное течение заболевания. Фармакотерапия дает эффект только во время ее применения, а после прекращения лечения, рецидив заболевания возможен в любые сроки после отмены, при продолжающемся контакте больного с аллергенами (Гайдук И.М., 2012, Bousquet J., 2008).

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – это введение больному аллергическим заболеванием причинного аллергена в специально подготовленной форме, точной дозировке и с определенным интервалом, на протяжении длительного времени. АСИТ – этио-патогенетический вид лечения аллергических заболеваний. Повторяющееся с правильными интервалами введение причинно-значимого аллергена больному приводит к формированию иммунологической толерантности, уменьшает выраженность политопных симптомов и риск обострений заболевания (Alvaro-Lozano M., 2020).

Вместе с уменьшением частоты и тяжести симптомов и обострений, пациенты, получающие АСИТ, начинают меньше нуждаться в приеме фармакопрепаратов для снятия симптомов, что приводит также к уменьшению объема плановой противовоспалительной

терапии (Фед. клин. рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. 2103, Agache I., 2019).

АСИТ в настоящее время считают единственным клинически эффективным способом лечения аллергических заболеваний (опосредованных по своему механизму иммуноглобулином класса Е (IgE)). В отличие от всех видов современной фармакотерапии, АСИТ модифицирует иммунный ответ, лежащий в основе заболевания, и может изменить естественное течение аллергического заболевания, в том числе, обеспечить длительную, многолетнюю ремиссию с сохранением эффекта после прекращения лечения (АСИТ у детей (на правах руководства). Согласительный документ АДАИР. Москва, 2021., Alvaro-Lozano M., 2020).

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на широкое применение АСИТ в клинической практике, доказательная база применения АСИТ для лечения БА недостаточна (Alvaro-Lozano M., 2020, Reitsma S., 2018). Распространенность и клиническая значимость аллергии к наиболее частому аллергену бытовой группы – КДП – должна соотноситься с регионом и условиями проживания пациентов. Исследования частоты сенсибилизации к КДП у детей с БА в условиях крупного промышленного центра Северо-Запада России не проводились. Различные методы аллергологического обследования при аллергии к КДП дают противоречивые результаты. Единый подход к оценке результатов аллергологического обследования и к выработке показаний к АСИТ отсутствует в ключевых отечественных и мировых руководствах.

Не разработан способ оценки эффективности АСИТ при БА; в проведенных исследованиях использовались различные параметры для оценки эффективности лечения. Чаще всего параметры, использовавшиеся в клинических исследованиях, не подходят для применения врачами в повседневной практике.

Доказательная база по применению АСИТ у детей значительно меньше таковой в отношении взрослых пациентов. Требуют дальнейшего изучения как эффективность АСИТ у детей с БА, так и способ ее оценки (Alvaro-Lozano M., 2020).

Противоречивы данные о влиянии АСИТ с аллергенами КДП на качество жизни пациентов с БА (Dhami S., 2017).

Высоко значима проблема комплаентности пациентов длительному систематическому лечению. В европейской практике, доля пациентов, не завершивших необходимый трехлетний курс лечения, достигает 90% (Kiel M.A., 2013, Senna G., 2010). Требует изучения методология удержания приверженности пациентов длительному лечению при АСИТ.

Цель исследования:

Оценка клинической эффективности и разработка путей оптимизации аллерген-специфической иммунотерапии у детей с бронхиальной астмой.

Задачи исследования:

1. Провести анализ факторов риска прогрессирования бронхиальной астмы лёгкого течения у детей дошкольного возраста в первые годы после дебюта заболевания.

2. Дать сравнительную оценку информативности различных методов аллергологического обследования у детей с аллергией к клещам домашней пыли для определения показаний к АСИТ при бронхиальной астме и сопутствующем аллергическом рините.

3. Разработать методику и оценить безопасность эндоназальной провокационной пробы у детей с аллергией к клещам домашней пыли.

4. Обосновать возможность применения системы оценки течения бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей на основе балльной шкалы симптомов и учёта потребности в медикаментозной терапии для оценки эффективности АСИТ аллергенами клещей домашней пыли.

5. Оценить эффективность АСИТ аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом путём сопоставления динамики течения заболевания с использованием разработанной балльной шкалы симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита, показателей функции внешнего дыхания, содержания интерлейкина 10 в назальном секрете, качества жизни пациентов.

6. Оценить частоту и основные причины досрочного прекращения лечения детей методом АСИТ и предложить оптимальный план ведения пациентов для обеспечения приверженности терапии.

Научная новизна:

Впервые выделены главные факторы риска прогрессирования БА у детей дошкольного возраста с недавним дебютом заболевания в условиях крупного мегаполиса.

Впервые определена клиническая характеристика больных БА с дебютом в детском возрасте в условиях крупного мегаполиса Северо-Западного региона России, изучен спектр их бытовой сенсibilизации, выделены ведущие аллергены, показана частота сочетанной бытовой сенсibilизации, её возрастная динамика и взаимосвязь со степенью тяжести заболевания.

Впервые дана сравнительная оценка информативности различных методов диагностики сенсibilизации к КДП у детей с БА, применяемых в медицинской практике.

Показаны высокая диагностическая значимость кожных аллергологических проб, определено место эндоназальной пробы с аллергенами КДП, обоснована важность применения комплекса диагностических методов для выявления аллергии к КДП.

Впервые доказана высокая эффективность АСИТ аллергенами КДП у детей с БА и АР при оптимальных критериях отбора пациентов на лечение, разработана и валидирована система балльной оценки эффективности АСИТ аллергенами КДП у детей с БА и сенсibilизацией к ним, позволяющая объективизировать результаты терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Значимость научной составляющей диссертационного исследования заключается в сравнительной оценке применяемых на практике методов аллергологического обследования. Обосновано применение комплекса методов обследования при подозрении на чувствительность к клещам домашней пыли.

Доказана высокая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли при бронхиальной астме у детей и её положительное влияние на качество жизни пациентов.

Разработана система оценки течения бронхиальной астмы и сопутствующего аллергического ринита («СОТ БА+АР») с целью объективизации клинического эффекта проводимого лечения. Система «СОТ БА+АР» валидизирована с определением порогового значения изменений, соответствующих появлению клинического эффекта терапии.

Практическое значение работы состоит в разработке рекомендаций по этапному ведению пациентов детского возраста с аллергической бронхиальной астмой.

Разработан алгоритм обследования для отбора детей с БА и АР на АСИТ аллергенами КДП.

Оптимизирован план эффективного динамического наблюдения пациентов, получающих АСИТ аллергенами КДП. Разработаны повизитные планы ведения пациента и итоговый эпикриз, которые рекомендуется применять при ведении пациентов, получающих длительную этапную терапию, что позволяет повысить их приверженность длительному лечению. Одновременно с этим, система «СОТ БА+АР», интегрированная в этапный эпикриз, позволяет практическому врачу оптимально быстро и эффективно оценить наступление клинического эффекта проводимой аллерген-специфической иммунотерапии.

Установлено, что в отсутствие лечения методом АСИТ, впервые выявленная у детей дошкольного возраста бронхиальная астма имеет тенденцию к персистированию или прогрессированию.

Методология и дизайн исследования

Проведен обзор современной литературы по вопросам исследования, с анализом нерешенных проблем, оценкой их актуальности и возможных методических приёмов.

Для оценки естественного течения БА у детей в возрасте, в котором по показаниям разрешена АСИТ (от 5 лет и старше), проведено проспективное контролируемое неинтервенционное исследование с наблюдением в течение 3 лет у каждого пациента, с анализом факторов риска прогрессирования заболевания (исследование завершили 149 пациентов).

В одномоментном исследовании с участием 420 детей с бытовой аллергией изучены спектры сенсibilизации у детей с АР, БА с круглогодичными проявлениями, особенности клинической картины заболевания.

Для изучения сравнительной характеристики методов аллергологического обследования у 160 детей с аллергией к КДП использовали комплекс методов обследования, исходно и в динамике через 12-18 месяцев.

В одномоментном исследовании (128 детей с АР и АР в сочетании с БА) изучили безопасность эндоназальной провокационной пробы аллергеном (ЭПП) с аллергеном КДП.

Разработали алгоритм отбора детей с БА и АР на АСИТ с аллергенами КДП на основании сопоставления и анализа результатов методов аллергологического обследования. Разработали систему оценки эффективности АСИТ с аллергенами КДП «СОТ БА+АР» (см. Рис. 1).

В группах детей (78 детей) с аллергической БА, отобранных на лечение методом АСИТ с аллергенами КДП в соответствии с разработанным алгоритмом, провели лечение АСИТ с применением системы оценки эффективности АСИТ «СОТ БА+АР» в открытом проспективном нерандомизированном контролируемом исследовании с контролем в парах-копиях – для оценки валидности системы и для оценки эффективности АСИТ с аллергенами КДП у детей с БА в течение 4 лет наблюдения. В группах исследовали также влияние АСИТ на показатели функции внешнего дыхания за 4 года наблюдения и на качество жизни при БА за 5 лет наблюдения.

Оценка эффективности АСИТ с аллергенами КДП на основании динамики содержания интерлейкина 10 (IL-10) назального секрета проведена в проспективном исследовании с контролем в парах-копиях (22 ребенка, продолжительность исследования 6 месяцев).

В одномоментном срезом исследовании изучили приверженность пациентов длительному лечению при проведении АСИТ с аллергенами КДП (274 ребенка). Разработали планы ведения пациентов, получающих АСИТ, обеспечивающие улучшение

комплаентности.

Все исследования проведены в период с 2015 по 2023 год на клинических базах ПСПбГМУ имени И.П.Павлова в Санкт-Петербурге.

В соответствии с действующими нормативными актами, декларацией прав человека, всеми больными, принявшими личное участие в исследовании, был подписан лист информированного согласия. Первичная документация исследования, информационный листок пациента и форма информированного согласия утверждены на заседании Локального этического комитета при СПбГБУЗ Детская городская поликлиника №44 (протокол №1 от 16.01.2017 г.). Период с 2015 по 2017 гг составил подготовительный/ретроспективный этап исследования.

№	Признак	До лечения	1 год лечения	2 года лечения	3 года лечения
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	Обструктивный бронхит 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 низкая доза. 1 месяц = 0,5 балла				
12	иГКС средняя доза. 1 месяц = 1 балл				
13	иГКС низкая доза + ДДБА. 1 месяц = 1 балл				
14	иГКС средняя доза + 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 препараты					
Сумма: баллы за симптомы + баллы за препараты					

Рисунок 1. Система оценки течения бронхиальной астмы и аллергического ринита в ходе лечения АСИТ «СОТ БА+АР».

Положения, выносимые на защиту

1. Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли высоко эффективна при бронхиальной астме у детей и приводит к формированию стойкого клинического эффекта в отношении симптомов заболевания, уменьшает потребность в базисной и экстренной терапии, обеспечивает повышение качества жизни пациентов.

2. Разработанная система комплексной оценки течения БА и АР у детей «СОТ БА+АР» позволяет объективизировать оценку клинического эффекта аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой, начиная с первой контрольной точки – 1 год проведения терапии.

3. Предложен алгоритм отбора детей на лечение методом аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли, учитывающий факторы риска прогрессирования БА, клиничко-anamнестические особенности заболевания при данном виде сенсibilизации, результаты комплексного обследования, позволяющий целенаправленно отбирать пациентов, которым показана АСИТ, и возможно ожидать её высокую эффективность.

4. Система комплексной оценки динамики течения БА и АР у детей «СОТ БА+АР» в сочетании с повизитными планами ведения пациента является эффективным инструментом, повышающим их приверженность длительному лечению аллерген-специфической иммунотерапией аллергенами клещей домашней пыли.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены:

на XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием, 2018, Москва

на XXII, XXIII, XXIV, XXV Научно-практических конференциях с международным участием «Междисциплинарные аспекты болезней органов дыхания и аллергических болезней», 2019, Санкт-Петербург, 2020-2022 онлайн

на VIII, IX, X Всероссийских Конгрессах Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, 2020 онлайн, 2021 Санкт-Петербург, 2022 Москва

на конгрессах Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСI), 2017 Хельсинки, 2022 онлайн

на XXI Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием, посвященном 95-летию со дня основания Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2022 Москва.

Официальная апробация защиты диссертации состоялась 17 мая 2023 года на заседании Проблемной комиссии №7 «Внутренние болезни с секциями пульмонологии и нефрологии» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (председатель – д.м.н., профессор Кучер А.Г., секретарь – д.м.н., профессор Сорокина Л.Н.).

Публикации

По материалам исследования опубликовано 27 научных статей в научных журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций, 1 руководство для врачей.

Внедрение результатов исследования

Теоретические и практические положения, сформулированные в диссертации, нашли отражение в документе «Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей (на правах руководства). Согласительный документ ассоциации детских аллергологов и иммунологов России», 2021.– 198 с. Результаты диссертационной работы внедрены в рабочие программы учебного процесса слушателей циклов повышения квалификации на кафедре терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Разработанные критерии отбора пациентов детского возраста на лечение методом АСИТ, система оценки течения БА и АР («СОТ БА+АР») для оценки эффективности АСИТ аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой, план динамического наблюдения пациента позволили усовершенствовать тактику проведения лечения методом АСИТ у детей с бронхиальной астмой, и внедрить в практическую работу на клинической базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России – в детском городском аллергологическом кабинете и дневном стационаре СБГБУЗ ДГП№44.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в выполнении всех этапов диссертационного исследования: выбор направления исследования, анализ данных литературы, разработка дизайна, формирование групп и наблюдение пациентов, проведение статистического анализа и обобщение полученных результатов, их интерпретация, подготовка публикаций, формирование выводов и практических рекомендаций. В работах, выполненных в соавторстве, автору принадлежит решающая роль в постановке задач, проведении исследований, обработке, анализе и интерпретации полученных результатов.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 193 источника, в том числе 140 зарубежных. Диссертация изложена на 198 страницах машинописного текста, включает 39 таблиц и 19 рисунков.

Благодарности

Автор выражает благодарность коллективу кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой д.м.н. профессор В.И.Трофимов), коллективу кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой д.м.н. профессор Н.Л.Шапорова) за плодотворную совместную работу и деятельную помощь при сборе и анализе клинического материала диссертационного исследования и подготовке публикаций.

Автор выражает благодарность главному врачу СПбГБУЗ ДГП№44 М.А.Семьюшкину за помощь в выполнении научного исследования и внедрении его результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Данные об объеме проведенных исследований, пациентах, включенных в исследования, и методах исследования приведены в таблице 1. Преобладание пациентов мужского пола в проведенных исследованиях связано с известными гендерными особенностями БА в детском возрасте.

Полученные результаты обрабатывались использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA). Проверяли нормальность распределения результатов 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 двух выборок, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). При сравнении результатов количественных показателей с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента. При сравнении долей пациентов в разных группах использовали критерий хи-квадрат с поправкой Бонферрони. При сравнении результатов трех и более групп, применяли ANOVA критерий Краскела-Уоллиса, затем критерий Уилкоксона (w-test). При сравнении частот встречаемости признака в группах до и после вмешательства использовали критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки корреляционных связей использовали коэффициент Спирмена.

Результаты исследования

По результатам трехлетнего наблюдения 149 детей с БА (мальчиков 106, девочек 43), получающих базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в низкой дозе (45 детей), монтелукаст натрия (55 детей) и не получающих базисную терапию (49 детей), установлено, что БА легкого течения, диагностированная в дошкольном возрасте, является атопической, с лидирующими аллергенами: КДП (46 пациентов, 30,9%) и шерсть кошки (54 пациента, 36,2%). За 3 года наблюдения отмечено значимое нарастание частоты сенсibilизации почти ко всем исследованным аллергенам; к шерсти кошки (+16,1%) и обоим КДП (+14,8% к *D.pteronysinus* и +10,1% к *D.farinae*), а также увеличение доли пациентов с полисенсibilизацией к бытовым аллергенам (+10,7%).

Таблица 1. Число обследованных больных и объём проведенных им исследований.

№	Исследуемые показатели	Пациенты	Методы обследования
1	Естественное течение БА у детей после установления диагноза	149 детей с БА легкого течения (мальчиков 106, девочек 43) возраст от 5 лет до 5 лет 11 мес	Трехлетнее наблюдение Вопросник АСТ детский КАП с бытовыми аллергенами
2	Спектр бытовой сенсибилизации у детей с АР, БА	360 детей (мальчиков 216, девочек 144) возраст от 5 до 17,9 лет	КАП с бытовыми аллергенами
3	Клиническая картина заболевания и спектр сенсибилизации у детей с аллергией к КДП	420 детей (мальчиков 256, девочек 164) возраст от 5 до 17,9 лет	КАП с бытовыми аллергенами ЭПП с аллергенами КДП
4	Сравнительная характеристика методов аллергологического обследования у детей с аллергией к КДП	160 детей (мальчиков 108, девочек 52) возраст от 5 до 17,9 лет	КАП с бытовыми аллергенами, sIgE аллергенам КДП, ЭПП с КДП
		72 ребенка (мальчиков 48, девочек 24) возраст от 5 до 17,9 лет	КАП с бытовыми аллергенами в динамике
5	Безопасность ЭПП	128 детей: мальчиков 69, девочек 59	КАП с бытовыми аллергенами, ЭПП с КДП
6	Алгоритм отбора детей с БА и АР на АСИТ аллергенами КДП	420 детей (мальчиков 256, девочек 164) возраст от 5 до 17,9 лет	КАП с бытовыми аллергенами, sIgE аллергенам КДП, ЭПП с КДП
7	Динамика содержания IL-10 назального секрета у детей, получающих АСИТ аллергенами КДП	22 ребенка (мальчиков 14, девочек 8) возраст от 5 лет 8 мес. до 16 лет 3 мес.	Определение содержания IL-10 назального секрета, четырехкратно, за 6 мес. наблюдения
8	Система оценки течения БА и АР «СОТ БА+АР» для оценки эффективности АСИТ аллергенами КДП Эффективность АСИТ аллергенами КДП при БА у детей	78 детей (мальчиков 51, девочек 27) возраст от 5 лет 7 мес. до 13 лет 2 мес.	Четырехлетнее наблюдение Оценка по «СОТ БА+АР» ежегодно Измерение ОФВ ₁ ежегодно
9	Оценка качества жизни у детей, получающих АСИТ аллергенами КДП	25 детей с БА (мальчиков 16, девочек 9) от 5 лет 7 мес. до 13 лет 2 мес. 25 детей (группа сравнения)	Пятилетнее наблюдение Вопросник по качеству жизни у детей с БА RAQLQ(S) ежегодно
10	Проблемы сохранения пациентов в длительном лечении при проведении АСИТ бытовыми и пыльцевыми аллергенами	АСИТ аллергенами КДП: 218 детей основной группы (мальчиков 147) 56 детей группы сравнения АСИТ аллергеном пыльцы берёзы: 290 детей основной группы: (мальчиков 209) 42 пациента группы сравнения	Сплошное анкетирование врачей, проводящих АСИТ, с выборочной верификацией историй болезни

Ни один из использованных видов фармакотерапии не привел к формированию стойкой ремиссии легкой БА с возможностью отмены текущей базисной терапии на срок более 6 месяцев подряд. Частота прогрессирования БА у детей представлена в Таблице 2.

Таблица 2. Частота случаев прогрессирования астмы за три года наблюдения.

Показатель	Группа 1 (постоянные иГКС), n=45	Группа 2 (курсовые иГКС), n=49	Группа 3 (монтелукаст), n=55	Все пациенты, n=149
Наращивание базисной терапии, n (%)	8 (17,8)	31 (63,3)	15 (27,3)	54 (36,2)
Пересмотр степени тяжести БА, n (%)	10 (22,2)	9 (18,4)	9 (16,4)	22 (14,8)
Всего (наращивание базисной терапии и/или пересмотр степени тяжести), n (%)	14 (31,1)	36 (73,5)	20 (36,4)	70 (47,0)

У детей, сенсibilизированных к бытовым аллергенам, отмечена бóльшая частота усугубления БА за 3 года проспективного наблюдения. В том числе, у подавляющего большинства детей с полисенсibilизацией – в 40 случаях из 45 (88,9%), отмечены наращивание базисной терапии и/или пересмотр степени тяжести БА. Относительный риск [95% ДИ] прогрессирования заболевания для моносенсibilизированных пациентов составил 0,82 [0,69; 1,27], в то время как для пациентов с полисенсibilизацией – 1,87 [1,4; 2,33], различия значимы при $p=0,00093$. Данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Частота прогрессирования астмы за три года наблюдения, у пациентов с моносенсibilизацией, полисенсibilизацией и отсутствием сенсibilизации.

Показатель	Сенсibilизация			Все пациенты, n=149
	Моносенсibilизация, n=70	Полисенсibilизация, n=45	Не выявлена, n=34	
Наращивание базисной терапии, n (%)	22 (31,4)	29 (64,4)	3 (8,8)	54 (36,2)
Пересмотр степени тяжести БА, n (%)	9 (12,9)	12 (26,7)	1 (2,9)	22 (14,8)
Всего, n (%)	27 (38,6)	40 (88,9)	3 (8,8)	70 (47,0)

У детей с полисенсibilизацией к бытовым аллергенам показана строгая тенденция к прогрессированию течения БА за 3 года наблюдения. Эти дети составляют группу высокого риска прогрессирования астмы, и заслуживают особого внимания наблюдающего врача. При исследовании структуры сенсibilизации детей крупного промышленного города больных БА, показана значимость аллергенов КДП и шерсти кошки (см. Рис.2).

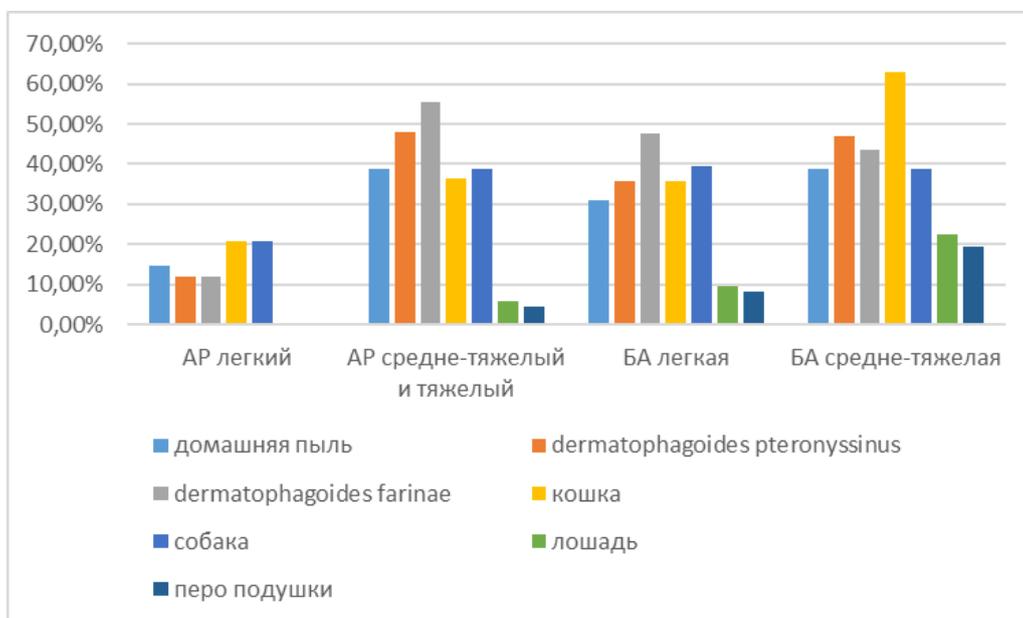


Рисунок 2. Частота сенсibilизации к бытовым аллергенам у детей в возрасте 5-17 лет с различной степенью тяжести аллергических заболеваний.

Анализ группы (268 детей) с клещевой сенсibilизацией (в возрасте от 5 до 11 лет – 172 ребенка (64,2%), в возрасте от 12 до 17 лет – 96 детей (35,8%)), показал преимущественно сочетанную сенсibilизацию к обоим видам клещей (см. Рис. 3) – в 218 случаях (81,3%), изолированная сенсibilизация к *D.farinae* выявлена в 33 случаях (12,3%), изолированная сенсibilизация к *D.pteronyssinus* – в 17 случаях (6,3%).

При клещевой сенсibilизации наиболее часто встречаются постоянные симптомы (нарушение носового дыхания, ринорея). Частые респираторные заболевания явились основной жалобой более чем в половине случаев обращения. Эпизоды заболевания у этих пациентов трактовались, как вирус-индуцированные. 123 пациента из 268 (46%) не смогли назвать возможный фактор, воздействие, или место пребывания ребенка, которые провоцируют симптомы (см. Рис. 4).

При клещевой сенсibilизации характерна монотонная симптоматика с отсутствием явных причинных связей.



Рисунок 3. Частоты сенсibilизации к *D.farinae*, *D.pteronyssinus* и к обоим видам клещей одновременно у детей в возрасте от 5 до 17 лет, имеющих круглогодичные аллергические заболевания дыхательных путей.

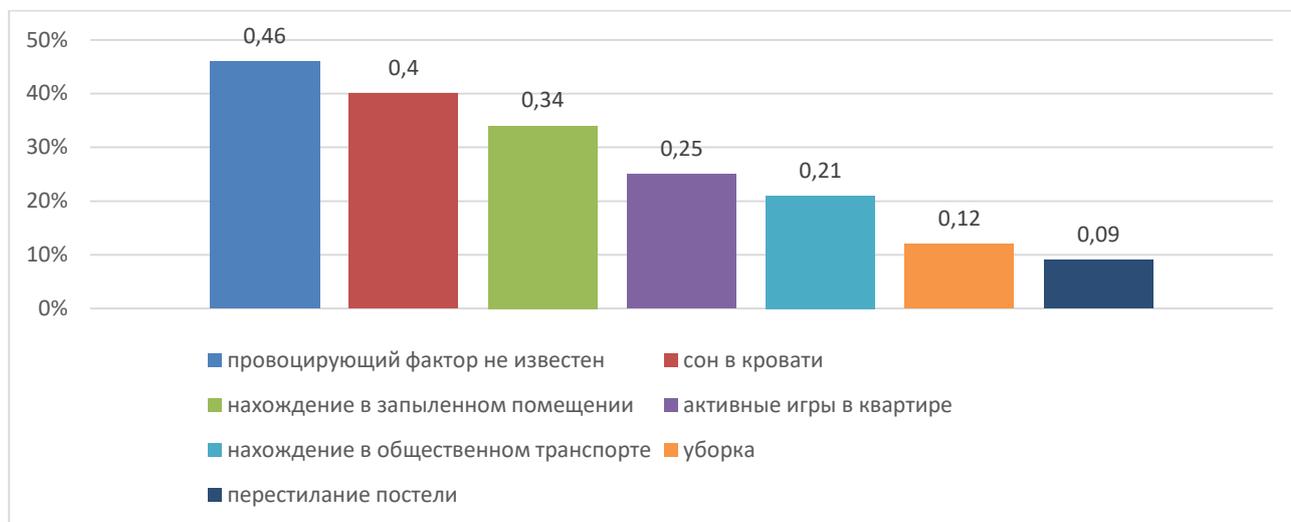


Рисунок 4. Факторы, провоцирующие появление симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей в возрасте от 5 до 17 лет, имеющих сенсibilизацию к клещам домашней пыли, по анамнезу.

ЭПП позволила в 90% случаев показать причинную роль аллергенов КДП у полисенсibilизированных пациентов с недостаточно убедительными данными анамнеза.

Показана высокая степень безопасности ЭПП с аллергенами КДП у детей, в том числе, отсутствие данных за развитие спазма бронхов при проведении пробы (см. Табл. 4).

Таблица 4. Предбронходилатационный объём форсированного выдоха за первую секунду относительно возрастной нормы у пациентов до и после проведения эндоназальной провокационной пробы с аллергеном клещей домашней пыли.

Показатель	Мальчики	Девочки
ОФВ ₁ (% от нормы) до ЭПП, М±SD	94,7±7,1	96,3±5,9
ОФВ ₁ (% от нормы) после ЭПП, М±SD	94,4±5,6	94,7±4,2
р	0,68	0,54

При положительной ЭПП с аллергеном КДП наблюдали такие симптомы реакции на аллерген, как ринорея (в 100% случаев), отёк слизистой оболочки носа с развитием заложенности носа (у 84%), зуд носа (73%), чихание (у 32%), глазные симптомы (28%).

Бронхоспазм, полиорганные реакции с вовлечением более 1 системы органов – не были отмечены ни в одном случае. Полученные результаты согласуются с мировыми данными о высокой безопасности ЭПП у детей с АР и БА, при условии проведения подготовленным персоналом, соблюдения протокола пробы, строгих условий допуска пациента к ЭПП.

При проведении комплекса методов обследования (кожные аллергологические пробы (КАП), специфический иммуноглобулин Е (sIgE), ЭПП), совпадение положительных результатов КАП и sIgE получено в 77,1% случаев. Полное совпадение результатов всех трех методов исследования – положительные КАП, sIgE, ЭПП с аллергенами КДП – получено у 75,2% пациентов. Чувствительность КАП для выявления аллергии на КДП (при использовании эталона – ЭПП), составила 96,3 %. Чувствительность sIgE составила 81,6 %. Чувствительность КАП для выявления аллергии на КДП, выше, таким образом, КАП могут рассматриваться, как первая линия обследования. Применение комплекса методов обследования необходимо для определения роли сенсибилизации к КДП в генезе заболевания, если принять ЭПП за «золотой» стандарт диагностики.

Предложен Алгоритм отбора детей с БА на АСИТ аллергенами КДП. Алгоритм был использован в настоящей работе при отборе пациентов для лечения методом АСИТ аллергенами КДП (см. Рис. 5).

Алгоритм учитывает следующие особенности:

- характерные жалобы и анамнез при аллергии к КДП (персистирующее течение заболевания, без выраженной сезонности, либо с обострениями в осенние месяцы, декабре и марте-апреле. Возможно отсутствие видимых связей симптомов с провоцирующими факторами. Наиболее характерные провоцирующие факторы: сон в кровати, нахождение в запыленном помещении, игры в квартире, нахождение в общественном транспорте, уборка.

- возможность выбора метода аллерго-обследования первой линии. КАП могут быть методом первого выбора, обладая большей чувствительностью, чем исследования sIgE.

- при расхождениях в результатах обследования первой линии, а также у пациентов, сенсibilизированных к нескольким аллергенам бытовой группы, для подтверждения роли КДП в генезе симптомов может применяться ЭПП с аллергенами КДП.

- отрицательные данные КАП, sIgE при наличии жалоб и анамнеза, указывающих на бытовую сенсibilизацию, являются показанием для повторения аллерго-обследования через 12-18 месяцев.

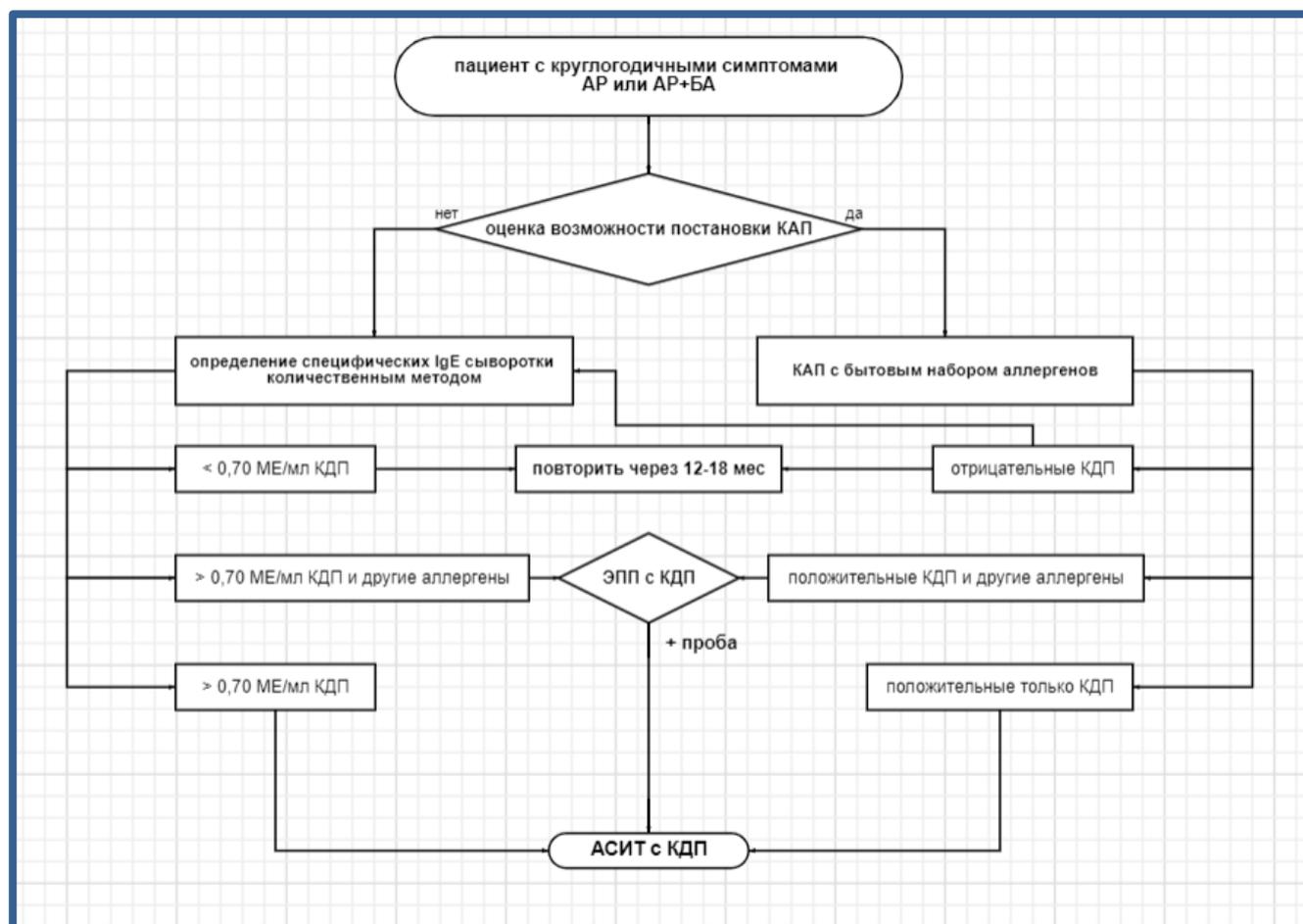


Рисунок 4. Алгоритм отбора пациентов на лечение методом аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли.

У полисенсibilизированных пациентов с выявленной сенсibilизацией к аллергенам домашней пыли, КДП, шерсти животных, плесневых аллергенов, перед назначением АСИТ аллергенами КДП нужно доказать, что именно этот аллерген вызывает симптомы АР. Для подтверждения причинной роли аллергена можно использовать ЭПП с КДП.

Применение комплекса методов аллергологического обследования, включающего КАП, исследование sIgE, ЭПП с аллергенами КДП – повышает эффективность обследования

и отбора пациентов на АСИТ с аллергенами КДП.

Разработанная система оценки течения БА и АР «СОТ БА+АР» при проведении АСИТ аллергенами КДП у детей, с балльной оценкой выраженности симптомов и потребности в фармакопрепаратах (см. Рис. 1), позволяет документировать различия групп пациентов, начиная с первой контрольной точки – 1 год проведения АСИТ.

Результаты пациентов, получающих АСИТ аллергенами КДП, и пациентов контрольной группы, получающих только стандартную фармако-терапию, через 1 год лечения, существенно различаются, в пользу группы, получающей лечение методом АСИТ (см. Табл. 5).

Таблица 5. Динамика балльной оценки симптомов, лекарственной нагрузки и общего индекса симптомов и препаратов в группах за 1 год лечения*

Показатель	Группа	Активная группа, n=28	Пары-копии, n=28	p
Исходный балл симптомов, М±σ		10,88±1,3	11,26±1,64	0,38
1 год терапии, баллы симптомов, М±σ		6,29±1,06	8,83±1,39	0,063
Исходный балл препаратов, М±σ		12,33±0,91	12,69±0,72	0,6
1 год терапии, баллы препаратов, М±σ		9,92±1,07	12,84±1,16	0,041
Исходный общий индекс, баллы, М±σ		23,32±1,21	23,99±1,2	0,68
1 год терапии, баллы общего индекса, М±σ		16,21±1,77	20,92±2,09	0,028

* примечание. Представлены данные, полученные в конце первого года лечения методом АСИТ, для групп, составляющих по 28 пациентов.

В течение первого года АСИТ в обеих группах показано небольшое снижение суммарного балла симптомов, но различия групп статистически не значимы. Обращает внимание, что в группе АСИТ суммарный балл симптомов снижается вместе со снижением суммарного балла препаратов, а в контрольной группе за первый год суммарный балл препаратов практически не претерпевает динамики. Различия групп по суммарному баллу препаратов статистически значимы, и вместе с ними, также значимо улучшение в основной группе по общему индексу симптомов и препаратов.

Разработанная Система «СОТ БА+АР» у детей имеет следующие характеристики:

- оцениваемые в системе признаки это жалобы пациента и симптомы заболевания, длительность обострений, объём применяемой терапии, осложнения основного

заболевания, неплановые визиты к врачам и госпитализации, то есть, составляющие этапного анамнеза;

- врачу необходимо внести в бланк эпикриза лишь числовые значения в ответ на каждый вопрос, что не требует чрезмерных затрат времени на приём;
- оценка состояния ведется за 1 год, что позволяет не упустить все важные события (длительные обострения, госпитализации и т.д.), а также оценить длительность ремиссий; в сущности, система обеспечивает непрерывную оценку течения хронического заболевания и проводимой терапии.

При исследовании эффективности сублингвальной АСИТ аллергенами КДП у детей с БА и АР, на основании динамики симптомов и медикаментозной терапии на протяжении 3 лет терапии, получены данные по динамике индексов за два года лечения АСИТ (см. Табл. 6) и за три года лечения (см. Табл. 7).

За 2 года АСИТ аллергенами КДП показана значимая динамика клинических проявлений БА и изменение потребности в медикаментах. При анализе отдельных компонентов системы оценки эффективности, наибольшие изменения произошли в блоке медикаментов.

Таблица 6. Динамика балльной оценки симптомов, потребности в препаратах и общего индекса симптомов и препаратов в группах за два года наблюдения*

Показатель	Основная группа, n=26	Пары-копии, n=26	Р
Исходный балл симптомов, баллы, М±σ	10,75±1,42	11,34±1,56	0,31
Промежуточный результат (1 год), баллы, М±σ	6,29±1,06	8,83±1,39	0,063
Итоговый балл симптомов (2 года), баллы, М±σ	4,58±0,77	7,25±1,14	0,012
Среднее в группе уменьшение за 2 года, % М±σ	62,93±12,38	33,76±10,85	0,03
Исходный балл препаратов, баллы, М±σ	12,63±0,9	12,75±0,87	0,71
Промежуточный результат (1 год), баллы, М±σ	9,92±1,07	12,84±1,16	0,041
Итоговый балл препаратов (2 года), баллы, М±σ	7,25±1,63	15,38±2,54	0,00001
Среднее в группе уменьшение за 2 года, % М±σ	46,51±7,81	/-/ 62,23±9,46	0,0031
Исходный Общий индекс, баллы, М±σ	23,38±1,18	24,08±1,25	0,26
Промежуточный результат (1 год), баллы, М±σ	16,21±1,77	20,92±2,09	0,028
Итоговый Общий индекс (2 года), баллы, М±σ	11,83±2,81	20,83±3,42	0,0001
Среднее в группе уменьшение за 2 года, % М±σ	53,79±18,13	/-/3%±21,04	0,0001

* Представлены данные для групп, составляющих по 26 пациентов, завершивших впоследствии 4-х летний период наблюдения.

Для расчета минимально значимого индивидуального изменения общего индекса симптомов и препаратов ранжировали результаты пациентов активной группы и находили значение нижнего квартиля. В результате установлено, что изменение общего индекса не менее, чем на 34,9% (35%) от исходного отражает эффективность АСИТ аллергенами КДП.

Общий индекс симптомов и препаратов в основной группе неуклонно снижается. Через 1 год от начала АСИТ появляется различие между группой АСИТ и группой пар-копий (различие значимо при $p=0,028$). Положительный эффект АСИТ хорошо заметен после 2-го года терапии, а по окончании трёх лет терапии различие между группами в исследовании ещё нарастает и становится значимым при $p=0,00001$. Наибольший вклад в изменение общего индекса симптомов и препаратов вносит домен препаратов.

Таблица 7. Динамика среднего по группе балла симптомов, среднего по группе балла препаратов и среднего по группе общего индекса симптомов и препаратов за 3 года терапии.

Показатель	Исходно			Год лечения 1			Год лечения 2			Год лечения 3		
	Актив	Сравнение	p	Актив	Сравнение	p	Актив	Сравнение	p	Актив	Сравнение	p
Индекс симптомов, баллы, М±σ	10,75±1,42	11,34±1,56	0,31	6,29±1,06	8,83±1,39	0,063	4,58±0,77	7,25±1,14	0,012	4,06±0,82	8,11±1,68	0,0001
Динамика от исходного, %, М±σ	0	0	Н.п.*	41,37±15,62	24,91±11,59	0,37	62,93±12,38	33,76±10,85	0,03	68,11±8,97	27,26±17,5	0,008
Индекс препаратов, баллы, М±σ	12,63±0,9	12,75±0,87	0,71	9,92±1,07	12,84±0,87	0,041	7,25±1,63	15,38±2,54	0,00001	5,69±1,12	13,96±1,93	0,00001
Динамика от исходного, %, М±σ	0	0	Н.п.*	19,88±11,25	-/- 2,67±5,73	0,016	46,51±7,81	-/- 62,23±9,46	0,0031	63,45±9,16	-/- 28,38±7,67	0,00001
Общий индекс симптомов и препаратов, баллы, М±σ	23,38±1,18	24,08±1,25	0,26	16,21±1,77	20,92±2,09	0,028	11,83±2,81	20,83±3,42	0,0001	9,75±1,44	22,07±2,98	0,00001
Динамика от исходного, %, М±σ	0	0	Н.п.*	28,14±9,06	16,09±19,67	0,036	53,79±18,13	-/- 3,00±21,04	0,0001	58,29±18,13	8,8±14,96	0,001

*НП – не применимо

Сублингвальная АСИТ аллергенами КДП высоко эффективна в лечении детей с БА.

К преимуществам проведенного исследования относятся проспективный дизайн, строгий график наблюдения, а также контроль в парах-копиях, включение предварительного года наблюдения для исходной оценки течения БА у пациентов и подготовки к началу АСИТ.

ОФВ₁ на протяжении четырех лет исследования неуклонно нарастал у всех детей. При проведении анализа, не было установлено различий в динамике ОФВ₁ между группами БА,

получающих АСИТ, БА, не получающих АСИТ и здоровых детей. Данные представлены в Таблице 8.

По данным настоящего исследования, определяющими факторами изменения ОФВ₁ в длительном ракурсе у детей является именно рост (и сообразно росту, увеличение жизненной ёмкости лёгких и форсированных объёмов), а динамика прироста ОФВ₁ не отличается у детей с нетяжёлой БА, получающих АСИТ, детей с нетяжёлой БА, не получающих АСИТ, и у детей без аллергической патологии и заболеваний бронхолегочной системы.

Таблица 8. Динамика предбронходилатационного объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) за 3 года терапии.

Динамика ОФВ ₁ от исходного, %, М±σ	Группа пациентов					
	Актив	Сравнение 1*	р	Актив	Сравнение 2**	р
Исходно (до начала лечения)	-	-	НП	-	-	НП
Начало лечения	17,5±3,1	14,6±2,9	0,73	17,5±3,1	15,8±6,4	0,87
1 год лечения	24,25±4,6	25,3±6,1	0,97	24,25±4,6	21,5±3,9	0,82
2 года лечения	40,25±5,9	39,7±8,2	0,99	40,25±5,9	44,3±7,8	0,76
3 года лечения	49,0±6,2	48,5±7,9	0,98	49,0±6,2	51,2±9,1	0,99

* Сравнение 1 – группа пар-копий, не получавших АСИТ

** Сравнение 2 – группа детей, не имеющих аллергического заболевания дыхательных путей

При изучении уровня IL-10 назального секрета у пациентов, получавших АСИТ аллергенами КДП и пациентов группы сравнения, за 6 месяцев наблюдения, у большинства обследованных обеих групп изменения концентрации IL-10 носили хаотичный характер и не имели зависимости от сроков исследования (см. Табл. 9).

В подгруппе 5 пациентов (подгруппа «Да»), у которых на фоне проведения АСИТ аллергенами КДП динамика содержания IL-10 в назальном секрете носила однонаправленный характер повышения, не было выявлено клинических различий с остальными пациентами. В целом, у пациентов основной группы значимых и устойчивых изменений содержания IL-10 не было получено; динамика IL-10 не отличалась от динамики в группе сравнения (см. Табл. 9).

Оценка динамики уровня IL-10 назального секрета для мониторинга наступления эффекта АСИТ аллергенами КДП не может быть рекомендована.

Таблица 9. Динамика содержания IL-10 назального секрета по визитам за 6 месяцев наблюдения (Me [Q₂₅; Q₇₅]), пг/мл.

Группа пациентов	Визит 1 (до начала АСИТ)	Визит 2 (1 мес. АСИТ)	Визит 3 (3 мес. АСИТ)	Визит 4 (6 мес. АСИТ)
Основная группа	6 [3.5; 7.5]	6 [2.5; 9]	7 [2.5; 18]	8 [4; 31]
Подгруппа «Да»*	5 [5; 6]	10 [8; 10]	20 [16; 22]	33 [29; 37]
Группа сравнения	6 [3.5; 10.5]	5 [4; 6.5]	7 [4; 17]	7 [4.5; 11.5]

* Подгруппа «Да» - подгруппа пациентов, у которых было выявлено существенное повышение содержания IL-10 назального секрета за 6 месяцев АСИТ.

Этапная оценка качества жизни детей (КЖ) с БА (вопросник RAQLQ(S)) проведена на протяжении 5 лет наблюдения в группе, получавшей в течение 3 лет АСИТ аллергенами КДП, и в группе сравнения. К окончанию третьего года АСИТ сформировалась тенденция к улучшению показателей общего КЖ и к уменьшению влияния симптомов БА на качество жизни (увеличился балл домена «Симптомы») в группе АСИТ, однако, статистически значимых различий в уровне КЖ не было выявлено ни при сравнении групп, ни при сравнении в каждой группе уровней начала наблюдения и после трех лет АСИТ/наблюдения.

Через год от завершения АСИТ аллергенами КДП в основной группе отмечено значительное нарастание общего КЖ, в сравнении с показателем внутри самой группы до начала лечения ($p=0,031$) и в сравнении уровня КЖ между группами АСИТ и группой сравнения ($p=0,046$). Нарастание КЖ в группе АСИТ было ассоциировано с сохранением положительного клинического эффекта АСИТ, на фоне снижения лекарственной нагрузки (см. Табл. 10).

При наблюдении пациентов в течение 5 лет были показаны нарастание общего КЖ в ходе лечения АСИТ аллергенами КДП, в сравнении с исходным уровнем, и в сравнении с контрольной группой, которое достигло статистической значимости через год после окончания АСИТ. Значимая положительная динамика была показана для домена «Эмоции» и суммарного балла КЖ в год, следующий после окончания трехлетнего курса АСИТ аллергенами КДП.

Полученные данные свидетельствуют о повышении КЖ у детей, больных БА, в результате полного курса лечения АСИТ. Достигнутые положительные результаты сохранялись как минимум на протяжении 1 года после окончания лечения.

Таблица 10. Результаты этапной оценки качества жизни при БА у детей основной группы и группы сравнения.

Разделы RAQLQ	Группа	Исходно	1 год АСИТ	3 года АСИТ	+1 год наблюдения
Общий балл, Ме [Q25; Q75]	АСИТ+	5,74 [5,52; 6,17]	5,7 [5,35; 5,96]	6,17 [5,65; 6,48]	6,44 [6,22; 6,7]
	АСИТ-	5,91 [5,74; 6,22]	5,74 [5,39; 6,04]	5,96 [5,48; 6,26]	5,91 [5,52; 6,13]
	p	0,66	0,82	0,31	0,046*
Балл блока «Активность», Ме [Q25; Q75]	АСИТ+	5,6 [5,4; 6]	5,4 [5,2; 5,8]	6,2 [5,8; 6,4]	6,2 [5,8; 6,4]
	АСИТ-	5,8 [5,4; 6,2]	5,6 [5,4; 5,8]	5,8 [5,6; 6]	5,8 [5,6; 6,2]
	p	0,7	0,63	0,29	0,44
Балл блока «Симптомы», Ме [Q25; Q75]	АСИТ+	6,1 [5,7; 6,4]	6 [5,8; 6,3]	6,6 [6,2; 6,7]	6,5 [6,2; 6,7]
	АСИТ-	6,3 [6; 6,6]	6,3 [5,9; 6,5]	6,2 [5,9; 6,4]	6,1 [6; 6,5]
	p	0,74	0,29	0,18	0,44
Балл блока «Эмоции», Ме [Q25; Q75]	АСИТ+	5,63 [5,38; 6]	5,25 [5; 5,88]	6,25 [5,88; 6,5]	6,63 [6,13; 6,88]
	АСИТ-	5,88 [5,5; 6,13]	5,75 [5,63; 6,13]	5,88 [5,63; 6,25]	5,75 [5,5; 6]
	p	0,53	0,26	0,09	0,022*

Условные обозначения:

АСИТ+ - основная группа, в которой дети получали АСИТ аллергенами КДП;

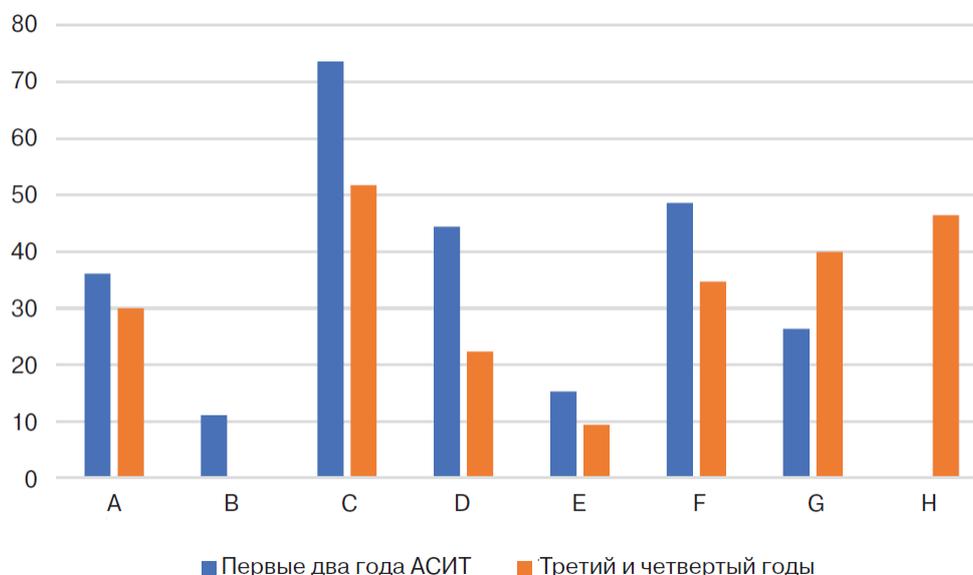
АСИТ- - группа сравнения («пар-копий»), в которой дети не получали АСИТ

* - различия статистически значимы между группами АСИТ+ и АСИТ-

Разработаны планы наблюдения пациента, получающего сублингвальную АСИТ; изучили возможность поддержания комплаентности пациента к длительному систематическому лечению при ведении пациента в соответствии с Планом.

Основные причины досрочного прекращения АСИТ аллергенами КДП показаны на Рисунке 6. Наиболее значимые причины для досрочного прекращения терапии в первые два года лечения – это стоимость лечения, дисциплинарные нарушения (пропуски визитов к врачу, частые пропуски в приёме аллерговакцины), а из медицинских причин – частые острые интеркуррентные заболевания (в первую очередь, респираторные вирусные инфекции).

Нежелательные явления, связанные с приёмом аллерговакцины, и обострения основного заболевания, как причина прекращения АСИТ, не лидировали (см. Рис. 6).



А. – неэффективность лечения

В. – нежелательные явления

С. – финансовые затруднения

Д. – частые респираторные инфекции

Е. – упорные обострения аллергических заболеваний

Ф. – недисциплинированность пациента

Г. – организационные причины (например, переезд пациента)

Н. – эффект достаточен после 3-х лет терапии.

Рисунок 6. Причины выбывания пациентов с лечения аллерген-специфической терапией аллергенами клещей домашней пыли, в процентах от числа выбывших.

Таблица 11. Доля пациентов, продолжающих лечение АСИТ аллергенами КДП, по годам

Завершенный год лечения	1 год, n (%)	2 года, n (%)	3 года, n (%)	4 года, n (%)
Основная (n=218)	170 (77,98)	158 (72,47)	114 (52,29)	32 (14,67)
«План» (n=56)	47 (83,92)	44 (78,57)	39 (69,64)	НО*
Различие между группами значимо?	Нет	Нет	Да	НО*
P	0,18	0,067	0,031	НО*

* НО – не оценивали

Необходимо отметить относительно низкую частоту выбывания с лечения сублингвальной АСИТ: через 2 года от начала лечения 72,47% пациентов продолжали АСИТ аллергенами КДП. На этой временной отсечке, сохранение пациентов в лечении АСИТ

сопоставимо с данными международных контролируемых исследований и существенно лучше данных клинической практики в странах Европы. Полученные данные отражают, в первую очередь, тщательность в отборе пациентов на лечение АСИТ, и эффективность применяемых методов удержания в лечении. В то же время, в основной группе не более половины пациентов (52,29%) проходят минимальный необходимый курс в 3 полных года терапии, позволяющий рассчитывать на значительный и стойкий эффект лечения. Лишь очень небольшая часть пациентов (14,67%) проходит 4 года терапии. Таким образом, уязвимы для удержания пациентов в лечении все годы терапии.

При использовании Плана ведения пациентов, получающих АСИТ аллергенами КДП, были достигнуты более благоприятные результаты сохранения пациентов в длительном лечении, преимущественно, к концу 2-го и 3-го лет терапии. Так, в группе применения Плана, 69,6% пациентов завершили 3 полных года терапии (в группе сравнения 52,3% пациентов, различие статистически значимо при $p=0,031$ (см. Табл. 11).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование установило, что БА легкого течения, диагностированная в дошкольном возрасте, является атопической, с лидирующими аллергенами: клещи домашней пыли и шерсть кошки; ведущий паттерн естественного течения заболевания – персистенция и прогрессирование, с сохранением или повышением потребности в фармакологической терапии. Дети с бытовой полисенсibilizацией составляют группу высокого риска прогрессирования астмы, что указывает на важность раннего применения комплекса аллерген-специфических мер в лечении.

В структуре сенсibilизации детей крупного промышленного города больных БА наибольший удельный вес имеют аллергены КДП и шерсти кошки, при клещевой сенсibilизации в 46% случаев провоцирующий симптомы фактор не определяется по анамнезу, что затрудняет этиологическую диагностику. ЭПП позволяет доказать причинную роль аллергенов КДП. Показана высокая степень безопасности ЭПП с аллергенами КДП у детей с АР и БА. Применение комплекса методов обследования (КАП, специфический IgE, ЭПП), – дает возможность подтвердить причинно-значимую роль аллергенов КДП и снижает вероятность диагностической ошибки. КАП могут рассматриваться, как первая линия обследования.

Предложен Алгоритм отбора детей с БА на АСИТ аллергенами КДП. Алгоритм был использован в настоящей работе при отборе пациентов для лечения методом АСИТ аллергенами КДП.

Разработана система комплексной оценки течения БА и АР у детей, «СОТ БА+АР», которая позволяет документировать различия групп пациентов, начиная с первой контрольной точки – 1 год проведения АСИТ. Показана высокая эффективность сублингвальной АСИТ аллергенами КДП у детей с БА и АР, начиная с 1 года терапии, на основании динамики индекса симптомов и медикаментозной терапии. Эффект сохраняется на протяжении 3 лет терапии.

Разработаны планы наблюдения пациента, получающего сублингвальную АСИТ; показано, что ведение пациента в соответствии с Планом позволяет статистически значимо улучшить поддержание комплаентности пациента к длительному систематическому лечению.

Таким образом, проведенное исследование установило закономерности сенсibilизации пациентов педиатрического возраста с БА, определило алгоритм обследования при подозрении на сенсibilизацию к КДП, показало высокую эффективность таргетного лечения методом АСИТ, представило способ оценки эффективности проводимого лечения, доказало эффективность применения плана наблюдения пациента в лечении больных и поддержании комплаентности.

ВЫВОДЫ

1. Бронхиальная астма легкого течения, диагностированная в дошкольном возрасте, является атопической (причинный бытовой аллерген удается выявить в 79% случаев), с лидирующей сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли и шерсти кошки. Пациенты с бытовой полисенсibilизацией составляют группу высокого риска прогрессирования бронхиальной астмы: наращивания объёма базисной терапии с пересмотром степени тяжести заболевания. В первые годы после установления диагноза стойкие спонтанные ремиссии заболевания не характерны.

2. У детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, вызванными сенсibilизацией к клещам домашней пыли, чувствительность кожных аллергологических проб для выявления аллергии к ним, составила 96,3%, чувствительность специфического IgE 81,6%. Применение комплекса методов обследования (кожные аллергологические пробы, специфический IgE), повтор обследования в динамике, проведение эндоназальной провокационной пробы при расхождении в результатах обследования, и у полисенсibilизированных пациентов) – снижает вероятность диагностической ошибки, даёт возможность объективизировать роль сенсibilизации к клещам домашней пыли как показание к лечению методом аллерген-специфической иммунотерапии.

3. Разработанный пошаговый алгоритм проведения эндоназальной провокационной пробы с аллергенами клещей домашней пыли позволяет обеспечить высокую степень безопасности пробы у детей с бронхиальной астмой. При внедрении методики, не отмечено полисистемных и отсроченных реакций на неё.

4. Разработанная оригинальная система оценки течения бронхиальной астмы и аллергического ринита «СОТ БА+АР» у детей на основе балльной оценки симптомов и потребности в базисной и экстренной терапии позволяет документировать различия между группами пациентов, начиная с первой контрольной точки через 1 год проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Изменение за 2 года терапии общего индекса на 35% и более от исходного значения свидетельствует об эффективности аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли.

5. На основании оценки по динамике баллов валидизированной системы оценки течения бронхиальной астмы и аллергического ринита «СОТ БА+АР», сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли у детей 5-17 лет с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом высоко эффективна начиная с 1 года терапии. Эффект сохраняется на протяжении минимум 3 лет терапии. Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли оказывает положительное влияние на качество жизни детей с бронхиальной астмой, это влияние

наиболее выражено в период после прохождения полного трёхлетнего курса терапии и сохраняется минимум на протяжении года после его окончания. Оценка динамики ОФВ₁, как интегрального показателя проходимости бронхов, оценка динамики уровня IL-10 в назальном секрете недостаточно информативны и не могут быть рекомендованы для мониторинга эффективности аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

6. В реальной амбулаторной практике, в отличие от данных контролируемых исследований, лишь 52% пациентов завершает полный трёхлетний курс аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли. Для повышения приверженности пациентов длительной терапии целесообразно ввести в схему наблюдения этапную оценку эффективности проводимой терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей с полисенсibilizацией к бытовым аллергенам (клещей домашней пыли, эпителия животных), и установленным диагнозом бронхиальной астмы, следует обратить внимание на высокую вероятность прогрессирования заболевания.

2. При планировании аллергологического обследования и лечебных мероприятий у детей с бронхиальной астмой круглогодичного течения следует учитывать высокую значимость сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли, эпителия животных и важность ранней диагностики в отношении сенсibilизации к тем аллергенам, с которыми возможно в дальнейшем специфическое лечение.

3. Для выяснения причинной роли аллергенов клещей домашней пыли, оправдано применение комплекса методов диагностики. Первым выбором для этиологической диагностики могут быть кожные аллергологические пробы и/или исследование специфического иммуноглобулина Е в сыворотке крови. При сомнениях в том, что клещи домашней пыли это ведущий аллерген, вызывающий симптомы у пациента, в том числе, в случае полисенсibilизации к бытовым аллергенам, следует использовать эндоназальную провокационную пробу с аллергенами клещей домашней пыли (метод с доказанной информативностью и безопасностью).

4. Для отбора пациентов на аллерген-специфическую иммунотерапию аллергенами клещей домашней пыли следует применять разработанный Алгоритм отбора пациентов.

5. Предложенная система оценки течения бронхиальной астмы и аллергического ринита «СОТ БА+АР» у детей, позволяет документировать клинический эффект лечения, и может быть рекомендована для практического применения врачам, проводящим аллерген-

специфическую иммунотерапию аллергенами клещей домашней пыли у детей.

6. У пациентов, получающих аллерген-специфическую иммунотерапию аллергенами клещей домашней пыли, целесообразно использовать разработанный повизитный план их ведения для повышения приверженности длительному лечению.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертационных исследований:

1. Гайдук И. М., Коростовцев Д. С., Шапорова Н. Л., Брейкин Д.В., **Трусова О.В.** Иммуноterapia у детей с пыльцевой аллергией // Практическая медицина. – 2011. – № 3-1 (50). – С. 115–118.
2. Гайдук И.М., Коростовцев Д.С., Шапорова Н.Л., **Трусова О.В.**, Брейкин Д.В. Иммуноterapia атопических заболеваний в педиатрической практике // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7 (5). – С. 42–48.
3. Гайдук И.М., Коростовцев Д.С., Шапорова Н.Л., **Трусова О.В.**, Брейкин Д.В. Эпидемиология аллергических заболеваний в детской популяции // Российская оториноларингология. – 2012. № 5. – С. 37–41.
4. Гайдук И.М., Коростовцев Д.С., Шапорова Н.Л., Брейкин Д.В., **Трусова О.В.**, Камаева И.А. Изменения иммунологических показателей при проведении сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у детей с поллинозом // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15 (1). – С. 51–54. DOI: 10.15789/1563-0625-2013-1-51-54.
5. **Трусова О.В.**, Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. Подтверждение этиологического диагноза у детей с аллергией на клещей домашней пыли, как необходимый этап при планировании курса аллерген-специфической иммунотерапии. Обзор литературы // Российский аллергологический журнал. – 2017. – №6. – С. 98–106.
6. **Трусова О.В.**, Камаев А.В., Макарова И.В. Проблемы выбывания пациентов с лечения сублингвальной аллерген-специфической терапией с аллергеном клещей домашней пыли, и пути их преодоления // Российский Аллергологический Журнал. – 2020. – Т. 17. – №2. – С. 53–60. DOI: 10.36691/RJA1364.
7. **Трусова О.В.**, Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. Эндоназальная провокационная проба с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом: вопросы методики и безопасности // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2020. – Т. 62(3). – С. 15–22. DOI:10.24411/2500-1175-2020-00002.
8. Камаев А.В., **Трусова О.В.**, Камаева И.А., Ляшенко Н.Л. Оптимизация терапии у детей с бронхиальной астмой легкого течения для улучшения контроля в период эпидемического подъема острых респираторных инфекций // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15(5). – С. 102–109. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-102-109.

9. **Трусова О.В.**, Камаев А.В., Макарова И.В. План ведения пациентов, получающих сублингвальную аллерген-специфическую терапию аллергеном пыльцы березы, и поддержание комплаентности пациентов // Российский Аллергологический Журнал. – 2020. – Т. 17. – № 3. – С. 64–73. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1385>.
10. **Трусова О. В.**, Камаев А. В., Трофимов В. И., Макарова И. В. Оценка клинической эффективности аллергенспецифической терапии с аллергенами клещей домашней пыли у пациентов с бронхиальной астмой с помощью индекса симптомов и препаратов // Практическая пульмонология. – 2020. – № 4. – С. 10–15.
11. **Трусова О.В.**, Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В., Столярова Е.А. Сенсibilизация к бытовым аллергенам у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в г. Санкт-Петербурге // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – Т. 65(2). – С.11–18. DOI:10.24412/2500-1175-2021-2-11-18.
12. Камаев А.В., **Трусова О.В.**, Камаева И.А. Возрастная эволюция бронхиальной астмы в педиатрической практике и подходы к улучшению прогноза заболевания // Медицинский Совет. – 2021. – Т. 11. – С. 78–86. DOI: 10.21518/2079701X-2021-11-78-86.
13. Коростовцев Д.С., **Трусова О.В.**, Камаев А.В. Система оценки эффективности сублингвальной иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 35–43. DOI: 10.17816/PED12435-43.
14. Камаев А. В., **Трусова О. В.**, Трофимов В. И., Макарова И. В., Гайдук И.М. Оценка клинической эффективности аллергенспецифической терапии с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой в течение 3-летнего периода лечения // Практическая пульмонология. – 2021. – № 1. – С. 13–18.
15. **Трусова О.В.** Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли при бронхиальной астме у детей // Практическая пульмонология. – 2021; № 2. – С. 9-16. DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12687.
16. **Трусова О.В.**, Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. Клинико-anamнестические характеристики и результаты аллергологического обследования у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом при аллергии на клещей домашней пыли // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – № 3 (66). – С. 40–48. DOI: 10.53529/2500-1175-2021-3-40-48.
17. **Трусова О.В.**, Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В., Платонова Н.Б. Сравнительная характеристика методов аллергологического обследования при аллергии на клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 2. – С. 19-26. DOI: 10.53529/2500-

1175-2022-2-19-26.

18. Гайдук И.М., **Трусова О.В.**, Камаев А.В., Аракелян Р.Н. Опыт проведения сублингвальной аллергенспецифической терапии у ребёнка с сахарным диабетом // Российский Аллергологический Журнал. – 2022. – Т. 19. – №1. – С. 152–157. DOI: 10.36691/RJA1525.

19. **Трусова О.В.**, Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В., Платонова Н.Б. Алгоритм отбора пациентов на лечение методом специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – 3: 24–33. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-24-33>

20. **Трусова О.В.**, Камаев А.В., Гайдук И.М., Кузнецова И.В. Эволюция бронхиальной астмы у детей в течение трех лет от постановки диагноза // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16(12). – С. 178–185. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-178-185.

21. Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., **Трусова О.В.**, Камаева И.А., Шапорова Н.Л. Зависимость концентрации тимического стромального лимфопоэтина от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных показателей легких у пациентов разных возрастных групп // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16(1). – С. 319–326. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326.

22. Камаев А.В., **Трусова О.В.**, Камаева И.А., Ляшенко Н.Л. Комплексный подход к лечению аллергического ринита у детей // Медицинский совет. – 2022. Т. 16(1). С. 184–189. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-184-189.

23. Камаев А.В., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., **Трусова О.В.** Астма: из детства во взрослую жизнь // Вестник терапевта. 2022. № 3 (54). URL: <https://therapyedu.ru/statyi/astma-iz-detstva-vo-vzroslyu-zhizn/> (дата обращения: 18.01.2023)

24. Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., **Трусова О.В.**, Шапорова Н.Л. Факторы риска увеличения лекарственной нагрузки у педиатрических пациентов с бронхиальной астмой в ходе десятилетнего проспективного наблюдения. // Вестник СурГУ. Медицина. – 2023. Т. 16, № 2. С. 45–51. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-45-51.

25. **Трусова О.В.**, Мизерницкий Ю.Л., Трофимов В.И., Камаев А.В., Платонова Н.Б. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на течение бронхиальной астмы у детей. // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2023; № 1. С. 16–25.

26. **Трусова О.В.**, Мизерницкий Ю.Л., Трофимов В.И., Камаев А.В., Платонова Н.Б. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на качество жизни при бронхиальной астме у детей. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № 3. – С. 32–40. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-3-32-40>

27. Камаев А. В., Мизерницкий Ю. Л., **Трусова О. В.**, Коростовцев Д. С. Стабильность фенотипических маркеров в ходе длительного наблюдения детей и подростков с бронхиальной астмой. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 303-304. – EDN LYPSTF.

Руководства:

«Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей (на правах руководства)». Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России/ Москва: АДАИР, 2021; Подольск: ОАО «Подольская Фабрика Офсетной Печати», 2021. — 198 с. ISBN 978-5-7151-0570-7

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АР – аллергический ринит

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

БА – бронхиальная астма

иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

КАП – кожные аллергологические пробы

КДП – клещи домашней пыли

КЖ – качество жизни

ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за первую секунду

ЭПП – эндоназальная провокационная проба

АСТ – тест контроля астмы

IgE – иммуноглобулин класса E

IL-10 – интерлейкин 10

РАQLQ(S) – вопросник качества жизни детей с бронхиальной астмой при стандартных нагрузках

