

## Длительность ремиссии после внутрикожной аллергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы

Е.В. Сидоренко, Л.Р. Выхристенко

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Беларусь, г. Витебск

### Long-term efficacy of allergen-specific immunotherapy of bronchial asthma

E.V. Sidorenko, L.R. Vykhristsenko

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

#### Аннотация

**Цель исследования.** Оценка клинической эффективности внутрикожной аллергенспецифической иммунотерапии при бронхиальной астме по результатам 7-летнего наблюдения.

**Материалы и методы.** 7 лет (2013-2019 гг) наблюдались 364 пациента с бронхиальной астмой (БА) аллергической и смешанной в возрасте 18-60 лет, получавших аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ) путем внутрикожного введения смеси водно-солевых экстрактов бытовых аллергенов. Ежегодно изучали эффективность АСИТ по мнению пациента (симптомы астмы не изменились, уменьшились незначительно, уменьшились значительно, отсутствуют), учитывали число и тяжесть обострений БА и факторы, влияющие на симптомы БА, продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии (длительность периода до первого обострения БА) в течение 5 лет после завершения АСИТ и агенты, воздействующие на эффективность иммунотерапии, безопасность лечения (местные и системные реакции).

**Результаты.** Большинство пациентов – 95,3% (347/364) получали АСИТ от 2 до 5 лет. Длительность АСИТ составила минимум 1 год у 4,7% (17/364) пациентов, максимум 5 лет у 7,7% (28/364) пациентов. После проведения 3 курсов (курс соответствует 12 месяцам лечения) АСИТ длительность постиммунотерапевтической ремиссии составила у 48% (175/364) пациентов 3 года, у 151 (41,5%) пациентов, прошедших от 2 до 5 курсов - более трёх лет. Эффективность АСИТ по мнению пациента составила 17-28,5% (отличный результат), 70,4-86,6% (хороший результат), 0,6-4,9% (удовлетворительный результат). При аллергической БА позитивное действие АСИТ в течение 3 и более лет наблюдалось у 96,6% (221/229) пациентов против 77,7% (105/135) со смешанной БА ( $p < 0,01$ ). Полная приверженность к лечению (АСИТ в течение 3 лет) отмечена у 89,6% (326/364) пациентов, при этом длительность постиммунотерапевтической ремиссии составила

#### Summary

**Aims.** Evaluation of the clinical efficacy of intradermal allergen-specific immunotherapy in bronchial asthma based on the results of 7-year follow-up in real clinical practice.

**Materials and Methods.** On the basis of the allergology department of the Vitebsk regional clinical hospital and allergological offices of the regional and city levels, 364 patients with allergic and mixed (allergic and non-allergic) bronchial asthma (BA) aged 18 to 60 years were observed for 7 years (2013-2019). Allergen-specific immunotherapy (ASIT) with intradermal administration of a mixture of water-salt extracts of household allergens. The effectiveness of ASIT was studied annually according to the patient's opinion (asthma symptoms did not change, decreased slightly, decreased significantly, were absent), taking into consideration the number, severity of asthma exacerbations, factors that could affect the course of asthma, the duration of post-immunotherapeutic remission (the duration of the period before the first exacerbation of asthma) within 5 years after completion of ASIT, factors affecting its effectiveness and safety of treatment (local and systemic reactions).

**Results.** The majority of patients - 95.3% (347/364) received ASIT for 2 to 5 years. The duration of ASIT was at least 1 year in 4.7% (17/364) patients, maximum 5 years in 7.7% (28/364) patients. After 3 courses (the course corresponds to 12 months of treatment) of ASIT, the duration of post-immunotherapeutic remission was 3 years in 48% (175/364) patients, and more than three years in 151 (41.5%) patients after 2 to 5 courses. According to the patient, the effectiveness of ASIT was 17-28.5% (excellent result), 70.4-86.6% (good result), 0.6-4.9% (satisfactory result). In allergic BA, the positive effect of ASIT for 3 or more years was observed in 96.6% (221/229) patients versus 77.7% (105/135) with mixed BA ( $p < 0.01$ ). Complete adherence to treatment (ASIT within 3 years) was observed in 89.6% (326/364) of patients, while the duration of post-immunotherapeutic remission was 3 to 5 years. General adverse reactions were observed in

от 3 до 5 лет. Общие побочные реакции наблюдались у 25,8% (94/364) пациентов, относились к категории лёгких, носили кратковременный характер.

**Заключение.** Внутрикожная АСИТ является эффективным и безопасным методом лечения аллергической и смешанной БА с исходно полным или частичным контролем. Длительность постиммунотерапевтической ремиссии от 3 до 5 лет наблюдалась после проведения АСИТ в течение 3 лет. Негативное влияние на результаты АСИТ оказывало наличие у пациентов ожирения и хронической обструктивной болезни лёгких.

### **Ключевые слова**

Бронхиальная астма, аллергенспецифическая иммунотерапия, клиническая эффективность

### **Введение**

БА входит в группу социально-значимых заболеваний вследствие широкой распространённости, утяжеления её течения, высоких экономических затрат для самого пациента и организаций здравоохранения [1, 2]. Распространённость БА в популяции составляет 1-18%. Примерно у 240 миллионов человек в мире диагностирована БА [3]. По прогнозам, через 15 лет БА может быть выявлена ещё у 100 млн человек [4].

В настоящее время для лечения БА предлагаются унифицированные схемы применения противоастматических лекарственных средств, не учитывающие фенотипы заболевания. Противовоспалительная терапия и применение бронхолитиков позволяют уменьшить симптомы БА и снизить частоту обострений заболевания, однако после снижения объема терапии или отмены лекарственных средств симптомы БА возобновляются.

Ступенчатый подход к лечению БА, рекомендованный в новой программе GINA 2019 [1], предусматривает определение фенотипа БА только в случае отсутствия контроля над симптомами БА и/или обострениями на 4-й ступени терапии, то есть, у наиболее тяжелых пациентов. Однако вследствие гетерогенности БА ответ на фармакотерапию (ФТ) может отличаться большой вариабельностью и нестабильностью на более ранних ступенях лечения, что определяет потребность в фенотип-ориентированной терапии. Программы лечения для большинства фенотипов БА за исключением аллергической БА еще находятся на стадии разработки. Терапия БА биологическими лекарственными средствами, основанная на молекулярной диагностике фенотипа, предложена для тяжёлой БА и является дорогостоящим

25.8% (94/364) of patients, they belonged to the light degree category, were short-term.

**Conclusion.** Intradermal ASIT is an effective and safe method of treating allergic and mixed asthma with initially controlled or partially controlled course. The duration of post-immunotherapeutic remission from 3 to 5 years was observed after ASIT for 3 years. The presence of obesity and chronic obstructive pulmonary disease in patients had a negative impact on the results of ASIT.

### **Keywords**

Bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, clinical efficacy

лечением, что ограничивает её внедрение в реальную клиническую практику.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – метод, продемонстрировавший наибольшую эффективность при лечении аллергической БА. АСИТ влияет на все звенья патогенеза болезни. Эффективность таких методов терапии, как подкожная и сублингвальная АСИТ имеет международную доказательную базу [5, 6]. Однако, механизмы и критерии отбора пациентов для различных методов введения, прогностические биологические маркеры эффективности лечения аллергенов ещё до конца не изучены. При АСИТ редко используются смеси бытовых аллергенов, лечение проводится преимущественно при контролируемом течении аллергической БА, в то время как у многих пациентов имеется смешанная БА с частичным уровнем контроля.

Вариабельность ответа на АСИТ существенно различается и зависит от аллергена, способа его введения, дозы, генетических особенностей пациента. Кроме того, наблюдаются существенные различия результатов лечения в клинических исследованиях и в реальной клинической практике. Клинические исследования проводятся с использованием строгих критериев отбора пациентов. Не учитываются факторы, во многом определяющие Это сокращает количество выбранных пациентов с БА, нуждающихся в АСИТ. Результаты эффективности в клинических исследованиях выше в сравнении с полученными в реальных клинических условиях. Ограниченные сроки исследований не позволяют оценить эффекты АСИТ в долгосрочной перспективе.

Цель исследования – оценка клинической эффективности внутрикожной АСИТ при бронхиальной астме по результатам 7-летнего наблюдения.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе аллергологического отделения УЗ «ВОКБ», областного и городского аллергологических кабинетов.

За период с 2013 по 2019 гг было проведено обследование 364 пациентов 18 – 60 лет (средний возраст 40,2 лет) с БА, которым проводили АСИТ в дополнение к стандартной ФТ, рекомендованной республиканским протоколом диагностики и лечения БА и международными документами.

*Дизайн:* открытое ретроспективно-проспективное исследование в реальной клинической практике (7 лет). Исследование было одобрено Комитетом по этике клинических испытаний Витебского государственного медицинского университета.

*Критерии включения:* пациенты, чей возраст соответствовал промежутку от 18 до 60 лет, с подтвержденным диагнозом БА аллергической и смешанной, контролируемым и частично-контролируемым течением, сенсбилизацией к бытовым аллергенам. Все пациенты подписали информированное согласие на момент исследования, разрешив доступ к архивной и текущей информации.

*Критерии не включения:* тяжелая сопутствующая соматическая патология, обострение хронических болезней, беременность и лактация, психические болезни, противопоказания к АСИТ, отказ от участия.

*Диагностика фенотипа бронхиальной астмы.* Клинический фенотип БА определяли на основании клиничко-anamnestические данных, результатов физикального и аллергологического обследований пациента, спирометрии (включая тест с бронхолитиками), содержания эозинофилов периферической крови, анализа ответа пациента на ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), результатов оценки иммунного статуса пациента, определения индекса массы тела.

*Характеристика групп пациентов.* Внутрикожную АСИТ получали 364 пациента. Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от фенотипа БА: 229 пациентов с аллергической БА вошли в 1 группу, 135 пациентов со смешанной БА составили 2 группу. Группы пациентов с различными формами БА не различались по полу и возрасту.

*Лечение пациентов.* АСИТ назначалась пациентам по показаниям, изложенным в международных и республиканских позиционных документах [7]. При частично-контролируемой БА перед назначением АСИТ проводилась предварительная адекватная корректировка фарма-

котерапии. Полный контроль БА достигался во время АСИТ на фоне приёма ИГКС. Использовали разработанный нами метод высокодозовой ускоренной внутрикожной АСИТ (инструкция по применению, утверждённая МЗ РБ, рег.№ 041-0413 от 04.10.2013). Пациентам вводили стандартный водно-солевой раствор смеси аллергенов клеща домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*) и домашней пыли в соотношении 1:1 внутрикожно паравертебрально, отступя 0,5-1 см от паравертебральной линии между 3-7 грудными позвонками. Курс наращивания дозы аллергена составил 14 дней, введение начинали с  $10^{-3}$  разведения смеси аллергенов. Аллерген в объёме 0,2 мл вводили в одну точку, большую дозу вводили в 2-5 точек. Поддерживающая доза аллергена соответствовала 1000 PNU (protein nitrogen unit – единица белкового азота), вводилась 1 раз в 3 недели. Ежемесячная курсовая доза составила 2550 PNU, суммарная доза аллергена за год - 30 600 PNU. Все пациенты получали рекомендованную клиническими протоколами ФТ. Объём ФТ определялся степенью тяжести и уровнем контроля симптомов БА.

*Оценка эффективности и безопасности лечения.* Эффективность лечения определяли ежегодно по общепринятой для оценки АСИТ 4-х балльной системе, учитывая мнение пациента [8]: 1 – неудовлетворительный эффект, отсутствие изменений симптомов БА; 2 - удовлетворительный эффект, незначительное уменьшение симптомов астмы; 3 - хороший эффект, значительное уменьшение симптомов астмы; 4 - отличный эффект, отсутствие симптомов астмы. Информацию собирали, опрашивая пациентов.

Исходно (до начала АСИТ) и далее ежегодно учитывали число обострений БА (с госпитализацией и без, вызовов бригад СМП) в течение года, руководствуясь современным и общепринятым определением обострений БА [9].

В течение 3 лет после окончания АСИТ оценивали продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии (длительность периода до первого обострения БА).

Ежегодно проводили анализ факторов, влияющих на течение БА и эффективность АСИТ [1]. После окончания АСИТ оценивали приверженность пациентов к лечению, используя шкалу Мориски-Грин [10].

Оценку безопасности АСИТ проводили путем учета местных и системных реакций согласно международных документов [7, 11].

*Статистические исследования.* Результаты исследования обрабатывались с помощью пакета

статистики Statistica 10 с использованием методов непараметрической статистики, выражались в виде медианы (Me) и квартилей [25-75]. Зависимые переменные сравнивались при помощи критерия Вилкоксона, независимые переменные – с использованием U-критерия Манна-Уитни, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Применяли непараметрический ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, при  $p < 0,05$  влияние считали значимым. Качественную корреляционную зависимость выявляли с помощью непараметрического корреляционного анализа, учитывали значение корреляции  $r > 0,4$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

*Оценка эффективности внутрикожной АСИТ пациентами.* За период 7 лет произведён анализ эффективности внутрикожной АСИТ у 364 пациентов (таблица 1). В течение каждого года наблюдения хороший и отличный эффекты наблюдались у подавляющего числа пациентов - от 70,4% до 86,6% в разные годы, удовлетворительный – от 1,1 до 4,9%. Неудовлетворительного эффекта от лечения зарегистрировано не было.

Суммарно годовых курсов АСИТ было проведено 1148. Эффект от 20,8% (239/1148) из них пациенты считали отличным, так как симптомы астмы у них отсутствовали полностью;

77,5% курсов дали хороший эффект от лечения, удовлетворительный эффект с незначительным уменьшением симптомов БА был отмечен после 1,7% проведённых курсов.

Большинство пациентов – 92% (335/364) получали АСИТ от 2 до 5 лет, 72% (262/364) пациентов получали АСИТ в течение 3-х лет (таблица 2). Целесообразность продолжения АСИТ оценивалась врачом после первого курса и далее ежегодно на основании анализа эффекта от лечения, наблюдения пациентами элиминационного режима в быту, приверженности к лечению.

*Число обострений БА.* Нами проведен анализ числа ежегодных обострений БА у пациентов на этапах проведения АСИТ и после окончания лечения в течение 5 лет. В течение года до начала АСИТ обострения БА без госпитализаций наблюдались у 55,5% (202/364) пациентов. Из них за скорой медицинской помощью обращались 38,6% (78/202) пациентов.

После 3 годовых курсов АСИТ отмечалось существенное снижение числа обострений без госпитализаций до полного их отсутствия у 48% (175/364) пациентов, у 151 (41,5%) пациентов, прошедших от 2 до 5 курсов, длительность постиммунотерапевтической ремиссии составила более трёх лет (таблица 3).

Выявлено существенное влияние продолжительности АСИТ на длительность постиммунотерапевтической ремиссии (рис. 1).

**Таблица 1. Оценка эффективности внутрикожной АСИТ по мнению пациента**

Этапы исследования	Результаты АСИТ				Всего
	Отличный эффект	Хороший эффект	Удовлетворительный эффект	Неудовлетворительный эффект	
2013г	83 (28,5%)	205 (70,4%)	3 (1,1%)	0	291
2014г	37 (20,3%)	142 (78%)	3 (1,7%)	0	182
2015г	27 (15,7%)	136 (79,1%)	9 (4,9%)	0	172
2016г	38 (23,2%)	125 (76,2%)	1 (0,6%)	0	164
2017г	28 (19,6%)	112 (78,3%)	3 (2,1%)	0	143
2018г	18 (13,4)	116 (86,6%)	0	0	134
2019г	8 (17%)	54 (83%)	0	0	62
Итого годовых курсов за 7 лет	239 (20,8%)	890 (77,5%)	19 (1,7%)	0	1148

Примечание: n – число пациентов здесь и далее в таблицах

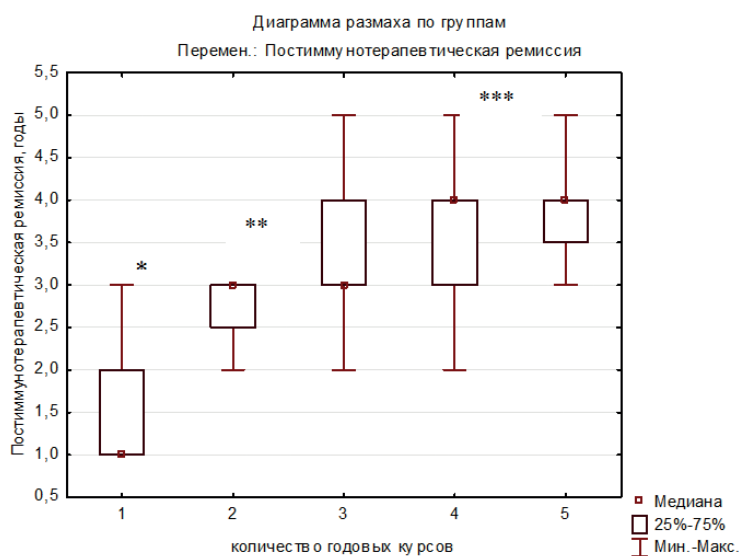
**Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от продолжительности внутрикожной АСИТ**

Количество пациентов	Длительность АСИТ, годы				
	1	2	3	4	5
	17 (4,7%)	20 (5,5%)	262 (72%)	36 (9,9%)	28 (7,7%)



**Таблица 3. Длительность постиммунотерапевтической ремиссии у пациентов с БА после внутрикожной АСИТ**

Количество пациентов	Длительность постиммунотерапевтической ремиссии				
	5 лет	4 года	3 года	2 года	1 год
	37 (10,2%)	114 (31,3%)	175 (48,1%)	27 (7,4%)	11 (3%)



**Рис. 1. Влияние внутрикожной АСИТ на длительность постиммунотерапевтической ремиссии**

\* - различия между группами 1 и 2,  $p < 0,001$ ; \*\* - различия между группами 2 и 3,  $p < 0,001$ ; \*\*\* - различия между группами 2 и 4,  $p < 0,001$

После проведения одного курса АСИТ длительность постиммунотерапевтической ремиссии составляла 1,0[1,0;2,0] год, после 2 и 3 курсов – 3,0[2,5;3,0] и 3,0[3,0;4,0] ( $p < 0,001$ ). Прохождение пациентами 4 и 5 курсов приводило к увеличению длительности постиммунотерапевтической ремиссии до 4,0[3,0;4,0] до 4,0[3,5;4,0] лет соответственно ( $p = 0,09$ ). У 17 пациентов, которые впервые использовали в лечении внутрикожную АСИТ, учитывали время наступления позитивного эффекта. Уменьшение симптомов БА отмечалось уже после 3 месяца от начала лечения у 24% (87/364). Затем эффект лечения постепенно нарастал у большинства пациентов. К 12-ти месяцам от начала АСИТ у 97% (353/364) пациентов отметили положительный эффект лечения.

Выявлены различия по длительности постиммунотерапевтической ремиссии у пациентов с аллергической и смешанной БА, которая составила 4 [3,0;4,0] и 3 [1,0;5,0] соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

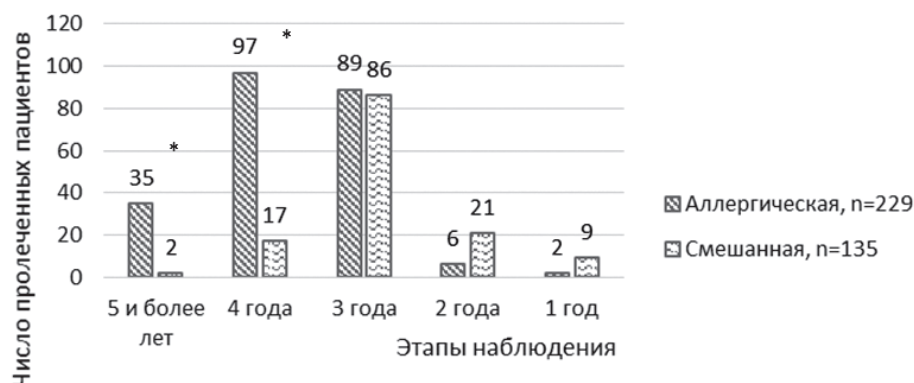
Длительность постиммунотерапевтической ремиссии 3 и более лет наблюдалась у 96,6% (221/229) пациентов с аллергической БА против

77,7% (105/135) пациентов со смешанной астмой, что демонстрирует необходимость проведения АСИТ в ранние сроки болезни, когда преобладает преимущественно аллергический характер воспаления.

*Факторы, отрицательно влияющие на течение БА.* Анализируя факторы, способные отрицательно влиять на течение БА и снизить эффективность лечения, выявили различия в группах пациентов с аллергической и смешанной БА (таблица 4).

Как видно из таблицы 4, большая длительность заболевания (в 1,69 раза выше, чем при аллергической) наблюдалась у пациентов со смешанной БА. Уровень контроля у пациентов с аллергической и смешанной БА до начала АСИТ также различался: доля пациентов с неконтролируемым течением БА была выше при смешанном фенотипе БА, чем при аллергическом и составила 28,9% (39/135) против 6,1% (14/229) соответственно.

В нашем исследовании показана важность ожирения и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Эти заболевания способны



**Рис. 2. Длительность постиммунотерапевтической ремиссии у пациентов с аллергической и смешанной БА**

\* - различия между группами аллергической и смешанной БА,  $p < 0,001$

**Таблица 4. Характеристика пациентов с аллергической и смешанной БА**

Показатели	Группы, форма БА, число пациентов	
	1-я, n=229	2-я, n=135
Длительность болезни, Me[25,0;75,0]	7,0 [4,0;11,0]	13,0 [4,0;16,0]*
Отягощенная наследственность по аллергии, n (%)	139 (61%)	42 (31,1%)*
Длительное воздействие аллергена в быту, n (%)	174 (76%)	50 (37%)*
Наличие длительного контакта с триггерами на рабочем месте, n (%)	35 (15,3%)	24 (17,7%)
БА с полным контролем, n (%)	50 (21,8%)	11 (8,1%)*
БА с частичным контролем, n (%)	165 (72,1%)	85 (63%)
БА с отсутствием контроля, n (%)	14 (6,1%)	39 (28,9%)*
Контроль БА до проведения АСИТ, баллы, Me[25,0;75,0]	22[16,0;22,0]	20[15,0;20,5]
Контроль БА после окончания АСИТ, баллы, Me[25,0;75,0]	25[22,0;25,0]**	25[21,0;25,0]**
Сопутствующая ХОБЛ, n (%)	0	8 (5,9 %)*
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	23 (10%)	54 (40%)*

Примечание:

\* -  $p < 0,001$  - отличие между 1-й и 2-й группами (критерий Манна-Уитни)

\*\* -  $p < 0,001$  - отличие уровня контроля БА до и после АСИТ в группе (критерий Вилкоксона)

ухудшить протекание БА и ответ на терапию. При наличии смешанной БА число пациентов с ожирением или избыточной массой тела было большим (40% против 10%), а сопутствующая ХОБЛ (overlap-синдром) была диагностирована лишь при смешанной БА (8/135).

При аллергической БА чаще ( $p < 0,001$ ) наблюдалась полисенсibilизация к пыльцевым, пищевым аллергенам, но без клинических проявлений, отягощённая по атопии наследственность, наличие сопутствующего ринита, постоянного контакта с аллергенами в быту, которые могли негативно влиять на эффект АСИТ.

Проведенный корреляционный анализ выявил, что форма (фенотип) БА ( $p < 0,001$ ,  $r = -0,741$ ), наличие ХОБЛ ( $p = 0,007$ ,  $r = -0,798$ ) и ожирения ( $p < 0,001$ ,  $r = -0,638$ ) оказывали отрицательное влияние на длительность постиммунотерапевтической ремиссии. Так, в 1 группе наблюдалась более длительная постиммунотерапевтическая ремиссия – 4 [3,0;4,0] года против 3 [1,0;5,0] лет в группе смешанной БА ( $p < 0,001$ ). В свою очередь, влияние на длительность постиммунотерапевтической ремиссии таких факторов как пол, длительность заболевания, отягощённая по аллергии наследственность, воздействие

аллергенов, уровень контроля БА подтверждено не было ( $r < 0,4$ ).

Полная приверженность к лечению отмечена у 89,6% (326/364) пациентов, включенных в исследование, завершивших рекомендуемый врачом 3-х летний курс АСИТ. Длительность постиммунотерапевтической ремиссии в этой группе составила 3 и более лет. Недостаточная приверженность к лечению выявлена у 10,4% (37/364). Установлено, что причиной этого была необходимость посещения аллергологического кабинета (1 раз в 21 день как минимум 1 год) для введения поддерживающих доз аллергенов.

**Безопасность АСИТ.** Местные реакции (зуд, гиперемия, волдырь в месте введения) на внутрикожное введение смеси аллергенов наблюдались у всех 364 (100%) пациентов, имеющих сенсibilизацию к этим аллергенам, исчезали самопроизвольно в течение 1-2 часов. Общие реакции в виде кашля, ринита наблюдались у 25,8% (94/364) пациентов, появлялись в конце этапа наращивания дозы, носили кратковременный характер, хорошо купировались назначением антигистаминных препаратов, не требовали прекращения курса лечения.

### Обсуждение

Таким образом, нами проведено первое исследование, оценивающее постиммунотерапевтическую эффективность внутрикожной АСИТ. В отличие от ФТ астмы, которая действует немедленно или ее максимальный эффект проявляется в течение нескольких недель, эффективность АСИТ может оцениваться только в долгосрочной перспективе (месяцы, годы).

Мы использовали метод внутрикожной АСИТ с ускоренным введением смеси бытовых аллергенов, продемонстрировавший высокую эффективность, удобство в использовании и безопасность, успешно применяющийся в течение более 20 лет в отделении аллергологии областной клинической больницы г. Витебска [12,13]. Чаще всего, у большинства пациентов выявляется сенсibilизация к нескольким бытовым аллергенам, но при лечении БА достаточно редко применяются смеси аллергенов.

Если аллерген вводится внутрикожно, большая часть его транспортируется антиген представляющим клеткам кожи – дендритным клеткам Лангерганса (в базальном слое эпидермиса) и дендритным клеткам дермы в самый близко расположенный к месту введения лимфатический узел. В лимфатическом узле запускается иммунный ответ. Данный факт является значи-

тельным преимуществом внутрикожной АСИТ. Если аллерген вводится подкожно, то только небольшая его часть (<1%) достигает местного лимфатического узла [14].

Безопасность внутрикожной АСИТ по сравнению с подкожной АСИТ повышается из-за хорошего визуального контроля выраженности реакции в месте введения, что даёт возможность адекватно корректировать дозу вводимого аллергена. При подкожной инъекции аллерген с высокой вероятностью попадает в сосудистую сеть. Это может вызвать достаточно тяжёлые системные аллергические реакции, в том числе анафилаксию [15]. Исходя из вышеизложенного, внутрикожная АСИТ наиболее безопасна.

Применение АСИТ в реальной клинической практике позволило охватить широкий круг пациентов с разными фенотипами БА (аллергическая и смешанная) и улучшить отбор пациентов для АСИТ. Продемонстрировано, что при лечении пациентов с БА необходимо в большей степени принимать во внимание индивидуальные характеристики пациента, которыми являются фенотип БА, наличие сопутствующей патологии, уровень контроля БА. На продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии после завершения АСИТ оказывали негативное влияние фенотип (смешанная БА), а так же наличие у пациентов ожирения и хронической обструктивной болезни лёгких. Как правило для АСИТ отбирают пациентов с контролируемым течением БА [6, 16], но следует учитывать, что уровень контроля может быть низким при назначении неадекватной терапии, неправильной технике ингаляций, при невысокой приверженности пациента к терапии. Мы корректировали терапию, контролировали технику ингаляций, информировали пациента о режиме лечения аллергенами и назначали АСИТ. Другие исследования также демонстрируют назначение АСИТ при частично контролируемом течении БА [17, 18]. Более того, было показано, что клинический эффект АСИТ при неконтролируемой БА был более значимым, проявлялся в снижении средних доз ИГКС.

В большинстве исследований в качестве основного параметра эффективности АСИТ используются клинические показатели [19], поскольку биомаркёры (уровень эозинофилов в индуцированной мокроте, эозинофилы крови, уровень IgE-антител и др. не всегда коррелируют с клинической эффективностью. Мы использовали для оценки результатов АСИТ учет частоты обострений БА, продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии (дли-

тельность периода до первого обострения БА), мнение пациента об изменении симптомов БА. Результаты нашего 7-летнего исследования подтверждают данные в отношении протективного действия АСИТ на течение смешанной и аллергической БА. Клиническое улучшение в группах АСИТ выразилось уменьшением всех симптомов БА уже после первого года проведения АСИТ в сравнении со стартовыми показателями.

Согласно литературным данным, результаты исследований, целью которых была оптимизация продолжительности АСИТ, часто противоречивы. Как правило, проведение АСИТ рекомендовано от 3 минимум до 5 максимально лет [6, 14]. В текущем исследовании положительные эффекты АСИТ наблюдались после 1-года лечения с дальнейшим улучшением в течение 2-го и 3-го года. Максимальному числу пациентов было проведено 3 и более курсов внутрикожной АСИТ – 82,2% (299/364). 3 курса получили 72% (262/364), а 10,2% (37/364) – 4 и 5 курсов. Преимуществом АСИТ перед ФТ является сохранение её эффектов после завершения лечения [20]. После 3 лет лечения постиммунотерапевтическая ремиссия у 48% (175/364) пациентов составила 3 года, у 41,5% (151/364) пациентов, прошедших от 2 до 5 курсов, период до первого обострения БА длился более трёх лет, 10,5% пациентов отметили существенное уменьшение симптомов. Положительные результаты сохранялись до 5 лет после окончания внутрикожной АСИТ. Таким образом, эффективность АСИТ в реальной клинической практике зависит от продолжительности лечения, которая должна быть достаточной – по нашим данным от 3 до 5 лет.

Вследствие отсроченного эффекта действия АСИТ и необходимости длительного лечения большое значение имеет приверженность к ле-

чению, которая представляет собой одну из детерминант, повышающих эффективность АСИТ. Мало кто заканчивает продолжительный курс иммунотерапии в 3 года, даже при проведении сублингвальной АСИТ, когда пациент принимает аллерген, не посещая врача [21]. Как отмечает ВОЗ, в развитых странах приверженность к лечению составляет в среднем примерно 50%, что оказывает негативное влияние на результаты лечения пациентов [22] и повышает расходы на здравоохранение. В нашем исследовании полная приверженность к АСИТ отмечалась у 89,6% (326/364) пациентов, чему способствовало обучение пациентов, индивидуальное консультирование, ежемесячный контроль проводимого лечения, хорошая переносимость и безопасность лечения. Следует отметить, что пациенты активно участвовали в лечении, понимая цели и задачи АСИТ. Важным аспектом достижения эффекта АСИТ является соблюдение пациентом режима лечения и элиминационного режима в быту.

### Выводы

1. Внутрикожная АСИТ является эффективным, безопасным и удобным методом лечения как аллергической, так и смешанной БА с исходно контролируемой или частично контролируемой, характеризуется высокой приверженностью, чему способствует индивидуальный подход к пациентам.
2. Лучшие эффекты внутрикожной АСИТ наблюдались при проведении её в течение 3 лет, постиммунотерапевтическая ремиссия сохранялась более 3 лет.
3. На продолжительность ремиссии БА после завершения АСИТ оказывают негативное влияние наличие у пациентов ожирения и хронической обструктивной болезни лёгких.

### Литература

1. Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019 GINA Report [Electronic resource]. World Health Organization. Mode of access: <http://ginasthma.org/2019-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. Date of access: 10.12.2019.
2. Brozek G. et al. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: four repeated surveys from 1993–2014. *Respir Med.* 2015 Aug; Vol.109, N 8: 982–990.
3. World Health Organization (WHO): Fact-sheet on Asthma. [Electronic resource] // World Health Organization (WHO). Mode of access: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Date of access: 06.11.2019.
4. Bateman E.D. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008; 31(1): 143–78. DOI: 10.1183/09031936.00138707.
5. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy [Electronic resource]. EAACI Clinical and Translational Allergy. – Mode of access: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-2-20/>. Date of access: 04.09.2019.
6. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 556–568.
7. Bousquet J, Lockey R., Malling H.J. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases. *Allergy.* 1998; 53: 1–42.
8. Адо А.Д. Частная аллергология. М.: Медицина, 1976, 512 с.
9. Virchow J.C., Backer V., de Blay F. et al. Defining moderate asthma exacerbations in clinical trials based on ATS/ERS joint statement. *Respir Med.* 2015; 109: 547–56.



10. Morisky D.E., Green L.V., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24: 67–74.
11. Canonika G.W. et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007; 62(3): 317–324.
12. Выхристенко Л.Р. Внутривенная аллергенспецифическая иммунотерапия при atopической бронхиальной астме. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2014; №3: 21–28.
13. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Новиков П.Д. и др. Оценка эффективности комбинированных методов иммунотерапии больных atopической астмой. *Аллергология и иммунология* 2007; Т. 8, №2: 196–198.
14. Cox L., Compalati E., Kundig T. et al. New directions in immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13: 178–195.
15. Radulovic S., Wilson D., Calderon M. et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011; 66: 740–752.
16. Canonika G.W. et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007; 62(3): 317–324.
17. De Blay F., Kuna P., Prieto L. et al. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma—post hoc results from a randomised trial. *Respir Med*. 2014; 108: 1430–1437.
18. Gionfriddo M.R., Hagan J.B., Rank M.A. Why and how to step down chronic asthma drugs. *BMJ*. 2017; 359: j4438.
19. Passalacqua G., Canonica G.W. Allergen immunotherapy: history and future developments. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016; 36(1): 1–12. doi:10.1016/j.iac.2015.08.001.
20. Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(1 Suppl.): 1–55.
21. Incorvaia C., Mauro M., Leo G. et al. Adherence to sublingual immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016; 16: 12. doi:10.1007/s11882-015-0586-1.
22. De G.S., Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003; 2: 323. doi:10.1016/S1474-5151(03)00091-4.

#### Сведения об авторах:

Сидоренко Е.В. – старший преподаватель кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Выхристенко Л.Р. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой врача общей практики с курсом поликлинической терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра врача общей практики с курсом поликлинической терапии.

E-mail: astra-ev@yandex.ru – Сидоренко Елена Викторовна.

Поступила 30.07.2020 г.