

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права
УДК: 616.248:615.37

СИДОРЕНКО ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИКОЖНОЙ И СУБЛИНГВАЛЬНО-
ПЕРОРАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ
ПРИ БЫТОВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

Автореферат диссертации
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Витебск, 2024

Работа выполнена в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель:	Выхристенко Людмила Ростиславна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Официальные оппоненты:	Юпатов Геннадий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» Зафранская Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой иммунологии учреждения образования «Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова» Белорусского государственного университета
Оппонирующая организация:	государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Защита диссертации состоится 17 мая 2024 года в 11-00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03. 16. 01 при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, конференц-зал морфологического корпуса. Телефон +375 212 64 81 57; e-mail: ialjatos@gmail.com.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Автореферат разослан 16 апреля 2024 г.

Учёный секретарь
совета по защите диссертаций Д 03. 16. 01
кандидат медицинских наук, доцент

Лятос И.А.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) входит в группу социально значимых заболеваний вследствие широкой распространённости, утяжеления её течения, высоких экономических затрат для самого пациента и организаций здравоохранения [Global Initiative for Asthma (GINA), 2023]. Приоритетным направлением, способствующим улучшению течения и исходов БА, является персонализированная терапия с учётом фенотипов и эндотипов БА. При аллергической БА (АБА) и смешанной (аллергической и неаллергической) БА (СБА), обусловленной воспалением второго типа (Т2-воспаление), с контролируемым течением используется аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), которая влияет на все звенья патогенеза болезни, предупреждая прогрессирование БА. Вариабельность ответа на АСИТ и её безопасность существенно зависят от способа введения аллергена и его дозы. Эффективность высокодозовой подкожной или сублингвальной АСИТ имеет международную доказательную базу [World Allergy Organization position paper 2013 update, G.W. Canonica [at al.], 2016]. Исследований с использованием альтернативных методов введения аллергенов – внутрикожного и низкодозового сублингвального, перорального при БА чрезвычайно мало, хотя они считаются перспективными, т.к. иммунологическая толерантность к аллергену достигается с дополнительным участием системы иммунитета слизистых оболочек и кожи [Bertolini T.V., 2021; Pinheiro-Rosa N., 2021]. Опубликованы единичные исследования эффективности либо сравнительной эффективности этих методов АСИТ, мало изучены долгосрочные эффекты и причины утраты контроля БА вследствие ограниченных сроков рандомизированных клинических испытаний. Клинические испытания эффективности и безопасности АСИТ часто исключают пациентов с БА среднетяжелого течения, с недостаточным контролем, с сопутствующими аллергическими заболеваниями и/или коморбидной патологией, курящих пациентов и др. Доказательства, полученные в условиях реальной клинической практики (РКП), т.е. вне строго контролируемых клинических исследований, позволяют обобщить влияние медицинских технологий на различные исходы их применения [Колбин А.С., 2023].

В Республике Беларусь в РКП научные исследования отдалённых результатов альтернативных методов АСИТ при астме не проводились. Данное исследование в РКП направлено на оптимизацию результатов АСИТ и основано на комплексной оценке ранних и долгосрочных клинико-иммунологических эффектов и фармакоэкономической составляющей высокодозовой внутрикожной и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ при различных фенотипах БА.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Тематика диссертационной работы соответствует п. 4.1 перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. №190 «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 годы», перечню приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности Республики Беларусь на 2021–2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156.

Диссертационная работа выполнена в рамках НИР кафедры общей врачебной практики Витебского государственного медицинского университета: «Разработка методов диагностики, лечения и профилактики хронических неинфекционных заболеваний», зарегистрированной в Центре государственной регистрации НИОКР Республики Беларусь, № государственной регистрации 20181732 от 11.10.2018, сроки выполнения 2018–2022гг.

Цель и задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: оценка длительности постиммунотерапевтической ремиссии (ПИТР) при использовании низкодозовой сублингвально-пероральной (с/п) АСИТ и высокодозовой внутрикожной (в/к) АСИТ при бытовой БА в реальной клинической практике.

Задачи исследования:

1. Оценить раннюю клинико-иммунологическую эффективность различных методов АСИТ при аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической) БА с контролируемым и частично контролируемым течением.

2. Оценить долгосрочную эффективность и безопасность высокодозовой в/к и низкодозовой с/п АСИТ, определить оптимальную продолжительность проведения АСИТ.

3. Оценить вклад факторов, оказывающих позитивное и негативное влияние на эффективность АСИТ, приверженность терапии.

4. Разработать персонализированный подход к выбору метода АСИТ при различных фенотипах бронхиальной астмы БА с учетом результатов комплексной оценки клинико-иммунологической и фармакоэкономической эффективности.

Объект исследования: пациенты с БА с сенсibilизацией к бытовым аллергенам.

Предмет исследования: клинические, функциональные, аллергологические, лабораторные, иммунологические показатели, качество жизни обследуемых.

Научная новизна

1. Впервые в условиях реальной практики продемонстрирована высокая клиническая эффективность высокодозовой внутрикожной АСИТ и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ смесью бытовых аллергенов при контролируемом и частично контролируемом течении аллергической и смешанной БА, превышающая фармакотерапию.

2. Индукция иммунологической толерантности к аллергенам достигается как при низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ, так и при высокодозовой внутрикожной АСИТ и опосредована модуляцией уровней антител класса иммуноглобулинов (Ig) Е и иммунорегуляторных цитокинов – интерлейкинов (IL) IL-8, IL-5, трансформирующего фактора роста бета (TGF-β).

3. Впервые в Республике Беларусь изучены долгосрочные эффекты высокодозовой внутрикожной АСИТ, низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ в реальной практике, выявлена зависимость продолжительности постиммунотерапевтической ремиссии от количества курсов АСИТ и установлены факторы, влияющие на ее продолжительность.

Положения, выносимые на защиту

1. Предпочтительными методами лечения в сравнении с фармакотерапией при бытовой аллергической и смешанной БА с исходно контролируемым или частично контролируемым течением являются высокодозовая внутрикожная и низкодозовая сублингвально-пероральная АСИТ, которые в течение 12-месячного периода наблюдения (первый курс АСИТ) снижают частоту и длительность обострений астмы на 100%, потребность в β₂-агонистах короткого действия на 100% и ингаляционных глюкокортикостероидов на 50%, повышают уровень контроля астмы до полного и улучшают качество жизни.
2. Достижение иммунологической толерантности к аллергенам напрямую не зависит от вводимой дозы аллергена, поскольку высокодозовая и низкодозовая АСИТ демонстрируют схожую клиническую эффективность при аллергической и смешанной БА и модулируют уровни IgE-антител, IL-8, IL-5 и TGF-β.
3. Постиммунотерапевтическая ремиссия у пациентов с аллергическим и смешанным фенотипами БА наблюдается после завершения 3-х летних курсов высокодозовой внутрикожной или низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ в течение 3-5 лет. Позитивное влияние на продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии БА после завершения АСИТ оказывают аллергический фенотип БА, высокая приверженность лечению, проведение АСИТ не менее 3-х лет.

4. Методом выбора при бытовой смешанной и аллергической БА является низкодозовая сублингвально-пероральная АСИТ, демонстрирующая оптимальное сочетание затрат и эффективности, не требующая госпитализации, обладающая высоким уровнем безопасности и приверженности лечению. В качестве терапии 2-й линии возможно применение высокодозовой внутрикожной АСИТ.

Личный вклад соискателя учёной степени

Настоящая работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором.

Выбор направления исследования, постановка задач выполнены совместно с научным руководителем д.м.н. Л.Р. Выхристенко. Личный вклад соискателя состоит в анализе зарубежной и русскоязычной литературы с проведением патентно-информационного поиска, оценке актуальности выбранной темы, разработке первичной учетной документации и дизайна исследования. Автор самостоятельно проводил отбор пациентов для исследования, их клиническое и лабораторное обследование, анализ полученных результатов. Автор выражает благодарность заведующему аллергологическим отделением учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» Захаровой О.В. и сотрудникам отделения за помощь в подборе и обследовании пациентов, сотрудникам иммунологического отдела научно-исследовательской лаборатории Витебского государственного медицинского университета за техническую помощь в проведении клинического и иммунологического обследований пациентов. Автором самостоятельно проводился анализ и сбор медицинской документации, анкетирование и наблюдение пациентов, составление и обработка статистической базы данных, формулирование и изложение выводов в диссертационной работе.

По материалам диссертационного исследования опубликованы статьи в рецензируемых журналах [1-А – 9-А], сборниках материалов конференций [10-А – 14-А] и тезисы докладов [15-А – 19-А].

Совместно с научным руководителем диссертационного исследования разработана и зарегистрирована в Национальном центре интеллектуальной собственности компьютерная программа «AsthmaHelp» (№1539-КП от 12.08.2022г) [20-А].

Личный вклад соискателя в научные результаты, вошедшие в диссертацию, составляет 85%.

Апробация результатов диссертации и информация об использовании её результатов

Основные материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на Республиканской научно-практической конференции с

международным участием «Новые перспективы в диагностике и лечении аллергических заболеваний» (Гомель, 2017); XVII международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск 2017); IX научно-практической конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины» (Москва, 2017); ежегодных научных сессиях сотрудников Витебского государственного медицинского университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Витебск 2018, 2019, 2020, 2021, 2122); 70-ой итоговой научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2018); VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, Российская федерация, 2018); Республиканской конференции с международным участием «Новые методы диагностики и лечения аллергии и иммунодефицитов» (Витебск, 2019); XI научно-практической конференции «Academic research in multidisciplinary innovation» (Амстердам, Нидерланды, 2020); Республиканской конференции с международным участием «Инновационные технологии диагностики и лечения аллергии и иммунопатологии» (Витебск, 2021); III Республиканской конференции с международным участием «Витебская весна 2022: Инновации аллергологии и иммунологии», посвящённой памяти профессора Д.К. Новикова (Витебск, 2022); IV Республиканской конференции с международным участием «Витебская весна 2023: Инновации аллергологии и иммунологии», посвящённой памяти профессора Д.К. Новикова (Витебск, 2023, победитель конкурса исследователей).

Результаты исследования внедрены в работу учреждений здравоохранения «Витебская областная клиническая больница», «Витебская городская центральная поликлиника», «Гродненская университетская клиника», «Гомельская областная клиническая больница», «4-я городская детская клиническая больница» г. Минск, в учебный процесс учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения «Белорусский государственный медицинский университет», что подтверждено 10 актами внедрения.

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертационной работы опубликованы 19 научных работ (7,92 авторских листа), в том числе 9 статей в научных журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь (1 из них единолично) (6,42 авторских листа), которые соответствуют требованиям п.19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь.

Разработана и зарегистрирована в Национальном центре интеллектуальной собственности компьютерная программа «AsthmaHelp» (№1539-КП).

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы описания материалов и методов исследований, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, заключения, рекомендаций по практическому применению, библиографического списка, включающего 140 использованных источников и публикации автора (19 работ), 2 приложений. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 9 рисунков и 41 таблицу.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Проведено открытое ретроспективно-проспективное исследование в реальной клинической практике. Исследование одобрено комитетом по этике клинических испытаний Витебского государственного медицинского университета, протокол от 5 апреля 2017г. № 2.

В исследование приняли участие 474 пациента с контролируемой и частично контролируемой АБА и СБА с выявленной сенсibilизацией к бытовым аллергенам.

Все пациенты были распределены на 3 группы: в/к АСИТ, n=364, средний возраст $39,3 \pm 2,36$ лет; с/п АСИТ, n=51, средний возраст $40 \pm 3,14$ лет; фармакотерапия (ФТ), n=59, средний возраст $39,65 \pm 2,48$ лет. Каждая группа была разделена на две однородные по полу и возрасту подгруппы в зависимости от фенотипа БА (АБА и СБА). Пациентам с отсутствием контроля БА (<20 баллов согласно тесту по контролю над астмой АСТ) была проведена коррекция фармакотерапии, и к моменту начала АСИТ контроль БА был повышен до частично контролируемого.

Все пациенты получали стандартную ФТ согласно республиканскому протоколу диагностики и лечения БА и международным рекомендациям GINA.

Пациенты получали в/к АСИТ согласно инструкции по применению, утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь (рег.№ 041-0413 от 04.10.2013) раствором смеси аллергенов домашней пыли и клеща домашней пыли (1:1) внутрикожно паравертебрально. Продолжительность курса лечения в стационаре составила 14 дней. Поддерживающую дозу аллергена (1000 PNU) вводили 1 раз в 3 недели. Суммарная курсовая доза аллергена за год составила 30 600 PNU.

Пациенты групп с/п АСИТ получали низкодозовую аллерговакцину на гранулах из сахарной крупки, произведенную аптекой первой категории

Витебского государственного медицинского университета. Состав и дозы аллерговакцины аналогичны таблетированной форме пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П (производитель – «Диалек», г. Минск), разработанной нами ранее и изученной в рамках пострегистрационных клинических испытаний. В состав аллерговакцины включены аллерген домашней пыли, аллерген клеща *D. Pteronyssinus*, аллерген библиотечной пыли, аллерген пера подушки в соотношении 2:1:1:1. В соответствии с разработанной нами схемой лечения ежемесячная доза пероральной низкодозовой аллерговакцины составляла 0,6 мкг (115 PNU). Курсовая суммарная доза в год – 13,6 мкг (1360 PNU).

Группа ФТ являлась группой положительного контроля.

Сравнительную оценку клинико-иммунологической эффективности в/к и с/п АСИТ проводили через 6 и 12 месяцев посредством мониторинга потребности в β_2 -агонистах короткого действия, ингаляционных глюкокортикостероидах (ИГКС), уровня контроля БА (в баллах) по данным опросника АСТ – тест [QualityMetric Incorporated, 2002, 2009, GINA 2023], качества жизни (КЖ) с помощью опросника AQ-20 (самый высокий показатель КЖ равен 0 баллов, а самый худший - 20 баллов) [Barley, E.A., 1999]. Эффективность лечения по мнению пациента определяли по общепринятой для оценки АСИТ 4-х балльной системе [Адо, А.Д., 1976], приверженность терапии - по валидизированной шкале опросника Мориски-Грин [Morisky D.E., 1986].

Исходно и через 12 месяцев, используя иммуноферментный анализ, определяли в сыворотке крови пациентов концентрацию специфического IgE к клещу *Dermatophagoides Pteronyssinus* с применением тест-системы DR.Fooke, GmbH, Germany, Lot 5111102 PKL. Уровни TGF- β , IL-8 и IL-5 определяли с помощью тест-систем Wuhan Fine Biotech Co, Ltd., China, Code: EH0200, Batch No: H 0200F069Y, H 0205F069Y, H 0287F069Y. Учитывали реакцию универсальным фотометром Ф 300 ТП (ОАО «Витязь», Беларусь) при $\lambda=450$ нм.

Долгосрочные эффекты АСИТ оценивали, наблюдая за пациентами, получавшими в/к АСИТ 7 лет, с/п АСИТ – 5 лет. Исходно (до начала АСИТ) и далее ежегодно учитывали число бессимптомных дней, число обострений БА (с госпитализацией и без неё, вызовов бригад скорой медицинской помощи в течение года), руководствуясь современным определением обострений БА [Virchow, J.C., 2015]. Учитывали наличие модифицируемых и немодифицируемых факторов, влияющих на длительность ПИТР [GINA, 2020-2023]. Безопасность лечения в течение всего срока наблюдения оценивали путём учёта нежелательных общих и местных реакций [ЕААСІ, 2019].

Экономическую эффективность методов АСИТ изучали при помощи фармакоэкономического анализа «стоимость-эффективность». Учитывали потребность пациентов в β_2 -агонистах короткого действия, ИГКС, число бессимптомных дней, число обострений БА (в том числе потребовавших госпитализации), стоимость амбулаторного лечения, затратность лечения БА в течение года для каждого метода лечения. Вычисляли инкрементальный показатель

эффективности затрат (ICER), коэффициент «затраты-эффективность» (CER) и для всех методов лечения в группах.

Статистическую обработку данных, полученных в ходе исследования, проводили с помощью программы Statistica версии 10 (StatSoft, США). Значения показателей представляли в виде Me (25 – 75), где Me – медиана, 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей. Оценку нормальности распределения проводили с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Две группы сравнивали с использованием U-критерия Манна-Уитни, при сравнении трёх и более групп применяли поправку Бонферрони. 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 $r > 0,4$. Используя ROC-анализ, определяли численный показатель площади под кривой (Area Under Curve, AUC), точки отсечения со специфичностью и чувствительностью. При $0,5 < AUC < 0,6$ модель считали неудовлетворительной, при $AUC = 0,7-0,8$ – качество модели хорошее, при $0,8 < AUC < 0,9$ – очень хорошее, при $AUC = 0,9-1,0$ – отличное.

Основные результаты исследования

Высокодозовая внутрикожная АСИТ: клинические эффекты первого курса (12 месяцев)

Эффективность в/к АСИТ при АБА и СБА в сравнении с ФТ оценивалась у 72 пациентов, которые были разделены следующим образом: группа 1, АСИТ - 18 пациентов (10 женщин, 8 мужчин) с АБА; группа 2, АСИТ - 18 пациентов (12 женщин, 6 мужчин) со СБА; группа 3, ФТ - 18 пациентов (10 женщин, 8 мужчин) с АБА; группа 4, ФТ - 18 пациентов (11 женщин, 7 мужчин) со СБА; без межгрупповых различий по полу и возрасту.

Потребность в короткодействующих $\beta 2$ -агонистах снизилась в группах 1 и 2 через 12 месяцев лечения на 100% (с 8 [4,0; 11,0] до 0 [0,0; 0,0], $p < 0,001$ в группе 1; и с 9 [5,0; 18,0] до 0 [0,0; 7,0], $p < 0,001$ в группе 2), тогда как в группах 3 и 4 существенного снижения их доз не наблюдалось.

В течение года наблюдения продемонстрировано снижение потребности в ИГКС до полной отмены в группе 1 (со 100 [100; 800] до 0 [0,0; 0,0], $p < 0,001$) и на 50% в группе 2 (с 800 [400; 1600] до 400 [100; 1200], $p < 0,001$). Потребность в ИГКС у пациентов 3 и 4 групп не изменилась.

Установлено, что в/к АСИТ оказывала благоприятное влияние на уровень контроля БА. Исходно по данным АСТ-теста в группах 1 и 3 пациентов с АБА была частично контролируемой (20,0 [16,0; 22,0] и 20,0 [16,0; 21,5] соответственно), а в группах 2 и 4 пациентов со СБА неконтролируемой (17,0 [15,0; 19,5] и 16,5 [14,5; 20,0] соответственно). Через 12 месяцев лечения уровень контроля повысился в группах 1 и 2 до полного (25 [22,0; 25,0] и 25 [21,0; 25,0] соответственно, $p < 0,001$), в группе 3 не изменился, а в группе 4 повысился до частично контролируемого. В группах 3

и 4 (ФТ) различия по баллам АСТ-теста выявлены не были, что было связано с низкой приверженностью пациентов лечению ИГКС.

Исходно КЖ пациентов оценивалось в 7,6-12 баллов без межгрупповых различий. Через 12 месяцев лечения оно улучшилось в группах 1 (3 балла) и 2 (6 баллов), получавших в/к АСИТ ($p < 0,001$), а в группах ФТ 3 и 4 практически не изменилось ($p = 0,12$ и $p = 0,07$ соответственно).

Число обострений БА без госпитализаций составило в год, предшествующий включению в исследование, 1 [0,0; 4,0] в группах 1 и 2, в 3 и 4 группах - 2 [0,0; 2,0] и 1 [0,0; 2,0] соответственно. За период 12 месяцев отмечалось существенное снижение числа обострений в группах 1 и 2 – до полного их отсутствия. Частота обострений у пациентов 3 и 4 групп в течение года не изменилась.

Таким образом, проведение в/к АСИТ как при АБА, так и при СБА, в большей степени, чем ФТ уменьшало симптомы БА и соответственно потребность в короткодействующих β_2 -агонистах ($p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$), снижало потребность в ИГКС ($p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-4} = 0,42$), повышало степень контроля БА ($p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-4} < 0,001$), улучшало КЖ ($p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-4} = 0,005$), снижало количество обострений ($p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-4} = 0,001$).

Низкодозовая сублингвально-пероральная АСИТ: клинические эффекты первого курса (12 месяцев)

Эффективность низкодозовой с/п АСИТ при АБА и СБА в сравнении с ФТ оценивалась у 112 пациентов, которые были разделены следующим образом: группа 1, АСИТ - 33 пациента (17 женщин, 16 мужчин) с АБА; группа 2, АСИТ - 18 пациентов (14 женщин, 4 мужчины) с СБА; группа 3, ФТ - 30 пациентов (19 женщин, 11 мужчин) с АБА; группа 4, ФТ - 29 пациентов (17 женщин, 12 мужчин) с СБА; без межгрупповых различий по полу и возрасту.

Между группами 1 и 2 исходно были выявлены различия в потребности в короткодействующих β_2 -агонистах (9 [5,0; 12,0] и 18 [10,0; 86,0] соответственно ($p_{1-2} = 0,015$)) вследствие наличия в группе 2 большего числа пациентов с неконтролируемой БА – 12 (66,7%) в сравнении с 10 (29,4%) в группе 1. Потребность в короткодействующих β_2 -агонистах снизилась в группе 1 через 6 месяцев лечения на 100%, тогда как в группах 2, 3 и 4 существенного снижения не наблюдалось (на 11% в группе 2). К 12 месяцу наблюдения в группе 1 сохранялись достигнутые ранее результаты, в группах 2, 3 и 4 зарегистрированы значимые различия потребности в β_2 -агонистах короткого действия по сравнению с исходными величинами ($p < 0,001$).

ИГКС до включения в исследование использовали 24 (70,5%) пациента группы 1, 13 (72,2%) пациентов группы 2, 23 (76,6%) пациента группы 3 и 22 (73,3%) пациента группы 4. В течение года наблюдения только пациенты 1 и 2 групп, получавшие с/п АСИТ, продемонстрировали снижение потребности в ИГКС на 50% (с 400[0,0; 800] до 200[0,0; 400] доз, $p < 0,001$), тогда как потребность в ИГКС

у пациентов 3 и 4 групп не изменилась. Проведение с/п АСИТ при АБА снижало потребность в ИГКС в большей степени, чем фармакотерапия ($p_{1-3}<0,001$, $p_{2-4}=0,002$).

Исходно в группах 1 и 3 БА была частично контролируемой (21 [18,0; 23,0]), в группе 2 и 4 – неконтролируемой (16,5 [15,0; 20,0] и 17,5 [14,0; 21,0] соответственно), без межгрупповых различий. Через 12 месяцев наблюдения степень контроля повысилась в группах 1 и 2 до полного (25 [25,0; 25,0] и 25 [24,0; 25,0] соответственно), а в группах 3 и 4 БА осталась частично контролируемой (22 [20,0; 25,0] и 20 [17,0; 22,0] соответственно).

Качество жизни в группах исходно не различалось (8 [5,0; 11,0], 10,5 [8,0; 12,0], 9 [5,0; 12,0] и 11 [9,0; 13,0] соответственно, $p_{1-2}=0,16$, $p_{2-4}=0,06$). Через 6 месяцев лечения КЖ пациентов в 1-й группе повысилось до 5 [4,0; 8,0] баллов ($p<0,001$), причем более существенно в сравнении с группой 2 (8 [5,0; 10,0]). Через 12 месяцев наблюдения КЖ улучшилось в обеих группах пациентов, получавших аллерговакцину до 2 [1,0; 4,0] и 5 [2,0; 6,0] баллов соответственно ($p<0,001$). В группах 3 и 4 КЖ через 6 и 12 месяцев не изменилось. Проведение с/п АСИТ при АБА и СБА повышало КЖ пациентов в большей степени, чем ФТ ($p_{1-3}<0,001$, $p_{2-4}<0,001$).

До курса АСИТ число обострений астмы без госпитализаций составило 3 [0,0; 4,0] в группах 1 и 2. Не было различий по числу обострений и между группами ФТ (2 [0; 2] и 2 [1; 4] соответственно). Исходно в группе 1 обострения наблюдались у 23 (67,6%) пациентов, в группе 2 – у 8 (44,4%), в группе 3 – у 20 (66,7%), в группе 4 – у 12 (66,7%). За период 12 месяцев отмечалось существенное снижение числа обострений в группах 1 и 2 – до полного их отсутствия при АБА и единственного случая обострения, повлекшего госпитализацию, у пациента группы 2 ($p<0,001$). Частота обострений у пациентов 3 и 4 групп в течение года не изменилась.

Сравнительная эффективность высокодозовой в/к и низкодозовой с/п АСИТ через 12 месяцев

Эффективность лечения пациентов группы 1 (в/к АСИТ, $n=36$) и группы 2 (с/п АСИТ, $n=51$) составила 3,0 [2,0; 4,0] и 3,5 [3,0; 3,0] баллов соответственно и была значимо выше, чем у пациентов группы 3 (ФТ, $n=59$) - 2,0 [2,0; 3,0], ($p_{1-2}=0,22$, $p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,02$).

Следует отметить более раннее повышение уровня контроля БА до полного у 54,9% (28/51) пациентов при низкодозовой с/п АСИТ - на восьмой неделе лечения, тогда как при в/к АСИТ полный контроль БА был достигнут у 11% (4/36) пациентов к 12 неделе ($p<0,001$). К концу 12-месячного курса лечения полный контроль БА зарегистрирован у 98% (50/51) пациентов, получавших с/п АСИТ, и у 97,2% (35/36) пациентов при в/к АСИТ.

Оба метода АСИТ при АБА уменьшали число и продолжительность обострений БА более существенно в сравнении с ФТ ($p_{1.1-3.1}<0,001$ и $p_{2.1-3.1}=0,001$), (таблица). При СБА число обострений в течение года не различалось с группой ФТ, но

продолжительность обострений была меньше ($p_{1.2-3.2}=0,038$ и $p_{2.2-3.2}=0,042$). Различий по частоте обострений и их продолжительности между высокодозовой и низкодозовой АСИТ при фенотипах АБА и СБА не выявлено.

Таблица – Динамика обострений БА в группах высокодозовой, низкодозовой АСИТ и ФТ в течение года

Группа, число пациенто в, метод лечения	Подгруппы, фенотип БА, число пациентов	Число обострений астмы в течение года, %	Продолжительность обострений БА, дни, (М; Ме [25;75])
Группа 1, n=36, в/к АСИТ	1.1 АБА, n=18	3 (16,7%)	5,0 5,0 [3,0; 7,0]
	1.2 СБА, n=18	7 (38,9%)	6,0 6,0 [3,0; 8,0]
Группа 2, n=51, с/п АСИТ	2.1 АБА, n=33	5 (15,2%)	5,1 5,0 [3,0; 7,0]
	2.2 СБА, n=18	8 (44,4%)	6,2 6,0 [3,0; 8,0]
Группа 3, n=59, ФТ	3.1 АБА, n=30	13 (43,3%)	9,4 9,0 [5,0; 12,0]
	3.2 СБА, n=29	17 (43,3%)	10,2 10,0 [7,0; 14,0]
р-значение		$p_{1.1-2.1}=0,085$ $p_{1.1-3.1}<0,001$ $p_{2.1-3.1}=0,001$ $p_{1.2-2.2}=0,49$ $p_{1.2-3.2}=0,56$ $p_{2.2-3.2}=0,92$	$p_{1.1-2.1}=0,5$ $p_{1.1-3.1}=0,4$ $p_{2.1-3.1}=0,4$ $p_{1.2-2.2}=0,4$ $p_{1.2-3.2}=0,038$ $p_{2.2-3.2}=0,042$

Примечание: $p_{1.1-2.1}$, $p_{1.1-3.1}$, $p_{2.1-3.1}$, $p_{1.2-2.2}$, $p_{1.2-3.2}$, $p_{2.2-3.2}$ – различия между подгруппами

Безопасность АСИТ

У всех 364 (100%) пациентов при проведении в/к АСИТ были зарегистрированы незначительно выраженные местные реакции в виде гиперемии, зуда, волдыря в месте внутрикожного введения смеси аллергенов. В течение 1-2 часов эти проявления спонтанно нивелировались. У 25,8% (94/364) пациентов регистрировались кашель и симптомы ринита (относились к категории «нетяжёлые общие реакции»), которые возникали во время введения максимальных доз аллергена, при этом легко купировались приемом антигистаминных лекарственных средств, не вынуждали прерывать курс АСИТ. На внутрикожное введение поддерживающих доз аллергена никаких побочных реакций не возникало.

При проведении низкодозовой с/п АСИТ никаких общих либо местных (со стороны слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта) побочных реакций зарегистрировано не было в течение всего срока наблюдения.

Приверженность лечению

Оценка приверженности лечению проведена через 12 месяцев. При проведении в/к АСИТ в группах 1 (АБА) и 2 (СБА) большее число пациентов оказались недостаточно приверженными лечению – 10/18 (55,6%) и 11/18 (61,1%), что могло быть связано с необходимостью посещения врача-аллерголога поликлиники 1 раз в 3 недели в течение года для введения поддерживающих доз аллергена.

При с/п АСИТ в группе 1 (АБА) полностью приверженными лечению были 30/33 (90,9%) пациентов. Недостаточно приверженными терапии в группах 2 (СБА), 3 (АБА ФТ) и 4 (СБА ФТ) были 8 (44,4%), 10 (33,3%) и 12 (41,4%) соответственно против 3 (9,1%) в группе 1 ($p < 0,001$). Полная приверженность лечению отмечена у 78,4% (40/51) пациентов, получавших с/п АСИТ, что связано с удобным режимом лечения на амбулаторном этапе, отсутствием необходимости частого посещения аллерголога.

Динамика иммунологических показателей на фоне АСИТ

Уровни IgE-антител, IL-8, IL-5, TGF- β оценивались у 40 пациентов, получавших низкодозовую с/п АСИТ (группа 1), 30 пациентов, получавших высокодозовую в/к АСИТ (группа 2), 10 пациентов, получавших ФТ (группа 3).

Уровни IgE-антител к аллергену клеща домашней пыли в группах менялись разнонаправленно, значимых различий до и после лечения выявлено не было. Однако после завершения годового курса АСИТ уровень IgE-антител в группах был существенно ниже, чем после ФТ: в группе с/п АСИТ 1,27 [0,54; 11,3] kU/L, в группе в/к АСИТ – 1,12 [0,46; 6,82] kU/L в группе ФТ 3,14 [1,89; 5,73] kU/L (рисунок 1).

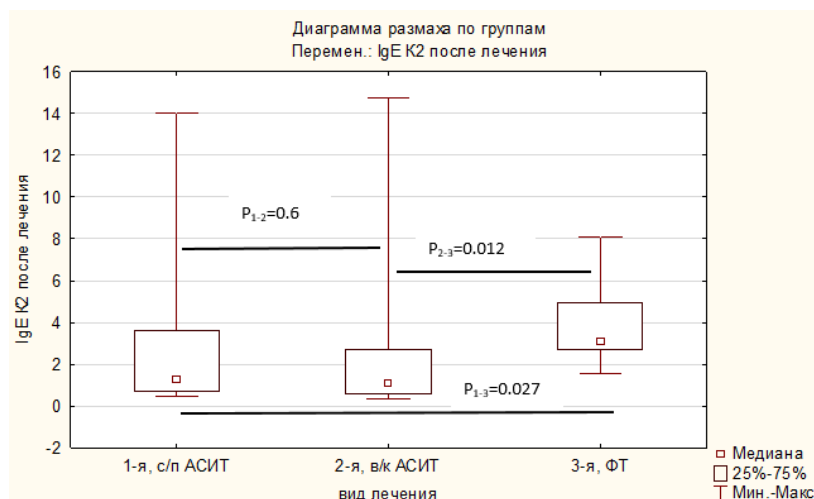


Рисунок 1 – Влияние АСИТ на уровень IgE-антител к аллергену клеща домашней пыли *D.pteronyssinus*

Значимого снижения IL-5 при с/п АСИТ зарегистрировано не было ($p=0,28$), повышение уровня IL-5 отмечено у 45% (18/40) на 58% ($p<0,001$). При в/к АСИТ уровень IL-5 снизился у 47% (14/30) на 39,1% ($p<0,001$), повысился у 53% (16/30) пациентов в 4,2 раза ($p<0,001$). У 50% (5/10) пациентов, получавших ФТ, уровень IL-5 снизился на 59,7% ($p=0,04$).

С/п АСИТ и в/к АСИТ понижали уровень IL-8 у всех пациентов на 59,6% ($p=0,005$) и 86,4 % ($p=0,007$) соответственно ($p_{1-2}<0,001$).

Уровень TGF- β в сыворотке крови пациентов менялся разнонаправленно. В группе 1 (с/п АСИТ) понижение уровня TGF- β от исходного наблюдалось у 40% (16/40) на 4,4 % ($p<0,001$), а повышение у 57,5% (23/40) пациентов на 5,4% ($p<0,001$). В группе 2 (в/к АСИТ) уровень TGF- β понизился у 50% (15/30) на 14,6% ($p<0,001$), повысился у 43,3% (13/30) на 5,3% ($p<0,001$), не изменился у 6,7% (2/30) пациентов. У 60% (6/10) пациентов группы 3 (ФТ) уровень TGF- β понизился ($p=0,03$), у 40% (4/10) повысился ($p=0,07$). Выявлено, что изменение уровня TGF- β после лечения связано с его начальным содержанием в сыворотке крови пациентов: при более низком исходном уровне его содержание повышалось, а при более высоком – понижалось.

Продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии БА

Анализ эффективности в/к АСИТ произведен за период 7 лет у 364 пациентов, с/п АСИТ – за 5 лет у 51 пациента. Пациенты получали от 1 до 5 курсов АСИТ. После проведения одного курса в/к АСИТ длительность ПИТР 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] соответственно ($p<0,001$). Прохождение пациентами 4 и 5 курсов приводило к увеличению длительности ПИТР до 4,0 [3,0;4,0] и 4,0 [3,5;4,0] лет соответственно ($p=0,9$). После проведения одного курса с/п АСИТ длительность ПИТР составляла 0,5 [0,5;1,0] года, после 2 и 3 курсов – 2,0 [1,0;2,0] и 3,0 [2,0;3,0] соответственно ($p<0,001$, $p=0,003$) (рисунок 2).

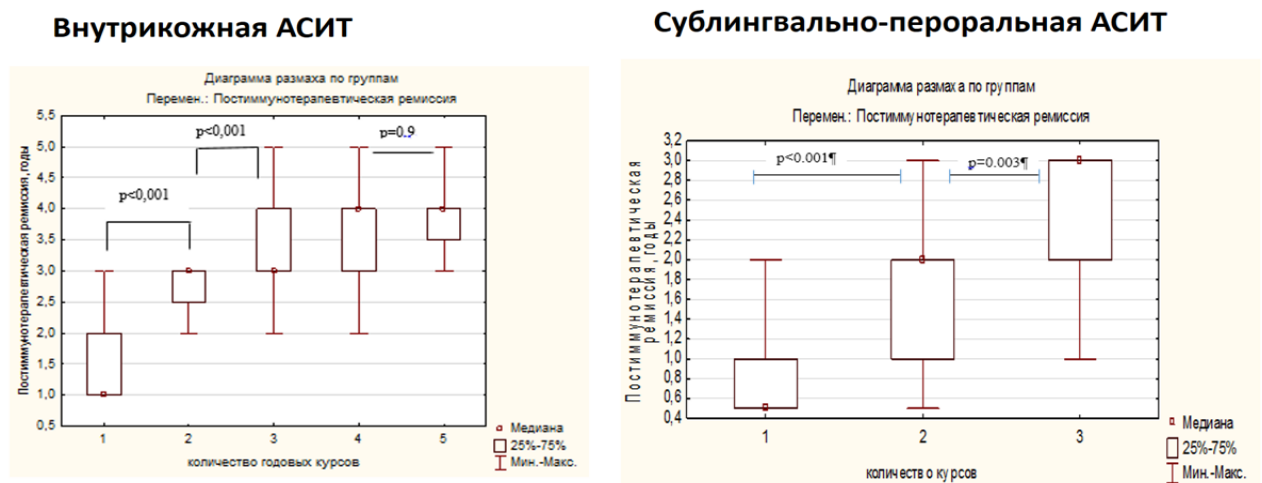


Рисунок 2 – Влияние количества курсов в/к и с/п АСИТ на длительность ПИТР у пациентов с БА

Таким образом, увеличение количества курсов как в/к, так и с/п АСИТ приводило к увеличению длительности ПИТР. Для достижения ПИТР длительностью 3 года было достаточно 3-х курсов как в/к, так и с/п АСИТ.

Выявлены различия продолжительности ПИТР при АБА и СБА. При проведении в/к АСИТ длительность ПИТР 3 и более лет наблюдалась у 96,6% (221/229) пациентов с АБА против 77,7% (105/135) пациентов со СБА ($p < 0,001$). При проведении с/п АСИТ длительность ПИТР в 3 года была зарегистрирована у 33,3 % (17/51) пациентов с АБА против 1,96 % (1/51) пациентов со СБА ($p < 0,001$). Полученные результаты указывают на целесообразность использования АСИТ при доминировании аллергического воспаления, что наблюдается преимущественно в ранний период болезни.

Учитывая тот факт, что исследование проводилось в условиях реальной практики, с целью исключения возможных систематических ошибок и ложных корреляций был определен критический порог курсов в/к и с/п АСИТ для возникновения благоприятного исхода, то есть ПИТР ≥ 3 лет, с помощью логистической регрессии и ROC-анализа. Для в/к АСИТ значение порога соответствовало 1 курсу ($Se=99,5\%$; $Sp=75\%$), модель обладала хорошей прогностической значимостью ($AUC=0,782$; $p < 0,001$). Для с/п АСИТ модель обладала очень хорошим качеством ($AUC=0,8223$, $p=0,001$), порог отсечения соответствовал 3 курсам ($Se=84,6\%$; $Sp=73,7\%$) (рисунок 3).

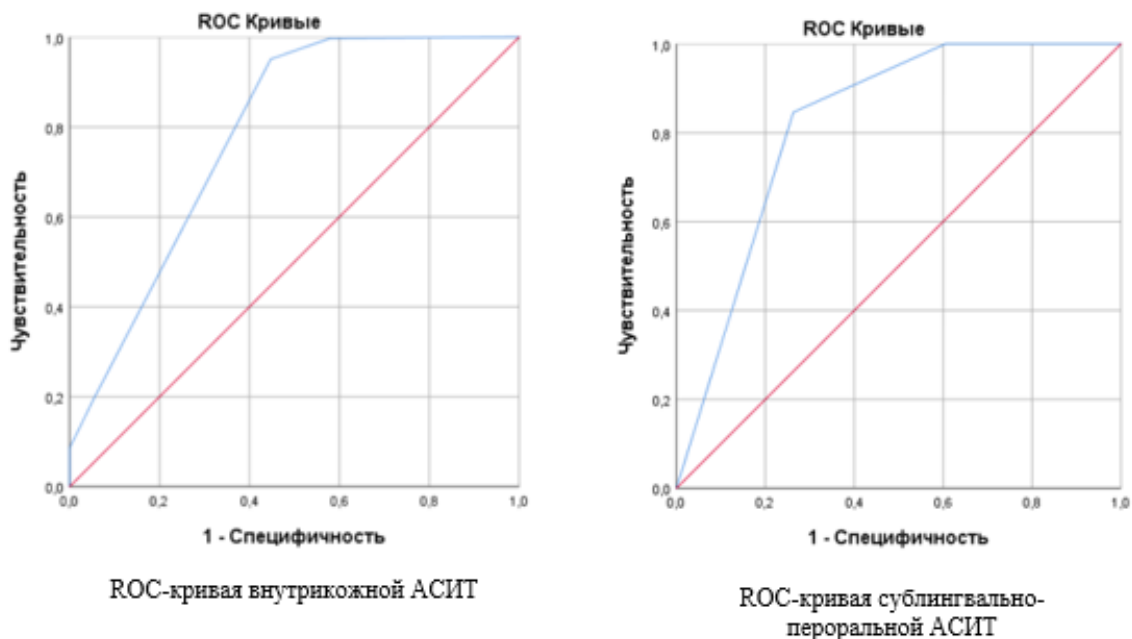


Рисунок 3 – ROC-кривая моделей ПИТР при различных методах АСИТ

Факторы, влияющие на длительность постиммунотерапевтической ремиссии

Проведенный корреляционный анализ выявил, что фенотип СБА ($r = -0,741$, $p < 0,001$), наличие хронической обструктивной болезни лёгких ($n=8$, $r = -0,798$, $p=0,007$) и ожирения ($n= 77$, $r = -0,638$, $p < 0,001$) оказывали отрицательное влияние на длительность ПИТР после в/к АСИТ.

При с/п АСИТ отрицательное влияние на длительность ПИТР оказывали фенотип СБА ($r = -0,508$, $p < 0,001$), постоянный контакт с аллергеном в быту ($r = -0,813$, $p < 0,001$), курение ($r = -0,5$, $p < 0,001$).

Положительное влияние на продолжительность ПИТР как при в/к АСИТ, так и при с/п АСИТ оказывали количество курсов АСИТ ($r = 0,563$, $p < 0,001$ и $r = 0,839$, $p < 0,001$ соответственно) и высокая приверженность к терапии ($r = 0,943$, $p < 0,001$ и $r = 0,505$, $p < 0,001$ соответственно). Влияния на длительность ПИТР при обоих методах АСИТ таких факторов как пол, длительность заболевания, отягощенная по аллергии наследственность, продолжающийся контакт с аллергенами, уровень контроля БА подтверждено не было ($r < 0,4$, $p < 0,05$).

Обнаружена положительная зависимость длительности ПИТР от исходного значения уровня IgE-антител к клещу *D. Pteronyssinus* в обеих группах ($r=0,478$, $p < 0,05$). Повышение либо понижение уровня IgE-антител через 12 месяцев по сравнению с исходным не оказывало влияния на эффективность АСИТ ($r=-0,172$, $p < 0,05$). Таким образом, даже в случае повышения уровня IgE-антител к аллергену клеща домашней пыли у пациентов наступало улучшение самочувствия.

Уровень IL-5 через 12 месяцев лечения зависел от его исходного значения при с/п АСИТ ($r=0,4$, $p < 0,05$) и в/к АСИТ ($r=0,6$, $p < 0,05$). Исходный высокий уровень IL-5 мог оказывать отрицательное влияние на эффект лечения с/п АСИТ ($r=-0,43$, $p < 0,05$), а в случае в/к АСИТ – на длительность ПИТР ($r=-0,4$, $p < 0,05$).

Сравнительная оценка экономической эффективности методов АСИТ

Экономическая эффективность различных методов лечения оценивалась у 146 пациентов при помощи фармакоэкономического анализа «стоимость-эффективность». Пациенты были разделены на 6 групп (группа 1 ФТ – аллергическая БА, группа 2 ФТ – смешанная БА, группа 3 в/к АСИТ + ФТ – аллергическая БА, группа 4 в/к АСИТ + ФТ – смешанная БА, группа 5 с/п АСИТ + ФТ – аллергическая БА, группа 6 с/п АСИТ + ФТ – смешанная БА).

Наиболее затратным методом лечения оказалось сочетание ФТ с в/к АСИТ. Это связано с высокой стоимостью аллергенов, необходимых для проведения полного курса высокодозовой АСИТ, и необходимостью частого посещения аллерголога амбулаторно (14 визитов в год). При применении ФТ коэффициент CER («затраты-эффективность») был минимальным и соответствовал 0,12. При использовании комбинации ФТ с в/к АСИТ CER составил 0,42 и 0,47 в группах 3 и 4 соответственно. Так как эффективность и стоимость терапии при проведении лечения в группах 3 и 4 (в/к АСИТ + ФТ) были выше, чем в группах 1, 2, 5 и 6, мы

вычисляли инкрементальный показатель (ICER) для каждого из методов, который демонстрирует, сколько денежных единиц необходимо затратить на достижение одного дополнительного бессимптомного дня. Для достижения эффективности лечения БА (один бессимптомный день) с помощью АСИТ требуются дополнительные вложения от 51 коп. при проведении с/п АСИТ в группе 6 (смешанная БА) до 1 руб. 26 коп. при проведении в/к АСИТ в группе 3 (аллергическая БА).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Внутрикожный и сублингвально-пероральный методы АСИТ, используемые при АБА и СБА с исходно контролируемым или частично контролируемым течением, приводят через 12 месяцев к снижению частоты и длительности обострений ($p < 0,001$) [3, 9, 17], снижению потребности в β_2 -агонистах короткого действия на 100% ($p < 0,001$) и ингаляционных глюкокортикостероидов на 50% ($p < 0,001$) [1, 3, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19], повышению степени контроля астмы и КЖ в большей степени по сравнению с ФТ ($p < 0,001$) [3, 10, 11, 19].
2. Высокодозовая и низкодозовая иммунологическая толерантность к аллергенам формируется в течение первого курса лечения (12 месяцев) и опосредуется разнонаправленным изменением уровней IL-5 и TGF- β ($p < 0,05$, $p < 0,001$), снижением в 2-3 раза уровней IgE-антител у 50% пациентов и IL-8 у 100% пациентов по сравнению с фармакотерапией ($p < 0,05$, $p < 0,001$) [7]. Выявлено негативное влияние исходно высокого уровня IL-5 на эффект сублингвально-пероральной АСИТ ($r = -0,43$, $p < 0,05$), а в случае внутрикожной АСИТ – на длительность постиммунотерапевтической ремиссии ($r = -0,4$, $p < 0,05$) [7].
3. Продемонстрирована возможность достижения долгосрочной толерантности к причинно значимым аллергенам в течение 3-5 лет после завершения 3-х-летних курсов внутрикожной или сублингвально-пероральной АСИТ ($p < 0,001$) [4, 5, 9]. Идентифицированы факторы, оказывающие негативное влияние на эффективность АСИТ и продолжительность ПИТР астмы, а именно: фенотип смешанной БА ($r = -0,741$, $p < 0,001$), наличие у пациентов коморбидности (ожирение ($r = -0,638$, $p < 0,001$), хроническая обструктивная болезнь легких ($r = -0,798$, $p < 0,001$) продолжающийся контакт с аллергеном в быту ($r = -0,813$, $p < 0,001$), и позитивное влияние: высокая приверженность лечению ($r = 0,943$, $p < 0,001$), проведение АСИТ не менее 3-х лет ($r = 0,839$, $p < 0,001$) [2, 4, 5, 8, 13, 18].
4. Определен предпочтительный фенотип-ориентированный метод лечения с точки зрения соотношения затрат и эффективности, которым является сублингвально-пероральный метод АСИТ, поскольку его проведение требует меньших затрат денежных средств для достижения одного бессимптомного дня, метод

безопасен, удобен для пациентов, не требует частого посещения аллерголога, демонстрирует высокую приверженность терапии [6].

5. Разработана и внедрена в рамках реализации программы цифровизации здравоохранения Республики Беларусь компьютерная программа «AsthmaHelp», зарегистрированная в Национальном центре интеллектуальной собственности (рег.№1539-КП) [20].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Высокодозовая в/к АСИТ и низкодозовая с/п АСИТ могут быть использованы в лечении АБА и СБА (в том числе у пациентов с ожирением либо сопутствующей ХОБЛ) с исходно контролируемым и частично контролируемым течением. Применение АСИТ в сочетании с ФТ является более эффективным, чем использование только ФТ.
2. Оба метода являются высоко безопасными в плане общих реакций. При в/к АСИТ у высокочувствительных пациентов регистрируются прогнозируемые легкие местные реакции во время фазы набора дозы аллергена, возникновение которых может снижать приверженность терапии, но они нивелируется приемом антигистаминных лекарственных средств или коррекцией схемы АСИТ.
3. Рекомендуется проведение АСИТ 3-хлетних курсов, что приводит к длительности ПИТР 3 и более лет.
4. Предпочтительным методом выбора при СБА является низкодозовая с/п АСИТ, так как и для пациента, и для системы здравоохранения сочетание затрат и эффективности в этом случае является оптимальным.
5. Использование врачами-аллергологами-иммунологами разработанной нами компьютерной программы «AsthmaHelp» позволяет создать реестр пациентов с БА, проходящих АСИТ, отслеживать динамику заболевания от визита к визиту, оценивать влияние модифицируемых факторов, приверженность терапии, а также своевременно проводить коррекцию терапии с целью достижения длительной ремиссии БА. Результаты исследования используются в работе учреждений здравоохранения «Витебская областная клиническая больница», «Витебская городская центральная поликлиника», «Гродненская университетская клиника», «Гомельская областная клиническая больница», «4-я городская детская клиническая больница» г. Минск.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, включённых в перечень ВАК Республики Беларусь

1. Сидоренко, Е. В. Фенотип-ориентированная терапия бронхиальной астмы / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. – № 3. – С. 60–68.
2. Сидоренко, Е. В. Терапия бронхиальной астмы в реальной клинической практике и факторы, влияющие на ее эффективность / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2018. – № 4. – С.62–69.
3. Сидоренко, Е. В. Сублингвально-пероральная низкодозовая алерговакцинация при аллергической и смешанной бронхиальной астме / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – № 3. – С. 25–35.
4. Сидоренко, Е. В. Длительность ремиссии после внутрикожной алергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2020. – № 3. – С. 46–54.
5. Сидоренко, Е. В. Длительность клинического эффекта низкодозовой сублингвально-пероральной алергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – № 2. – С.202–206.
6. Сидоренко, Е. В. Экономическая эффективность алергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2021. – № 1. – С.64–71.
7. Сидоренко, Е. В. Влияние алергенспецифической иммунотерапии на сенсibilизацию к *Dermatophagoides pteronyssinus* и уровень цитокинов у пациентов с бронхиальной астмой / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2021. – № 2. – С.49–55.
8. Сидоренко, Е. В. Сравнительная оценка низкодозовой и высокодозовой алерген-специфической иммунотерапии в реальной клинической практике / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Рецепт. – 2022. – Т.25, №6. – С.755–764.
9. Сидоренко, Е. В. Определение прогностической длительности ремиссии бронхиальной астмы после алергенспецифической иммунотерапии / Е. В. Сидоренко // Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 79–85.

Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций

10. Сидоренко, Е. В. Влияние низкодозовой аллергенспецифической иммунотерапии и фармакотерапии на течение аллергической бронхиальной астмы / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 73-ой научной сессии университета 29-30 января 2018 г. – Витебск, 2018. – С. 230–232.

11. Сидоренко, Е. В. Оценка эффективности комбинации пероральной низкодозовой аллергенспецифической терапии и фармакотерапии у пациентов с аллергической бронхиальной астмой / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко, П. Д. Новиков // Смоленский медицинский альманах – 2018. – №2. – С. 110–112.

12. Сидоренко, Е. В. Сублингвально-пероральные низкодозовые аллерговакцины при аллергической бронхиальной астме / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: сборник материалов 74-й научной сессии университета ученых 23-24 января 2019 г. – Витебск, 2019. – С. 163–165

13. Сидоренко, Е. В. Оценка эффективности фармакотерапии и приверженности к лечению у пациентов с бронхиальной астмой с помощью онлайн-опросников / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: сборник материалов 75-й научной сессии университета ученых 29-30 января 2020 г. – Витебск, 2020. – С. 217–218.

14. Сидоренко, Е. В. Сравнительная эффективность внутрикожной и сублингвально-пероральной аллерговакцинации у пациентов с бронхиальной астмой / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: сборник материалов 76-й научной сессии университета ученых 28-29 января 2021 г. – Витебск, 2021. – С. 130–132.

Тезисы докладов и материалы конференций

15. Аврусевич, Я. А. Влияние аллергенспецифической иммунотерапии на течение бронхиальной астмы / Я. А. Аврусевич, Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Студенческая медицинская наука XXI века. II форум молодежных научных обществ : материалы XVII международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых и II Форума молодежных научных обществ 15-16 ноября 2017 г. – Витебск, 2017. – С. 355–357.

16. Выхристенко, Л. Р. Пероральная низкодозовая аллерговакцинация при atopической бронхиальной астме / Л. Р. Выхристенко, Е. В. Сидоренко // Актуальные вопросы респираторной медицины : материалы IX научно-практической конференции 20-21 марта 2017 г. – Москва, 2017. – С. 21–22.

17. Аврусевич, Я. А. Сравнительная оценка эффективности терапии бронхиальной астмы / Я. А. Аврусевич, Л. И. Бондарева, Е. В. Сидоренко //

Актуальные вопросы современной медицины и фармации: Материалы 70-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых 25-26 апреля 2018 г. – Витебск, 2018. – С. 390–392.

18. Тарасевич, Е. Г. Оценка влияния коморбидной патологии на течение бронхиальной астмы в реальной клинической практике / Е. Г. Тарасевич, В. Г. Филимоненко, Е. В. Сидоренко // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 71-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Витебск, 24-25 апреля 2019 г.) / под ред. А.Т. Щастного. – Витебск : ВГМУ, 2019. – С. 454–456 .

19. Сидоренко Е. В. Сублингвально-пероральные низкодозовые аллерговакцины при аллергической бронхиальной астме / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Academic research in multidisciplinary innovation : abstracts of XI International scientific and practical conference (Amsterdam, Netherlands, November 30 – December 03, 2020). – Amsterdam : Netherlands, 2020. – С. 227 – 228.

Информационные ресурсы

20. Компьютерная программа «AsthmaHelp», регистрационное свидетельство № 1539-КП от 12.08.2022.

РЭЗЮМЭ

Сідарэнка Алена Віктараўна

Эфектыўнасць унутрыкурнай і сублінгвальна-пераральнай алергенспецыфічнай імунатэрапіі пры бытавой бронхіальнай астме

Ключавыя словы: бронхіальная астма, алергенспецыфічная імунатэрапія, постімунатэрапеўтычная рэмісія

Мэта даследавання: правядзенне параўнальнага аналізу працягласці постімунатэрапеўтычнай рэмісіі пры выкарыстанні нізкадозавай сублінгвальна-пераральнай АСІТ і высокадозавай унутрыкурнай АСІТ пры бронхіальнай астме ў рэальнай клінічнай практыцы.

Метады даследавання: клінічныя, інструментальныя, лабараторныя, статыстычныя.

Выкарыстаная апаратура: універсальны фотаметр Ф 300 ТП (ААТ "Віцязь", Беларусь), тэст-сістэмы DR.Fooke, GmbH, Germany, Lot 5111102 PKL, тэст-сістэм Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., China, Code: EH0200, Batch No: H0200F069Y, H0205F069Y, H0287F069Y.

Вынікі даследавання і іх навізна: вызначаны пераважныя метады АСІТ ў параўнанні з фармакатэрапіяй пры алергічнай і змешанай бытавой бронхіальнай астме з зыходна кантраляваным або часткова кантраляваным цячэннем – высокадозавай і нізкадозавай АСІТ сумесцю бытавых алергенаў. Прадэманстравана індукцыя імуналагічнай талерантнасці да алергенаў як пры нізкадозавай сублінгвальна-пераральнай АСІТ, так і пры высокадозавай унутрыкурнай АСІТ з дасягненнем падобнай клінічнай эфектыўнасці пры абодвух метадах, апасродкаваная мадуляцыяй узроўняў IgE-антыцелаў і імунарэгуляторных цытакінаў - IL-8, IL-5, TGF-β. Упершыню ў Рэспубліцы Беларусь атрыманы дадзеныя аб постімунатэрапеўтычнай рэмісіі ўнутрыкурнай і сублінгвальна-пераральнай АСІТ працягласцю тры і больш гадоў пасля завяршэння трохгадовых курсаў АСІТ пры розных фенатыпах і ўзроўні кантролю астмы. Праведзена комплексная ацэнка фактараў, якія ўплываюць на працягласць постімунатэрапеўтычнай рэмісіі і цячэнні бронхіальнай астмы.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі могуць быць выкарыстаны алерголагамі-імунолагамі стацыянараў і паліклінік, прыменены ў адукацыйным працэсе медыцынскіх ВНУ.

Галіна ўжывання: імуналогія, алергалогія.

РЕЗЮМЕ

Сидоренко Елена Викторовна

Эффективность внутрикожной и сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии при бытовой бронхиальной астме

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергенспецифическая иммунотерапия, постиммунотерапевтическая ремиссия

Цель исследования: проведение сравнительного анализа длительности постиммунотерапевтической ремиссии при использовании низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ и высокодозовой внутрикожной АСИТ при бронхиальной астме в реальной клинической практике.

Методы исследования: клинические, инструментальные, лабораторные, статистические.

Использованная аппаратура: универсальный фотометр Ф 300 ТП (ОАО «Витязь», Беларусь), тест-системы DR.Fooke, GmbH, Germany, Lot 5111102 PKL, тест-систем Wuhan Fine Biotech Co, Ltd., China, Code: EH0200, Batch No: H 0200F069Y, H 0205F069Y, H 0287F069Y.

Результаты исследования и их новизна: определены предпочтительные методы АСИТ в сравнении с фармакотерапией при аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической) бытовой бронхиальной астме с исходно контролируемым или частично контролируемым течением – высокодозовая и низкодозовая АСИТ смесью бытовых аллергенов. Продемонстрирована индукция иммунологической толерантности к аллергенам как при низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ, так и при высокодозовой внутрикожной АСИТ с достижением сходной клинической эффективности при обоих методах, опосредованная модуляцией уровней IgE-антител и иммунорегуляторных цитокинов - IL-8, IL-5, TGF- β . Впервые в Республике Беларусь получены данные о постиммунотерапевтической ремиссии внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ длительностью 3 и более лет после завершения 3-х летних курсов АСИТ при различных фенотипах и уровне контроля астмы. Проведена комплексная оценка факторов, влияющих на продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии и течение бронхиальной астмы.

Рекомендации по использованию: результаты могут быть использованы аллергологами-иммунологами стационаров и поликлиник, применены в образовательном процессе медицинских ВУЗов.

Область применения: иммунология, аллергология.

ABSTRACT

Sidarenka Alena

The effectiveness of intradermal and sublingual-oral allergen-specific immunotherapy for household bronchial asthma

Key words: bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, post-immunotherapeutic remission

Purpose of the study: to conduct a comparative analysis of the duration of post-immunotherapeutic remission when using low-dose sublingual-oral ASIT and high-dose intradermal ASIT for bronchial asthma in real clinical practice.

Research methods: clinical, instrumental, laboratory, statistical.

Equipment used: universal photometer F 300 TP (JSC Vityaz, Belarus), test systems DR.Fooke, GmbH, Germany, Lot 5111102 PKL, test systems Wuhan Fine Biotech Co, Ltd., China, Code: EH0200, Batch No: H 0200F069Y, H 0205F069Y, H 0287F069Y.

The results of the study and their novelty: the preferred methods of ASIT were determined in comparison with pharmacotherapy for allergic and mixed (allergic and non-allergic) household bronchial asthma with an initially controlled or partially controlled course - high-dose and low-dose ASIT with a mixture of household allergens. The induction of immunological tolerance to allergens has been demonstrated both with low-dose sublingual-oral ASIT and with high-dose intradermal ASIT, achieving similar clinical efficacy with both methods, mediated by modulation of the levels of IgE antibodies and immunoregulatory cytokines - IL-8, IL-5, TGF- β . For the first time in the Republic of Belarus, data on post-immunotherapeutic remission of intradermal and sublingual-oral ASIT lasting 3 or more years after completion of 3-year courses of ASIT for various phenotypes and levels of asthma control were obtained. A comprehensive assessment of factors influencing the duration of post-immunotherapeutic remission and the course of bronchial asthma was carried out.

Recommendations for use: the results can be used by allergists-immunologists in hospitals and clinics, and applied in the educational process of medical universities.

Application area: immunology, allergology.

Научное издание

Сидоренко Елена Викторовна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИКОЖНОЙ И СУБЛИНГВАЛЬНО-ПЕРОРАЛЬНОЙ
АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ БЫТОВОЙ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Подписано в печать 11.04.2024
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,37. Тираж 60 экз. Заказ 56

Полиграфическое исполнение – учреждение образования
«Витебский государственный университет им. П.М.Машерова»

Свидетельство о государственной регистрации в качестве издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 1/255 от 31.03.2014