

## Влияние аллергенспецифической иммунотерапии на сенсibilизацию к *Dermatophagoides pteronyssinus* и уровень цитокинов у пациентов с бронхиальной астмой

Е.В. Сидоренко, Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

### Effect of allergen-specific immunotherapy on cytokine concentration and sensitization to house dust mite in patients with bronchial asthma

E.V. Sidorenko, L.R. Vykhrystsenko

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

#### Аннотация

Цель исследования – оценка влияния сублингвально-пероральной и внутрикожной аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) на сенсibilизацию к клещу домашней пыли, интерлейкинов (IL-5, IL-8, TGF- $\beta$ ) у пациентов с бытовой бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы. В исследовании участвовали 80 пациентов 18-60 лет с аллергической и смешанной БА, получавшие стандартную фармакотерапию (ФТ) и низкодозовую сублингвально-пероральную АСИТ (40 пациентов), ФТ и внутрикожную высокодозовую АСИТ (30 пациентов), только ФТ (10 пациентов). Оценивали динамику кожной сенсibilизации и уровня IgE-антител к клещу *D. pteronyssinus*, трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-5 (IL-5), в сыворотке крови через 12 месяцев после начала АСИТ.

Результаты исследования. Под влиянием внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ, но не ФТ, снижался уровень IL-8 ( $p=0,007$  и  $p=0,005$  соответственно) и кожная сенсibilизация к аллергену клеща домашней пыли *D. pteronyssinus* ( $p<0,001$  в обеих группах АСИТ), снижался уровень IgE-антител к клещу ( $p=0,012$  и  $p=0,027$  соответственно), повышался уровень TGF- $\beta$  при его исходно пониженном уровне ( $p=0,001$  и  $p<0,001$  соответственно). Заключение. Оба метода АСИТ индуцировали иммунологическую толерантность у пациентов, угнетая кожную сенсibilизацию и снижая выработку специфического IgE, а также оказывали модулирующее влияние на иммунный ответ путём повышения уровня TGF- $\beta$ .

#### Ключевые слова

Бронхиальная астма, аллергенспецифическая иммунотерапия, кожная сенсibilизация, цитокины, специфический иммуноглобулин E

#### Summary

The purpose of the study is assessment of the effect of sublingual-oral and intradermal allergen-specific immunotherapy (ASIT) on sensitization to house dust mite, concentration of class E immunoglobulins (IgE), and levels of interleukins (IL-5, IL-8, TGF- $\beta$ ) in patients with bronchial asthma (BA).

Materials and methods. The study involved 80 patients aged 18-60 years with allergic and mixed BA who received standard pharmacotherapy (PT) and low-dose sublingual-oral ASIT (40 patients), PT and high-dose intradermal ASIT (30 patients), only PT (10 patients). The dynamics of skin sensitization and the level of IgE antibodies to the *D. pteronyssinus* mite, transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), interleukin-8 (IL-8), interleukin-5 (IL-5) in blood serum were assessed after 12 months after the start of ASIT.

The results of the study. Under the influence of intradermal and sublingual-oral ASIT, but not PT, the level of IL-8 decreased ( $p=0.007$  and  $p=0.005$ , respectively) and skin sensitization to the house dust mite allergen *D. pteronyssinus* ( $p<0.001$  in both ASIT groups), decreased the level of IgE antibodies to house dust mite ( $p=0.012$  and  $p=0.027$ , respectively), the level of TGF- $\beta$  increased with its initially low level ( $p=0.001$  and  $p<0.001$ , respectively).

Conclusion. Both ASIT methods induced immunological tolerance in patients, suppressing skin sensitization and reducing the production of specific IgE, and also exerted a modulating effect on the immune response by increasing the level of TGF- $\beta$ .

#### Keywords

Bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, skin sensitization, cytokines, specific immunoglobulin E

## Введение

Единственным патогенетическим методом эффективного лечения БА является АСИТ, которая обладает болезнью-модифицирующими свойствами и обеспечивает возникновение длительной постиммунотерапевтической ремиссии [1, 2, 3]. Эффективность АСИТ при БА существенно различается, некоторые пациенты не реагируют на лечение оптимальным образом. Более того, не существует проверенных или общепринятых биомаркеров-предикторов, которые позволили бы прогнозировать клинический ответ на АСИТ, могли бы использоваться при целевом отборе пациентов для АСИТ и для исключения тех, кто с меньшей вероятностью откликнется на лечение, что соответствует общепринятым критериям персонализированной медицины. Кроме того, биомаркеры-предикторы могут иметь большое значение для разработки новых вакцин и оптимизации существующих терапевтических режимов [4].

Целью исследования являлась оценка влияния сублингвально-пероральной и внутрикожной АСИТ на сенсibilизацию к клещу домашней пыли, уровни интерлейкинов (IL-5, IL-8, TGF- $\beta$ ) у пациентов с БА и сопоставление показателей с эффективностью АСИТ.

## Материалы и методы

В исследовании принимали участие 80 пациентов 18-60 лет отделения аллергологии Витебской областной клинической больницы с аллергической и смешанной (неаллергической и аллергической) контролируемой и частично контролируемой БА. Все пациенты получали стандартную фармакотерапию (ФТ) в соответствии с протоколом обследования и лечения астмы МЗ Республики Беларусь [5]. 40 пациентов кроме ФТ получали сублингвально-пероральную АСИТ (группа 1), 30 пациентов в дополнение к ФТ получали внутрикожную АСИТ (группа 2). 10 пациентов являлись группой положительного контроля (группа 3).

Дизайн исследования – открытое рандомизированное проспективное исследование в реальной клинической практике.

Сублингвально-пероральную АСИТ осуществляли с помощью низкодозовой аллерговакцины, в состав гранул которой входили водно-солевые экстракты аллергенов домашней пыли и клеща *D. pteronyssinus* в соотношении 2:1. Курсовая годовая суммарная доза равнялась 13,6 мкг (соответствует примерно 1360 PNU). Состав и дозы, а также схема приёма были равными таковым в пе-

роральной низкодозовой аллерговакцине АВ-1П в таблетках, ранее нами разработанной и изученной в рамках пострегистрационных клинических испытаний (изготовитель - «Диалек», г. Минск) [6]. Внутрикожную АСИТ смесью водно-солевых экстрактов домашней пыли и клеща проводили согласно инструкции по применению (рег.№ 041-0413 от 04.10.2013). Суммарная курсовая годовая доза аллергенов составила 30 600 PNU.

Исходно и через 12 месяцев проводили внутрикожные пробы с аллергеном клеща *Dermatophagoides pteronyssinus*. Выраженность сенсibilизации оценивалась по стандартной шкале от 1 «+» до 4 «++». 1 «+» соответствовал диаметру волдыря 2-3 мм, 2 «+» – 4-5 мм, 3 «+» – 6-10 мм, 4 «+» – более 10 мм.

Исходно и через 12 месяцев определяли концентрацию специфического IgE к клещу в сыворотке крови пациентов, используя иммуноферментный анализ, с применением тест-системы DR.Fooke, GmbH, Germany, Lot 5111102 PKL. Учитывали реакцию универсальным фотометром Ф 300 ТП (ОАО «Витязь», Беларусь) при  $\lambda=405/620$  нм.

Исходно и через 12 месяцев определяли уровни TGF- $\beta$ , IL-8 и IL-5 в сыворотке крови пациентов, используя иммуноферментный анализ, 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.

Исследуемые показатели сопоставляли с эффективностью лечения и длительностью постиммунотерапевтической ремиссии. Эффективность лечения определяли по общепринятой для оценки АСИТ 4-х балльной системе: 1 – эффект неудовлетворительный; 2 – симптомы БА уменьшились в незначительной степени, эффект удовлетворительный; 3 – симптомы БА значительно уменьшились, эффект хороший, 4 – симптомов астмы нет, эффект отличный [7]. Срок наблюдения за пациентами составил 7 лет.

## Статистические исследования

Результаты исследования обрабатывались с использованием статистического пакета Statistica 10, с применением методов непараметрической статистики, выражались медианой (Me) и квартилями [25-75]. Зависимые переменные сравнивались при помощи критерия Вилкоксона, независимые переменные – с использованием U-критерия Манна-Уитни, различия считали значимыми при  $p<0,05$ . При применении непараметрического рангового

дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса влияние считали значимым при  $p < 0,05$ . Качественную корреляционную зависимость выявляли с помощью непараметрического корреляционного анализа, учитывали значение корреляции  $r > 0,4$ .

## Результаты

### Динамика уровней IgE-антител к аллергену клеща домашней пыли *D. pteronyssinus* у пациентов после проведения АСИТ

Уровни IgE-антител к аллергену клеща после лечения менялись разнонаправленно: было выявлено как их снижение, так и повышение (таблица 1).

Во всех группах различий по числу пациентов с повышением или с понижением уровня специфических IgE-антител не выявлено. У небольшого числа пациентов группы 2 уровень IgE не изменился.

Значимых различий уровней IgE-антител к аллергену клеща в каждой из групп до и после лечения выявлено не было. После завершения

годового курса АСИТ уровень IgE-антител в группе сублингвально-пероральной АСИТ составил 1,27 [0,54; 11,3] kU/L, в группе внутрикожной АСИТ – 1,12 [0,46; 6,82] kU/L и был значительно ниже таковой в группе ФТ (3,14 [1,89; 5,73] kU/L),  $p_{1-3}=0,027$ ,  $p_{2-3}=0,012$  (рис. 1).

### Динамика кожной сенсibilизации к аллергену клеща домашней пыли *D. pteronyssinus* у пациентов после проведения АСИТ

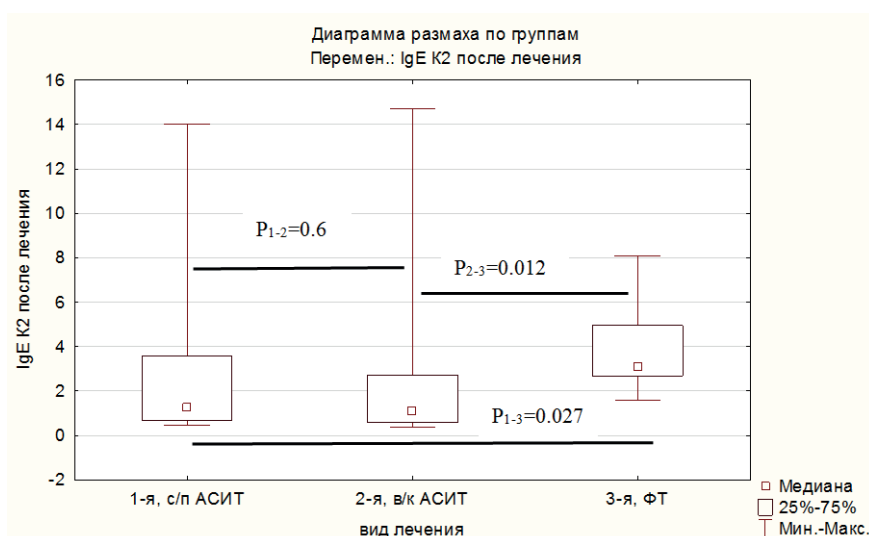
Сенсibilизация к клещу исходно в группах не различалась, через 12 месяцев лечения снизилась в группе 1 (сублингвально-пероральная АСИТ) с 12 [7,5;14] до 10 [5;11] мм ( $p < 0,001$ ), в группе 2 (внутрикожная АСИТ) с 14 [7;14] до 8 [5;10] мм ( $p < 0,001$ ). В группе ФТ уровень кожной сенсibilизации не изменился.

### Динамика IL-8 у пациентов с БА после проведения АСИТ

Исходно уровни IL-8 в сыворотке пациентов всех групп не различались (таблица 2).

**Таблица 1. Число пациентов с БА с повышением либо снижением уровня IgE к аллергену клеща в сыворотке после проведения сублингвально-пероральной и внутрикожной АСИТ**

Группы пациентов, вид лечения	Понижение IgE (% , n)	Повышение IgE (% , n)	Нет изменений IgE
1-я, сублингвально-пероральная АСИТ	50% (10/20)	50% (10/20)	0
2-я, внутрикожная АСИТ	60% (12/20)	30% (6/20)	10% (2/20)
3-я, ФТ	50% (5/10)	50% (5/10)	0
p-значение	$p_{1-2}=0,53$ $p_{1-3}=1$ $p_{2-3}=0,6$	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=1$ $p_{2-3}=0,28$	$p_{1-2}=0,15$ $p_{1-3}=1$ $p_{2-3}=0,3$



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

После проведения сублингвально-пероральной и внутрикожной АСИТ уровни IL-8 в группах 1 и 2 понизились в отличие от группы ФТ ( $p=0,005$  и  $p=0,007$  соответственно). В группе внутрикожной АСИТ уровень IL-8 снизился в большей степени по сравнению с сублингвально-пероральной АСИТ ( $p_{1-2}<0,001$ ).

**Динамика IL-5 у пациентов с БА после проведения АСИТ**

В случае применения сублингвально-пероральной АСИТ уровень IL-5 повысился у 45% (18/40), снизился у 55% (22/40) пациентов. В группе 2 (внутрикожная АСИТ) уровень IL-5 снизился у 47% (14/30), повысился у 53% (16/30) пациентов. У 50% (5/10) пациентов группы 3,

получавших ФТ, уровень IL-5 снизился либо повысился.

В зависимости от повышения либо понижения концентрации IL-5 после лечения пациенты каждой из групп были разделены на две подгруппы: снижение концентрации после лечения и повышение концентрации после лечения. Динамика уровня IL-5 представлена в таблице 3.

При проведении сублингвально-пероральной АСИТ в группе 1 не было зафиксировано значимого снижения концентрации IL-5 ( $p=0,28$ ). При применении внутрикожной АСИТ, у пациентов подгруппы 2.1 через 12 месяцев произошло снижение концентрации IL-5 на 39,1% ( $p<0,001$ ), у пациентов подгруппы 3.1 на 59,7% ( $p=0,04$ ).

**Таблица 2. Изменение уровня IL-8 в сыворотке пациентов с БА после проведения сублингвально-пероральной и внутрикожной АСИТ**

Группы, вид лечения, n	Уровень IL-8 (кU/l)	
	Исходно	Через 12 месяцев
1-я, сублингвально-пероральная АСИТ, n=40	135 [39;583,5]	54,5 [26,4;589,2] $p=0,005$
2-я, внутрикожная АСИТ, n=30	117,1 [17,1;257,9]	15,9 [9,2;93,8] $p=0,007$
3-я, ФТ, n=10	113,2 [18,6;309,8]	38,6 [13,9;56,2] $p_{1-2}<0,001$
p-значение	$p_{1-2}=0,41$ $p_{1-3}=0,39$ $p_{2-3}=0,87$	$p_{1-3}=0,06$ $p_{2-3}=0,07$

Примечание: p – различия в группе по сравнению с исходной величиной,  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  – различия между группами.

**Таблица 3. Изменение уровня IL-5 в сыворотке пациентов с БА после проведения сублингвально-пероральной и внутрикожной АСИТ**

Группы, вид лечения, n	Подгруппа, количество пациентов	Этапы исследования	
		Исходно	Через 12 месяцев
1-я, сублингвально-пероральная АСИТ, n=40	1.1 (снижение уровня IL-5), n=22	7,4 [4,6; 17,3]	5,4 [3,5; 20,6] $p=0,28$
	1.2 (повышение уровня IL-5), n=18	5,0 [3,2; 8,4] $p_{1.1-1.2}=0,14$	8,5 [4,4; 20,0] $p<0,001$
2-я, внутрикожная АСИТ, n=30	2.1 (снижение уровня IL-5), n=14	6,9 [5,1; 16,6]	4,2 [3,6; 5,9] $p<0,001$
	2.2 (повышение уровня IL-5), n=16	8,6 [4,8; 23,0] $p_{2.1-2.2}=0,61$	36,7 [13,4; 500,9] $p<0,001$
3-я, ФТ, n=10	3.1 (снижение уровня IL-5), n=5	73 [15,5; 134,9]	29,4 [10,4; 37,6] $p=0,04$
	3.2 (повышение уровня IL-5), n=5	4,0 [3,6; 4,5] $p_{3.1-3.2}=0,01$	5,7 [5,1; 6,4] $p=0,04$

Примечание: p – различия в подгруппе по сравнению с исходной величиной,  $p_{1.1-1.2}$ ,  $p_{2.1-2.2}$ ,  $p_{3.1-3.2}$  – различия исходной концентрации IL-5 между подгруппами.

**Динамика TGF- $\beta$  у пациентов с БА после проведения АСИТ**

Уровень TGF- $\beta$  в сыворотке крови пациентов менялся разнонаправленно. В группе 1 понижение концентрации TGF- $\beta$  от исходного наблюдалось у 40% (16/40), а повышение у 57,5% (23/40) пациентов. В группе 2 уровень TGF- $\beta$  понизился у 50% (15/30), повысился у 43,3% (13/30), не изменился у 6,7% (2/30) пациентов. У 60% (6/10) пациентов группы 3 концентрация TGF- $\beta$  понизилась, у 40% (4/10) повысилась (таблица 4).

Было выявлено, что изменение уровня TGF- $\beta$  после лечения связано с его начальным содержанием в сыворотке крови пациентов. При более низком стартовом уровне концентрация повышалась, а при более высоком – понижалась (таблица 4). Так, в подгруппе 1.1 (сублингвально-пероральная АСИТ) первоначальный уровень TGF- $\beta$  был выше, чем в подгруппе 1.2 ( $p < 0,001$ ). В подгруппах 2.1 и 2.2 исходные концентрации TGF- $\beta$  не различались.

В подгруппе 1.2 группы сублингвально-пероральной АСИТ концентрация регуляторного цитокина TGF- $\beta$  через 12 месяцев увеличилась на 5,4% ( $p < 0,001$ ), а в подгруппе 2.2 группы внутрикожной АСИТ на 5,3% ( $p < 0,001$ ).

**Взаимосвязь динамики сенсibilизации к *Dermatophagoides pteronyssinus*, уровня цитокинов и эффективности АСИТ**

Клиническая эффективность методов сублингвально-пероральной низкодозовой и внутрикожной АСИТ была подтверждена нами ранее [8] и выражалась снижением количества использованных доз короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, ингаляционных глюкокортикостероидов. Отсутствовали обострения заболевания, улучшалось качество жизни пациентов, уровень контроля симптомов БА у всех пациентов повысился до контролируемого. Также было выявлено существенное влияние продолжительности курса АСИТ на длительность постиммунотерапевтической ремиссии. При проведении АСИТ в течение трёх лет постиммунотерапевтическая ремиссия составила 3 года при сублингвально-пероральной АСИТ, от 3 до 5 и более лет при внутрикожной АСИТ [2, 3]. Была подтверждена высокая безопасность АСИТ. Те или иные побочные реакции (общие или местные) при приёме сублингвально-пероральной низкодозовой аллерговакцины в течение всего срока наблюдения зарегистрированы не были. Местные реакции (зуд, гиперемия, волдырь в месте введения) на внутрикожное введение смеси аллергенов наблюдались у всех 30 (100%) пациентов, однако

**Таблица 4. Изменение уровней TGF- $\beta$  в сыворотке крови пациентов с БА после проведения АСИТ**

Группы, вид лечения, n	Подгруппа, количество пациентов	Этапы исследования	
		Исходно	Через 12 месяцев
1-я, сублингвально-пероральная АСИТ, n=40	1.1 (снижение уровня TGF- $\beta$ ), n=16	3356,6 [3279,8;3471,8]	3208,8 [3028,5; 3274] p<0,001
	1.2 (повышение уровня TGF- $\beta$ ), n=23	3192 [3146; 3304,2] P <sub>1.1-1.2</sub> <0,001	3364,7 [3267; 3455,5] p<0,001
2-я, внутрикожная АСИТ, n=30	2.1 (снижение уровня TGF- $\beta$ ), n=15	2701,8 [2618,9; 2837,4]	2307,6 [2071,2; 2473,3] p<0,001
	2.2 (повышение уровня TGF- $\beta$ ), n=13	2636,5 [2566,2; 2709,3] P <sub>2.1-2.2</sub> =0,26	2777,1 [2701,8; 2787,2] p=0,001
3-я, ФТ, n=10	3.1 (снижение уровня TGF- $\beta$ ), n=6	2677,9 [2465,8; 2834,9]	2623,9 [2395,4; 2686,7] p=0,03
	3.2 (повышение уровня TGF- $\beta$ ), n=4	2533,6 [2204,5; 2620,2] P <sub>3.1-3.2</sub> =0,34	2713,1 [2620,2; 2817,3] p=0,07

Примечание: p – различия в подгруппе по сравнению с исходной величиной, P<sub>1.1-1.2</sub>, P<sub>2.1-2.2</sub>, P<sub>3.1-3.2</sub> – различия исходного уровня TGF- $\beta$  между подгруппами.

они исчезали самопроизвольно в течение 1-2 часов. Общие реакции в виде кашля, ринита наблюдались у трети пациентов при внутрикожной АСИТ, появлялись в конце этапа наращивания дозы, носили кратковременный характер, хорошо купировались приёмом антигистаминных препаратов, не требовали прекращения курса лечения. Тяжёлые общие реакции зарегистрированы не были.

В данном исследовании была обнаружена положительная зависимость длительности постиммунотерапевтической ремиссии от исходного значения уровня IgE-антител к клещу *D. Pteronyssinus* в обеих группах ( $r=0,478$ ).

Повышение либо понижение уровня IgE-антител через 12 месяцев по сравнению с исходным не оказывало влияния на эффективность АСИТ ( $r=-0,172$ ). При этом, даже в случае повышения концентрации IgE-антител к аллергену клеща, у пациентов наступало улучшение самочувствия. Эффект лечения пациентов групп 1 и 2 соответствовал 3,0 [2,0; 4,0] и 3,5 [3,0; 3,0] баллов соответственно и был значимо выше, чем у пациентов группы ФТ (2,0 [2,0; 3,0]) (рис. 2).

Не было выявлено корреляционных взаимосвязей между уровнем IL-8 исходным либо после лечения и эффектом АСИТ, уровнем сенсibilизации к клещу домашней пыли либо длительностью постиммунотерапевтической ремиссии.

Уровень IL-5 через 12 месяцев лечения зависел от его исходного значения при сублингвально-пероральной АСИТ ( $r=0,4$ ) и внутрикожной АСИТ ( $r=0,6$ ). Была выявлена взаимосвязь уровней IL-5 и IL-8 через 12 месяцев при сублингвально-пе-

роральной АСИТ ( $r=0,6$ ) и при внутрикожной АСИТ ( $r=0,5$ ). В группе 3 подобные корреляции не наблюдались. Исходный высокий уровень IL-5 мог оказывать отрицательное влияние на эффект лечения сублингвально-пероральной АСИТ ( $r=-0,43$ ), а в случае внутрикожной АСИТ – на длительность постиммунотерапевтической ремиссии ( $r=-0,4$ ).

При проведении корреляционного анализа не было отмечено влияния уровня TGF- $\beta$  на эффект АСИТ ( $r=0,1$ ), длительность постиммунотерапевтической ремиссии ( $r=-0,2$ ).

Исходный уровень кожной сенсibilизации к клещу не влиял на эффективность лечения ( $r=0,16$ ), исходный и через 12 месяцев уровень IgE к клещу ( $r=0,17$  и  $r=0,15$  соответственно), длительность постиммунотерапевтической ремиссии ( $r=0,13$ ).

### Обсуждение

В ходе нашего исследования у 50% пациентов, получавших сублингвально-пероральную АСИТ концентрация IgE-антител к клещу домашней пыли повышалась, у 50% понижалась. У 30% пациентов при внутрикожной АСИТ концентрация IgE-антител повышалась, у 60% снижалась. Следует отметить более низкий уровень специфического IgE через 12 месяцев в группах 1 и 2 после АСИТ по сравнению с пациентами группы ФТ. Как известно, повышение концентрации IgE-антител возможно в ранние сроки лечения аллергенами. В долгосрочных исследованиях, посвящённых АСИТ, было показано, что IgE-антитела могут снижаться в течение нескольких

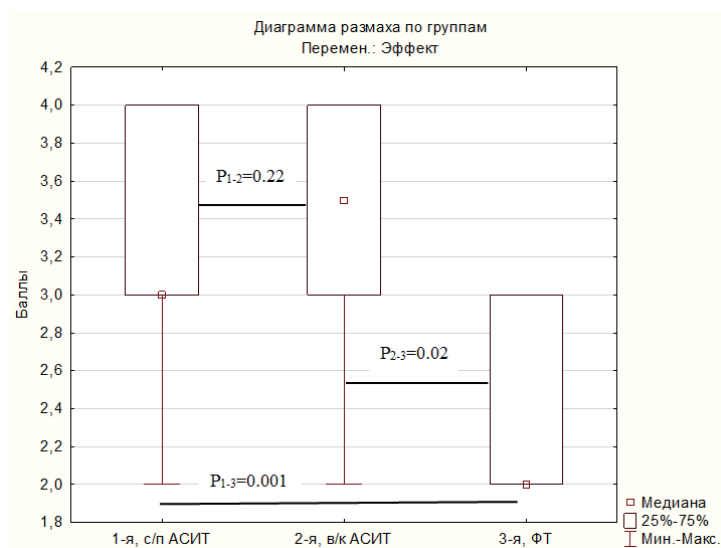


Рис. 2. Эффективность (баллы) АСИТ у пациентов с БА

месяцев, но чаще, нескольких лет лечения. Многие исследования не подтвердили никаких изменений уровней IgE-антител, в то время как другие сообщили об их увеличении или снижении [9]. Одним из механизмов достижения толерантности к аллергенам является способность АСИТ через регуляцию цитокина интерлейкина-10 подавлять аллергическое воспаление, в результате чего снижается экспрессия рецепторов IgE на клетках [10].

Было выявлено, что после проведения сублингвально-пероральной и внутрикожной АСИТ концентрации IL8 в группах 1 и 2 значительно понизились в отличие от группы ФТ, что свидетельствует о способности АСИТ влиять на выраженность нейтрофильного воспаления и демонстрирует возможность её применения не только при аллергической форме БА, но и при других фенотипах (смешанная астма, БА в сочетании с ХОБЛ либо ожирением).

В ходе нашего исследования было обнаружено разнонаправленное изменение уровней TGF- $\beta$  у пациентов, получавших АСИТ. При более низком исходном уровне отмечено его повышение, а при более высоком – понижение. Это может свидетельствовать о модифицирующем влиянии АСИТ

на процесс регуляции иммунного ответа, формирования и поддержания иммунологической толерантности, о чём сообщается в публикациях, основанных на данных метаанализа [11, 12, 13].

### Заключение

Известно, что единственным методом целевой терапии, оказывающим влияние на все без исключения звенья патогенеза аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической) БА является АСИТ. Данный метод не допускает прогрессирования болезни за счёт перевода иммунного ответа с Т-хелперов 2 типа на Т-хелперы 1 типа, а также принимает участие в возникновении иммунологической толерантности. Достижению описанных результатов у пациентов с контролируемой и частично контролируемой БА способствует применение как высокодозовой внутрикожной, так и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ.

В литературных источниках большое внимание уделяется применению сублингвально-пероральной АСИТ при аллергическом рините, но не при БА, в то время как данная методика является достаточно эффективной и наиболее безопасной.

### Литература

1. 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: 11.04.2021.
2. Сидоренко Е.В., Выхристенко Л.Р. Длительность постиммунотерапевтической ремиссии при внутрикожной аллергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2020; №3: 46–54.
3. Сидоренко Е.В., Выхристенко Л.Р. Длительность клинического эффекта низкодозовой сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы. Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2021; Т. 19, №4: 62–69. doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-2-202-206
4. Breiteneder H., Peng Y.Q., Agache I. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy* 2020 Dec; 75(12): 3039–3068. doi: 10.1111/all.14582
5. Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы. Приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012, № 768, Прил. 3, 20 с.
6. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К. Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой алерговакцины

- при атопической бронхиальной астме. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2013; 1: 26–40. doi: 10.14427/jipai.2013.1.26
7. Адо А.Д. Частная аллергология. Москва: Медицина, 1976, 512 с.
8. Сидоренко Е.В., Выхристенко Л.Р. Сублингвально-пероральная низкодозовая алерговакцинация при аллергической и смешанной бронхиальной астме. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2019; №3: 25–35.
9. Jutel M., Agache I., Bonini S. et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 556–568.
10. Kennedy Norton S. et al. IL-10 suppresses mast cell IgE receptor expression and signaling in vitro and in vivo. *J Immunol.* 2008; Vol. 180: 2848–2854.
11. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Immunol.* 2011; Vol. 127: 18–27.
12. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Immunol.* 2014; Vol. 133: 621–631.
13. Shamji M.H., Kappan J.H., Akdis M. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017; Vol. 72: 1156–1173. doi.org/10.1111/all.13138

### Сведения об авторах:

Сидоренко Е.В. – старший преподаватель кафедры общей врачебной практики УО «Витебский государственный медицинский университет». 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, E-mail: astra-ev@yandex.ru  
Выхристенко Л.Р. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики УО «Витебский государственный медицинский университет».

Поступила 10.05.2021 г.