

## Снижение уровня IgE-антител после внутрикожной аутосеротерапии при atopической бронхиальной астме у детей

Е.С. Минина, П.Д. Новиков

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

## Decrease of the IgE-antibody levels after intradermal autologous serum therapy in children with atopic bronchial asthma

E.S. Minina, P.D. Novikov

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, the Republic of Belarus

### Аннотация

**Цель исследования:** оценка клинико-иммунологической эффективности внутрикожной аутосеротерапии при atopической бронхиальной астме (БА) у детей.

**Материалы и методы.** Группа исследования включала 51 ребенка 5-16 лет с atopической бронхиальной астмой с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли. Детям был назначен курс аутосеротерапии на фоне медикаментозного базисного лечения. В контрольной группе (n=15) 5-14 лет аутосеротерапию не применяли. В сыворотке крови определяли антитела классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, интерлейкин 10 (ИЛ-10), трансформирующий фактор роста  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ) перед и после проведенного лечения.

**Результаты.** Обнаружено статистически значимое снижение уровней антител класса IgE к микроклещам домашней пыли ( $p=0,000001$ ) в группе детей с аутосеротерапией. В контрольной группе без применения аутосеротерапии повышался уровень антител класса IgG к аллергенам клещей *D. pteronyssinus*, *D. farinae* ( $p=0,0007$ ), и снижался уровень ТФР- $\beta_1$  ( $p=0,002$ ). При сравнении 2 групп более высокие уровни антител класса IgE ( $p=0,011$ ) и класса IgG ( $p=0,00003$ ) были после лечения в группе с медикаментозным лечением без проведения курса аутосеротерапии. При оценке клинической эффективности проведенного лечения с использованием теста по контролю над астмой выявлено улучшение этого контроля через 6 месяцев в группе детей, получавших курс аутосеротерапии ( $p<0,001$ ).

**Вывод.** Внутрикожная аутосеротерапия вызывает снижение уровня IgE-антител к аллергенам клещей *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, улучшает контроль над астмой у детей с БА.

### Ключевые слова

Atopическая бронхиальная астма, внутрикожная аутосеротерапия, IgE-антитела, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, цитокины.

### Summary

**Objective.** To evaluate clinical and immunological effectiveness of intradermal autoserum therapy in children with atopic bronchial asthma (BA).

**Materials and methods.** Study group consisted of 51 children 5 to 6 years old with allergic bronchial asthma with sensitization to house dust mite allergens, all of whom had been prescribed a course of autoserum therapy with a basic medical treatment. In the control group (n=15) 5 to 14, autoserum therapy was not used. The quantitative analysis of serum IgE- and IgG-antibodies to the mite mixt *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, interleukin 10, transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) was performed both before the treatment and afterwards.

**Results.** A statistically significant decrease in the level of IgG antibodies to the micro house dust mites ( $p=0,000001$ ) in the group of children with autoserum therapy was registered. In the control group without autoserum therapy, the level of IgG-antibodies to the mite mixt *D. pteronyssinus* and *D. farinae* ( $p=0,0007$ ) increased, whereas the level of TGF- $\beta_1$  decreased ( $p=0,002$ ). When comparing the two groups, higher levels of IgE-antibodies ( $p=0,011$ ) and IgG-antibodies ( $p=0,00003$ ) were seen in the group with medication without autoserum therapy after treatment. In evaluating the clinical efficacy of the treatment using the asthma control test, after-six-months control improvement was found in the group of children who had received a course of autoserum therapy ( $p<0,001$ ).

**Conclusion.** Intradermal autoserum therapy causes a decrease in the level of IgG-antibodies to the indoor allergens *D. pteronyssinus*, *D. farinae* allergens, improves asthma control in children with bronchial asthma.

### Keywords

Atopic asthma, intradermal autoserum therapy, IgE-antibody, IgG-antibody, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, cytokines.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных и тяжелых заболеваний, может возникнуть в любом возрасте и является актуальной проблемой во всем мире [1, 2]. По оценкам ВОЗ около 300 миллионов человек в мире страдают этим заболеванием. По некоторым прогнозам, к 2025 году еще около 100 миллионов человек будет поставлен диагноз БА [2].

В основе патогенеза БА лежат иммунологические механизмы [3]. Иммунная система участвует в воспалении через антителозависимые и клеточно-опосредованные реакции. В-лимфоциты продуцируют антитела, при этом Т-лимфоциты регулируют функцию В-лимфоцитов посредством секреции цитокинов. При БА выявляется дисбаланс субпопуляций Т-лимфоцитов со сдвигом соотношения  $Th_1/Th_2$ -лимфоцитов в сторону  $Th_2$  и переключением синтеза В-лимфоцитами IgG и IgM на IgE [3, 4, 5]. В большинстве случаев развитие БА связано с IgE-опосредованными механизмами [6, 7]. Так же в патогенезе различных вариантов БА у детей участвуют не только IgE-антитела, но и IgG- и IgA-антитела [8, 9].

Большое влияние на формирование клинических фенотипов БА оказывают ряд генов: гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием  $Th_2$ ; гены, ассоциированные с функцией легких, ремоделированием дыхательных путей и гиперреактивностью бронхов [10, 11].

Имеются данные о предрасположенности к БА при полиморфизме генов регуляторных цитокинов ИЛ-10, TФР- $\beta_1$ . Установлены ассоциации полиморфизмов в гене ИЛ-10 с гиперпродукцией общего IgE, atopической БА и тяжестью заболевания [12], у детей полиморфизм этого гена связан с гиперреактивностью бронхов и развитием БА [13]. В последние годы показана ассоциация полиморфизма гена TФР- $\beta_1$  с развитием БА и ее клиническими проявлениями [14].

Ключевое место в лечении БА занимает фармакотерапия [15]. Медикаменты для терапии БА подразделяются в зависимости от цели их применения: превентивные (базисные) и облегчающие состояние (средства неотложной помощи). Основными классами препаратов для базисного лечения БА являются кортикостероиды, антилейкотриеновые препараты и  $\beta_2$ -агонисты. Новым классом медикаментов в лечении БА считается препарат моноклональных антител к IgE- омализумаб [15, 16].

Помимо фармакотерапии для лечения БА применяют и немедикаментозные методы ле-

чения, как у детей, так и у взрослых. Одним из них является внутрикожная аутосеротерапия, относящаяся к методам неспецифической активной подавляющей иммунотерапии. Установлена клиническая эффективность данного метода лечения при котором наблюдается угнетение IgE-зависимых аллергических реакций, однако, механизм его действия остается не до конца изученными [17, 18, 19].

*Целью работы* явилась оценка клинико-иммунологической эффективности внутрикожной аутосеротерапии при atopической БА у детей.

### **Материалы и методы исследования**

*Дизайн исследования* - рандомизированное открытое проспективное исследование. Выполнялось на базе аллергологического отделения Витебского областного детского клинического центра (ВОДКЦ).

Критерии включения: девочки 5-15 лет и мальчики 5-16 лет с установленным диагнозом БА, наличие сенсибилизации к микрочлещам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*), получение письменного информированного согласия родителей/опекунов на добровольное участие ребенка в исследовании.

Критерии исключения: период обострения основного заболевания, обострения сопутствующих тяжелых заболеваний, злокачественные новообразования, отказ от участия в исследовании.

### **Характеристика испытуемых**

*Группа детей, получавших курс внутрикожной аутосеротерапии на фоне базисного медикаментозного лечения (АС+БМЛ)*

Под наблюдением находился 51 ребенок в возрасте от 5 до 16 лет с atopической БА с сенсибилизацией к микрочлещам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*), определенной посредством кожных тестов с аллергенами (скарификационные или prick-тесты). У 30 детей (58,8%) отмечалась сенсибилизация и к другим аллергенам. Отягощенная наследственность по аллергии была выявлена у 23 пациентов (45,1%). По степени тяжести 47 детей были с персистирующей БА легкой степени и 4 детей с персистирующей БА средней степени тяжести. Диагноз был выставлен согласно международным рекомендациям и обоснован на данных анамнеза, клинических проявлениях, лабораторном и иммунологическом обследовании. По возрасту, группа состояла из 36 мальчиков в возрасте 5-16 лет и 15 девочек 5-15 лет. Сопутствующий аллергический ринит (АР) имели 28 детей, при этом у 1 ребенка

встречался также аллергический конъюнктивит, у 2 детей - лямблиоз и у 1 ребенка - токсокароносительство. У 1 ребенка с БА без сопутствующего АР был лямблиоз. Среди сопутствующих заболеваний в группе исследования встречались так же: заболевания ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, синдром вегетативной дисфункции. Общий IgE при поступлении был определен у 48 детей и составлял от 20 до 1900 МЕ/мл.

Все дети находились на лечении в аллергологическом отделении УЗ «ВОДКЦ», были обследованы клинически и лабораторно. Лечение пациентов включало проведение аутосеротерапии и базисного медикаментозного лечения БА. Базисный препарат: ГКС/ ГКС с  $\beta_2$ -агонистом длительного действия (фликсотид, серетид) и/или антилейкотриеновый препарат (синглон). Средняя длительность курса аутосеротерапии  $9,1 \pm 1,4$  дней.

#### Метод аутосеротерапии

##### Приготовление сыворотки крови

Натошак путем венопункции забирали 10 мл венозной крови и вносили в сухую стерильную пробирку, закрывали стерильной пробкой и ставили в термостат при 37°C на 15-20 мин. Затем свернувшуюся кровь отделяли длинной иглой от стенок пробирки и оставляли в холодильнике (+4°C) в течение 1-2 часов для ретракции сгустка. Далее в течение 10 минут центрифугировали кровь при 3000 об/мин. Переливали сыворотку крови в другую пробирку и снова центрифугировали. Шприцом с длинной иглой отбирали по 0,2, 0,3, 0,4 мл аутосыворотки и разносили по стерильным флаконам в количестве 14 штук. 0,2 мл сыворотки не замораживали, использовали в день приготовления и на второй день. Остальные

образцы хранили в морозильнике (при -20°C). Срок хранения - 2 недели.

##### Проведение курса аутосеротерапии

В 1-й (день забора крови) и на 2-ой день вводили свежую незамороженную сыворотку. В последующие дни непосредственно перед введением аутосыворотки, флакон (пробирка) с аутосывороткой размораживали в течение 20-30 минут при 37°C. При появлении хлопьев, мутности сыворотку не вводили. Стерильным инсулиновым шприцом отбирали требуемое количество аутосыворотки и вводили строго внутривенно по следующей схеме (табл. 1) [19].

##### Контрольная группа детей, получавших базисное медикаментозное лечение без проведения аутосеротерапии (БМЛ)

Под наблюдением находились 15 детей в возрасте от 5 до 14 лет больных аллергической БА с сенсibilизацией к микрокleshам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*), определенной посредством кожных тестов с аллергенами (скарификационные или prick-тесты). У 3 детей (20,0%) была установлена сенсibilизация и к другим аллергенам. Отягощенная наследственность по аллергии была выявлена у 6 детей (40,0%). Контрольная группа включала 14 детей с персистирующей БА легкой степени и 1 ребенка с персистирующей БА средней степени тяжести. Диагноз был выставлен согласно международным рекомендациям и обоснован на данных анамнеза, клинических проявлениях, лабораторном и иммунологическом обследовании. Группа включала 12 мальчиков в возрасте 5-14 лет и 3 девочки в возрасте 7-10 лет. Сопутствующий АР имели 5 детей, у 2 детей был лямблиоз и у 1 ребенка - токсокароносительство. Среди сопут-

**Таблица 1. Схема введения аутосыворотки в УЗ «ВОДКЦ»**

| Дни       | Кол-во<br>мл/1<br>точка | Место инъекции   | Общее<br>кол-во<br>в мл |
|-----------|-------------------------|--|-------------------------|
| 1-й день  | 0,1                     | верхняя 1/3 предплечья (левое)                                   | 0,1                     |
| 2-й день  | 0,1                     | верхняя 1/3 предплечья (правое)                                  | 0,1                     |
| 3-й день  | 0,1                     | нижняя 1/3 предплечья (левое)                                    | 0,1                     |
| 4-й день  | 0,1x2                   | шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка) | 0,2                     |
| 5-й день  | 0,1x2                   | подлопаточная область (нижний левый угол лопаток)                | 0,2                     |
| 6-й день  | 0,1x2                   | подлопаточная область (нижний правый угол лопаток)               | 0,2                     |
| 7-й день  | 0,15x2                  | оба плеча  | 0,3                     |
| 8-й день  | 0,15x2                  | оба предплечья   | 0,3                     |
| 9-й день  | 0,15x2                  | шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка) | 0,3                     |
| 10-й день | 0,15x2                  | поясничная область (справа и слева)                              | 0,3                     |

ствующих заболеваний в контрольной группе встречались так же: заболевание сердечно-сосудистой системы, хронический тонзиллит. Общий IgE при поступлении был определен у 11 детей и составлял от 50 до 1500 МЕ/мл.

Все дети находились на лечении в аллергологическом отделении, были обследованы клинически и лабораторно. Лечение пациентов включало проведение базисного медикаментозного лечения БА. Базисный препарат: ГКС/ ГКС с  $\beta_2$ -агонистом длительного действия (фликсотид, пульмикорт, будекорт, серетид) и/или антилейкотриеновый препарат (синглон). Средняя длительность лечения  $7,7 \pm 2,5$  дней в условиях аллергологического отделения, затем в амбулаторно-поликлинических условиях 3-4 месяца с постепенным снижением дозы.

#### Тест по контролю над астмой

Для анализа эффективности проведенного лечения, мы использовали тест по контролю над астмой (ACT – Asthma Control Test, ©2006 The GlaxoSmithKline Group of Companies All Rights Reserved). Для детей старше 12 лет пользовались стандартным тестом, который включал 5 вопросов, для детей до 12 лет использовался тест из 7 вопросов.

У детей 12 лет и старше ответы оценивались по пятибалльной системе от 1 до 5, максимальное число баллов 25. Результат 25 свидетельствует о том, что пациент достиг полного контроля над астмой за последние 4 недели. При получении результатов от 20 до 24 можно говорить, что данное заболевание хорошо контролируемое, но не полностью. Если же результат менее 20, то следует говорить о том, что контролировать астму не удастся.

У детей до 12 лет ответы оценивались по четырехбалльной системе (от 0 до 3) для первых четырех вопросов и по шестибалльной системе (от 0 до 5) для трех вопросов, на которые дается ответ без участия ребенка. Максимальное число баллов 27. Результат 20 и больше свидетельствует о том, что пациенту удастся эффективно контролировать астму. При результате менее 20 следует говорить о том, что контролировать астму достаточно эффективно не удастся.

*Определение антител и цитокинов проводили методом полуколичественного иммуноферментного анализа ELISA:*

- для определения антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* использовали тест-системы производства Dr. Foote (Германия);

- для определения ТФР- $\beta_1$  - тест системы IBL International (Германия);  
- для определения ИЛ-10 - тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

#### *Статистическая обработка данных*

Статистический анализ данных производили с помощью программы «Statistica 10.0». Проверка гипотез о виде распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка.

При нормальном распределении проверяли равенство дисперсий признаков групп сравнения с помощью критерия Левена, при равных дисперсиях применяли t-критерий Стьюдента для зависимых выборок (при сравнении двух зависимых групп), t-критерий Стьюдента для независимых выборок (при сравнении двух независимых групп) и однофакторный дисперсионный анализ (при сравнении трех независимых групп), в случае если дисперсии не равны, применяли t-критерий с отдельными оценками дисперсий (при сравнении двух независимых групп) либо непараметрические аналоги критериев.

К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы и использовали критерий Вилкоксона (при сравнении двух зависимых групп), критерий Манна-Уитни (при сравнении двух независимых групп) и ранговый дисперсионный анализ (ДА) Краскела-Уоллиса (при сравнении трех независимых групп).

Данные исследований представляются в виде среднее значение, стандартное отклонение, доверительный интервал ( $M \pm SD$ , ДИ) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению, и медиана, интерквартильный размах ( $Me$ , [25;75]) - для не подчиняющихся нормальному распределению значений.

Для определения меры связи количественных параметров использовали корреляционный анализ Пирсона при нормальном распределении и анализ ранговой корреляции Спирмена при отличном от нормального распределении с уровнем статистической значимости ( $p$ )  $< 0,05$  [20].

### **Результаты исследования**

***Группа детей, получавших курс аутосеротерапии на фоне базисного медикаментозного лечения (АС+БМЛ)***

Показатели антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, ИЛ-10 и ТФР- $\beta_1$  определяли у 51 ребенка (табл. 2).

После проведенного лечения статистически значимо различались уровни антител класса IgE

( $p=0,000001$ ). При этом количественно антитела класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* снизились у 38 пациентов (74,51%, из них у 7 пациентов более чем в два раза), повысились у 13 детей (25,49%). Следует отметить, что из 13 детей, у которых наблюдалось повышение уровня антител, 5 пациентов получали в качестве базисного медикаментозного лечения антилейкотриеновый препарат (синглон).

Уровни антител класса IgG ( $p=0,888$ ), а также ИЛ-10 ( $p=0,149$ ) и ТФР- $\beta_1$  ( $p=0,051$ ) статистически значимо не различались.

Снижение антител класса IgG более, чем на 0,5 Е/мл наблюдалось у 11 детей (21,57%), повышение у 10 детей (19,61%) и у 30 (58,82%) пациентов не было изменения. Показатель ИЛ-10 повышался у 6 детей (11,76%), снижался у 11 детей (21,57%) в диапазоне от 0,5 пг/мл и более. При этом его уровень  $>20$  пг/мл наблюдался у 1 ребенка (40,429 пг/мл) при поступлении, после проведения лечения его значение снизилось до нормальных показателей (12,463 пг/мл). Уровень

ТФР- $\beta_1$  снизился после проведения аутосеротерапии у 20 детей (39,22%). У детей после АС, получавших только антилейкотриеновый препарат (синглон), повышение уровня наблюдалось у 5 из 8 человек.

Для уточнения механизмов иммунного ответа был проведен корреляционный анализ исследуемых показателей (ранговая корреляция Спирмена). Как и ожидалось, сильные прямые связи до и после лечения были установлены между антителами одних классов: антитела класса IgE коррелировали с  $r=0,83$ ,  $p<0,0001$ , антитела класса IgG также имели прямую сильную связь близкую к единице-  $r=0,95$ ,  $p<0,0001$ .

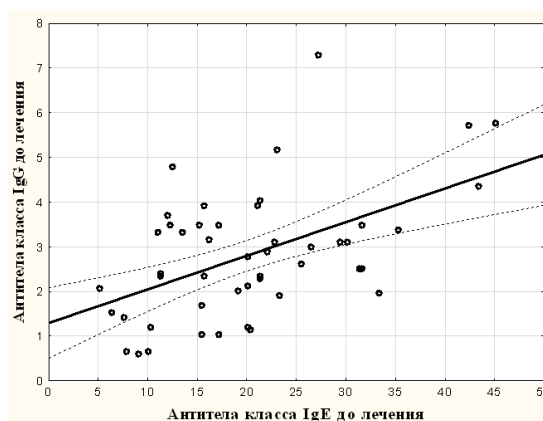
Отмечалась корреляция общего IgE с антителами классов IgE ( $r=0,39$ ,  $p<0,01$ ) и IgG ( $r=0,45$ ,  $p<0,01$ ) до лечения. Кроме общего IgE антитела класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* коррелировали с антителами класса IgG до лечения ( $r=0,45$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 1).

После лечения корреляция этих показателей сохранялась ( $r=0,39$ ,  $p<0,01$ ) (рис. 2).

**Таблица 2. Уровни антител к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, цитокинов ИЛ-10 и ТФР- $\beta_1$ , до и после лечения в группе АС+БМЛ (n=51),  $M \pm SD$ , Me [25;75]**

| Показатели                                   | до лечения         | после лечения      | p        |
|--|--------------------|--------------------|----------|
| IgE-антитела, МЕ/мл, $M \pm SD$ , Me [25;75] | 19,835 $\pm$ 9,660 | 14,914 $\pm$ 7,701 | 0,000001 |
|  | 19,223             | 16,104             |          |
|  | [12,078; 25,435]   | [8,919; 19,886]    |          |
| IgG-антитела, Е/мл                           | 2,608              | 2,492              | 0,888    |
|  | [1,923; 3,503]     | [1,659; 4,023]     |          |
| ИЛ-10, пг/мл                                 | 0                  | 0                  | 0,149    |
|  | [0;0,687]          | [0;0,543]          |          |
| ТФР- $\beta_1$ , нг/мл                       | 18,234             | 20,008             | 0,051    |
|  | [11,302;28,112]    | [14,577;32,002]    |          |

Примечание: p- критерий Вилкоксона.



**Рис. 1. Корреляция антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* до лечения в группе АС+БМЛ**

**Контрольная группа детей, получавших базисное медикаментозное лечение без проведения аутосеротерапии (БМЛ)**

Исследуемые иммунологические показатели в контрольной группе приведены ниже (табл. 3). Различия по уровню IgE-антител после лечения не наблюдалось.

Наблюдались статистически значимо более высокие уровни антител класса IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* после медикаментозного лечения ( $p=0,0007$ ). Также отмечался статистически значимо более низкий уровень ТФР- $\beta_1$  после лечения в этой же группе ( $p=0,002$ ). Статистически значимых различий других показателей в группе не было.

**Сравнение группы детей с проведением курса аутосеротерапии на фоне базисного медика-**

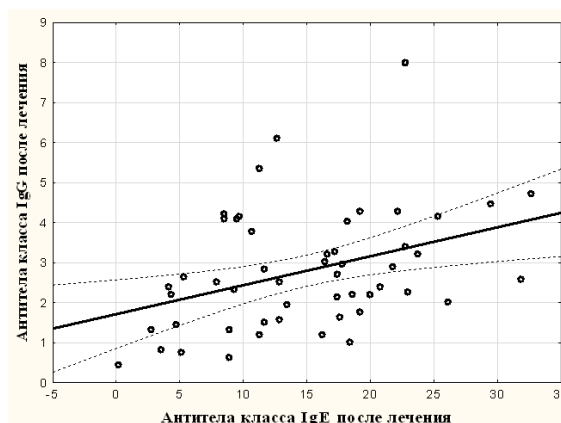
**ментозного лечения и группы без проведения аутосеротерапии**

Было проведено сравнение групп детей, в которых проводилась аутосеротерапия и медикаментозное базисное лечение БА ( $n=51$ ) и только медикаментозное лечение без назначения курса аутосеротерапии ( $n=15$ ).

Результаты сравнения уровней антител до и после лечения в группах представлены в табл. 4.

В группе детей без проведения курса в/к аутосеротерапии наблюдались статистически значимо более высокие уровни антител класса IgE ( $p=0,011$ ) и класса IgG ( $p=0,00003$ ) к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* после проведенного лечения.

Также в группах было произведено сравнение уровней цитокинов до и после проведенного



**Рис. 2. Корреляция антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* после лечения в группе АС+БМЛ**

**Таблица 3. Уровни антител к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* и цитокинов до и после лечения в группе БМЛ ( $n=15$ )**

| Показатели                                   | до лечения                                | после лечения                             | $P_1$  | $P_2$ |
|--|---|---|--------|-------|
| IgE-антитела, МЕ/мл<br>M±SD, ДИ              | 19,827±4,646<br>17,254-22,4               | 20,521±5,475<br>17,489-23,553             | 0,609  |       |
| IgG-антитела, Е/мл<br>M±SD, ДИ               | 3,352±1,029<br>2,782-3,922                | 4,745±1,436<br>3,95-5,541                 | 0,0007 |       |
| ИЛ-10, пг/мл,<br>M±SD, Ме, [25;75]           | 0,103±0,172<br>0<br>[0;0,202]             | 0,158±0,216<br>0<br>[0;0,341]             |        | 0,237 |
| ТФР- $\beta_1$ , нг/мл,<br>M±SD, Ме, [25;75] | 24,339±3,448<br>25,657<br>[22,132;26,881] | 19,773±4,733<br>19,445<br>[18,105;22,211] |        | 0,002 |

Примечание:  $p_1$  - t-критерий Стьюдента для зависимых выборок;  $p_2$  - критерий Вилкоксона.

лечения (таблица 5). Статистически значимых различий в группах выявлено не было.

**Анализ клинической эффективности проведенного лечения в группах**

В группе детей, получавших курс аутосеротерапии на фоне базисного медикаментозного лечения, мы получили достоверные отличия по

результатам теста до и после проведенного лечения (таблица 6).

В подгруппе детей до 12 лет до лечения средний балл составил 21,7±1,2, что свидетельствовало о том, что астма контролировалась, но имелась возможность улучшить контроль. Через 3 месяца наблюдался рост этого показателя, а

**Таблица 4. Сравнение уровней антител к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в группах АС+БМЛ (n=51) и БМЛ (n=15)**

| Показатели           |                     | АС+БМЛ                                    | БМЛ                                     | P <sub>1</sub> | P <sub>2</sub> |
|----------------------|---------------------|---|---|----------------|----------------|
| до лечения:          |                     |   |   |                |                |
| IgE-антитела, МЕ/мл, | M±SD,<br>Me [25;75] | 19,835±9,660<br>19,223<br>[12,078;25,435] | 19,827±4,646<br>19,10<br>[15,11;25,102] |                | 0,624          |
| IgG-антитела, Е/мл,  | M±SD,<br>ДИ         | 2,786±1,412<br>2,389-3,183                | 3,352±1,029<br>2,782-3,922              | 0,155          |                |
| после лечения:       |                     |   |   |                |                |
| IgE-антитела, МЕ/мл, | M±SD,<br>ДИ         | 14,914±7,701<br>12,748-17,079             | 20,521±5,475<br>17,489-23,553           | 0,011          |                |
| IgG-антитела, Е/мл,  | M±SD,<br>ДИ         | 2,791±1,482<br>2,374-3,207                | 4,745±1,436<br>3,95-5,541               | 0,00003        |                |

Примечание: p<sub>1</sub> - t-критерий Стьюдента для независимых групп/ t-критерий Стьюдента с отдельными оценками дисперсий, p<sub>2</sub> - критерий Манна-Уитни

**Таблица 5. Сравнение уровней цитокинов в группах АС+БМЛ (n=51) и БМЛ (n=15), Me[25;75]**

| Показатели                 | АС+БМЛ                    | БМЛ                       | P <sub>2</sub> |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| до лечения:                |                           |                           |                |
| ИЛ-10, пг/мл               | 0<br>[0;0,687]            | 0<br>[0;0,341]            | 0,561          |
| ТФР-β <sub>1</sub> , нг/мл | 18,234<br>[11,302;28,112] | 25,657<br>[22,132;26,881] | 0,05           |
| после лечения:             |                           |                           |                |
| ИЛ-10, пг/мл               | 0<br>[0;0,687]            | 0<br>[0;0,341]            | 0,783          |
| ТФР-β <sub>1</sub> , нг/мл | 20,008<br>[14,577;32,002] | 19,445<br>[18,105;22,211] | 0,713          |

Примечание: p- критерий Манна-Уитни

**Таблица 6. Сравнение результатов тестирования до лечения и через 3 и 6 месяцев после лечения в группе АС+БМЛ (n=51), Me[25;75]**

| Возрастная группа детей | Суммарное количество баллов по тесту в группе АС+БМЛ (n=51) |                     |                       |
|-------------------------|---|---------------------|-----------------------|
|                         | До лечения  | 3 месяца            | 6 месяцев             |
| до 12 лет (n=34)        | 21,0<br>[21,0;23,0]   | 22,0<br>[21,0;23,0] | 23,0 *<br>[23,0;24,0] |
| 12 лет и старше (n=17)  | 22,0<br>[20,0;23,0]   | 22,0<br>[20,0;23,0] | 24,0 *<br>[24,0;24,0] |

Примечание: \* - p<0,001

через 6 месяцев средний балл составил  $23,4 \pm 0,7$ , что указывало на то, контроль над заболеванием улучшился ( $p < 0,001$ ).

У детей 12 лет и старше до лечения астма хорошо контролировалась (средний балл был  $21,5 \pm 1,3$ ), однако полный контроль не был достигнут. Через 3 месяца наблюдался рост этого показателя, а через 6 месяцев средний балл составил  $24,2 \pm 0,4$ , что говорило о том, что заболевание полностью контролировалось ( $p < 0,001$ ).

Детально рассмотрев результаты теста у детей до 12 лет, следует отметить вопрос №5 (Как часто за последние 4 недели ваш ребенок испытывал какие-либо симптомы астмы в дневное время?) ( $p < 0,01$ ) и вопрос №7 (Как часто за последние 4 недели ваш ребенок просыпался по ночам из-за астмы?). В группе наблюдалось улучшение показателя по данным вопросам через 6 месяцев ( $p < 0,001$ ).

У детей 12 лет и старше выявили улучшение баллов по 2 (Как часто за последние 4 недели вы отмечали у себя затрудненное дыхание?) ( $p < 0,01$ ) и 4 (Как часто за последние 4 недели вы использовали быстродействующий ингалятор (например, сальбутамол, вентолин, беротек) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, беродуал, вентолин, беротек)) вопросам ( $p < 0,05$ ).

В группе детей без проведения аутосеротерапии достоверных различий по результатам теста

до и после проведенного лечения выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

### Выводы

1. У детей с atopической БА после курса внутрикожной аутосеротерапии на фоне базисного медикаментозного лечения достоверно снижался уровень антител класса IgE ( $p = 0,000001$ ).
2. В группе детей только с базисным медикаментозным лечением достоверно повышался уровень антител класса IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ( $p = 0,0007$ ). При этом отмечался статистически значимо более низкий уровень ТФР- $\beta_1$  после лечения ( $p = 0,002$ ).
3. После проведенного лечения в группе с базисным медикаментозным лечением без проведения курса аутосеротерапии наблюдались достоверно более высокие уровни антител класса IgE ( $p = 0,011$ ) и класса IgG ( $p = 0,00003$ ) к причинно-значимым аллергенам, по сравнению с группой, получавшей курс аутосеротерапии.
4. Оценка клинической эффективности проведенного лечения с использованием теста по контролю над астмой, выявило улучшение в группе детей, получавших курс аутосеротерапии на фоне базисного медикаментозного лечения через 6 месяцев ( $p < 0,001$ ).

### Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». Четвертое издание. М.: Оригинал-макет, 2012, 184 с.
2. Akdis C.A., Agache I. Global atlas of asthma. European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2013, P.179.
3. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Руководство. М.: Мед. лит., 2009, 464 с.
4. Deo S.S., Mistry K.J., Kakade A.M. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma. Lung India 2010; 27 (2): 66-71.
5. Larche M., Robinson D.S., Kay A.B. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. J. Allergy Clin. Immunol 2003; 111: 450-463.
6. Титова Н.Д. Аллергия, атопия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2011, № 4:39-47.
7. Borish L., Chipps B., Deniz Y. et al. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95: 247-253.
8. Новикова Н.Д. IgE-зависимые и IgE-независимые аллергические реакции при бронхиальной астме у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2003, № 3: 101-107.
9. Титова Н.Д. Роль аллергических реакций различных типов в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2007, № 4: 47-57.
10. M. Werner, R. Topp, K. Wimmer [et al.] TLR4 gene variants modify endotoxin effects on asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2003, Vol. 112, № 2:323-30.
11. W. Eder, W. Klimecki, L. Yu [et al.] Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farms. J. Allergy Clin. Immunol. 2004, Vol. 113, № 3:482-88.
12. W. Nie, Z. Fang, B. Li, Q.Y. Xiu Interleukin-10 promoter polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis. Cytokine 2012, Vol. 60:849-55.
13. K.W. Kim, K.E. Lee, J.Y. Hong [et al.] Involvement of IL-10 gene promoter polymorphisms in the susceptibility for childhood asthma. Lang 2011, Vol. 189:417-23.



14. Huiling L., Romieu I., Hao W. [et al.] Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGFB1) and childhood asthma and atopy. *Am. J. Hum. Genet.* 2007, Vol. 121:529-38.
15. Papadopoulos N.G. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67: 976-997.
16. Клинические протоколы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей: Приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 8.08.2014, №829, 39 с.
17. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В. Ауто-серотерапия аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунология.* 2008; т. 9, №4: 478-480.
18. Титова Н.Д., Асирян Е.Г. Снижение уровня IgE-антител к аллергенам после аутосеротерапии у детей с аллергией. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2011, №1:78-86.
19. Новикова В.И., Титова Н.Д., Хулуп Г.Я. и др. Метод аутосеротерапии аллергических заболеваний у детей. Инструкция по применению: утв. М-вом Здравоохранения Респ. Беларусь 18.09.2011, регистрационный №009-0311, Витебск, 2011.
20. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistic. М.: МедиаСфера, 2002, 312 с.

#### Сведения об авторах:

Минина Елена Сергеевна - аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета.  
Новиков Павел Дмитриевич - д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета.  
Адрес: 210602, Витебск, пр. Фрунзе, 27. E-mail: all-vgmu@mail.ru.

Поступила 23.10.2015 г.