

Динамика цитокинового профиля при достижении терапевтического эффекта аллерген-специфической иммунотерапии у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой

О.В. Скороходкина¹, С.А. Архипова², Т.В. Клыкова², Г.М. Зайнетдинова³, Е.Б. Круглова², Д.А. Волкова⁴

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская городская клиническая больница №7» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Dynamics of the cytokine profile in achieving the therapeutic effect of allergen-specific immunotherapy in children with allergic rhinitis and bronchial asthma

O.V. Skorokhodkina¹, S.A. Arkhipova², T.V. Klykova², G.M. Zaynetdinova³, E.B. Kruglova², D.A. Volkova⁴

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia;

³Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

⁴Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Аллерген-специфическая иммунотерапия – патогенетический метод лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний.

Цель исследования. Оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у 471 ребенка с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, а также анализ динамики цитокинового профиля исходно и через 1 год от начала лечения у 86 детей. Работа выполнена при поддержке гранта Международного научного совета для молодых ученых Казанского государственного медицинского университета.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что аллерген-специфическая иммунотерапия – высокоэффективный метод лечения детей с аллергическим ринитом и атопической бронхиальной астмой. Полученная динамика уровня исследованных цитокинов на фоне лечения косвенно свидетельствует о повышении функциональной активности адаптивных субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg) и В-лимфоцитов (B-reg) при снижении активности лимфоцитов Th2, что может указывать на реконструкцию иммунного ответа и возможность обеспечения болезней-модифицирующего эффекта.

Ключевые слова: дети, аллергический ринит, бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия, биомаркеры эффективности.

Для цитирования: Скороходкина О.В., Архипова С.А., Клыкова Т.В., Зайнетдинова Г.М., Круглова Е.Б., Волкова Д.А. Динамика цитокинового профиля при достижении терапевтического эффекта аллерген-специфической иммунотерапии у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 176–182. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-176-182

Allergen-specific immunotherapy is a pathogenetic method for the treatment of IgE-mediated allergic diseases.

Objective. To evaluate effectiveness of allergen-specific immunotherapy in 471 children with allergic rhinitis and bronchial asthma, as well to analyze the dynamics of the cytokine profile at baseline and 1 year after the start of treatment in 86 children. The research was supported by a grant from the International Scientific Council for Young Scientists of Kazan State Medical University.

Results. Analysis of the data obtained demonstrated that allergen-specific immunotherapy is a highly effective method of treating children with allergic rhinitis and atopic bronchial asthma. The dynamics of the level of the studied cytokines during treatment indirectly indicates an increase in the functional activity of adaptive subpopulations of regulatory T-lymphocytes (T-reg) and B-lymphocytes (B-reg) with a decrease in the activity of Th2 lymphocytes, which may indicate the reconstruction of the immune response and possible disease-modifying effect.

Key words: children, allergic rhinitis, bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, efficacy biomarkers

For citation: Skorokhodkina O.V., Arkhipova S.A., Klykova T.V., Zaynetdinova G.M., Kruglova E.B., Volkova D.A. Dynamics of the cytokine profile in achieving the therapeutic effect of allergen-specific immunotherapy in children with allergic rhinitis and bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 176–182 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-176-182

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время более 1/3 населения на планете имеет проявления хотя бы одного аллергического заболевания, а в общей структуре хронической патологии аллергическим заболеваниям отводят 4-е место [1]. При этом к наиболее распространенным нозологиям относится аллергический ринит и бронхиальная астма, заболеваемость кото-

рыми с каждым годом увеличивается [2]. Так, распространенность аллергического ринита в разных странах колеблется от 4 до 32%, в России этот показатель составляет 10–24%. При этом у 15–38% пациентов аллергический ринит ассоциируется с бронхиальной астмой [3, 4].

Следует отметить, что, благодаря многочисленным исследованиям, проводимым в последние

годы, разработаны высокоэффективные методы лечения как бронхиальной астмы, так и аллергического ринита, позволяющие в большинстве случаев достигнуть контроля заболеваний. Наряду с различными вариантами медикаментозной терапии, в стратегии лечения указанных заболеваний появилась возможность проведения таргетной биологической терапии, в первую очередь у пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы и аллергического ринита. Несомненно, сохраняет высокую актуальность и проведение аллерген-специфической иммунотерапии. В недавних метаанализах и систематических обзорах ЕААСИ (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии) убедительно показано, что пациенты с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, получающие аллерген-специфическую иммунотерапию, отмечают значительное уменьшение выраженности симптомов заболевания, уменьшение потребности в фармакотерапии, что приводит к значительному улучшению качества жизни [5]. Кроме того, известно, что аллерген-специфическая иммунотерапия, по сравнению с другими вариантами лечения указанных заболеваний, имеет ряд преимуществ. Так, результат успешно проведенных курсов такой терапии состоит в сохранении длительной ремиссии, предупреждении расширения спектра аллергенов, к которым формируется сенсibilизация, обеспечивается профилактика тяжелых форм болезни и перехода более легких клинических проявлений аллергии (аллергический ринит) в более тяжелые (бронхиальная астма). Наконец, аллерген-специфическая иммунотерапия как патогенетический метод лечения аллергических заболеваний,

опосредованных IgE, приводит к реконструкции иммунного ответа и обеспечивает болезнью-модифицирующий эффект. Таким образом, все изложенное, а также обширная доказательная база, полученная в отношении эффективности иммунотерапии, позволила включить этот метод в стандарты лечения как аллергического ринита, так и бронхиальной астмы, что отражено в ключевых международных и отечественных согласительных документах [3, 6–12]. Следует отметить, что в обзорах зарубежных и отечественных авторов обсуждаются различные механизмы формирования иммунологической и клинической толерантности, индуцируемой аллерген-специфической иммунотерапией [10, 13]. Однако, несмотря на значительное количество фундаментальных исследований в этом направлении, механизм терапевтического эффекта остается неясным. Последний позиционный документ ЕААСИ обозначает ряд показателей-кандидатов, которые предлагается использовать для оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии: определение уровня общего и аллерген-специфического IgE (asIgE), а также их отношения; исследование аллерген-специфического IgG4 (asIgG4) и отношения asIgE/asIgG4; выявление маркеров Т- и В-регуляторных клеток, а также определение маркеров *in vivo*, включая провокационные тесты, и др. Кроме того, среди предполагаемых биомаркеров оценки прогноза эффективности иммунотерапии важное место отводится определению отдельных цитокинов и хемокинов. Так, в предыдущих исследованиях показано, что повышение количества цитокинов лимфоцитов Th1 в сыворотке крови пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом на фоне снижения продукции цитокинов лимфоцитов Th2 (IL-4 и IL-13), а также определение противовоспалительных (иммуносупрессорных) цитокинов IL-10, TGF- β является прогностически значимым [14]. Таким образом, в настоящее время представляется перспективным изучение расширенного спектра цитокинов IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ и TGF- β , изменение концентраций которых на фоне аллерген-специфической иммунотерапии предположительно отразит функциональную активность адаптивных субпопуляций лимфоцитов (Th1, Th2, T-reg, B-reg), принимающих участие в реконструкции иммунного ответа [15]. При этом изменение уровня концентрации обсуждаемых цитокинов согласно данным литературы можно зафиксировать на разных сроках от начала аллерген-специфической иммунотерапии: через 1 и 4 нед, через 6 мес, а также через 1 год, 2, 3 и 4 года. Однако большинство авторов наблюдали наиболее значимое изменение концентрации цитокинов сыворотки крови через 1 год от начала терапии [16].

Цель исследования: оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у детей

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Скороходкина Олеся Валерьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5793-5753

e-mail: olesya-27@rambler.ru

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Архипова Софья Андреевна — врач—аллерголог-иммунолог аллергоцентра Детской городской клинической больницы №7, ORCID: 0000-0002-0461-8161

Клыкова Татьяна Васильевна — к.м.н., зав. аллергоцентром Детской городской клинической больницы №7, ORCID: 0000-0002-7216-8908

Круглова Елена Борисовна — зав. аллергологическим отделением Детской городской клинической больницы №7, ORCID: 0000-0003-4101-4823

420037 Казань, Авиастроительный, ул. Айдарова, д. 2 А

Зайнетдинова Гульнара Мукарьямовна — к.м.н., зав. аллергологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3573-244X

e-mail: gulnara-z@rambler.ru

420011 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Волкова Дарья Александровна — врач-ординатор кафедры аллергологии и иммунологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0001-5262-8420

420012 Казань, ул. Муштария, д. 11

с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой и динамики цитокинового профиля исходно, а также через 1 год от начала иммунотерапии.

Характеристика детей и методы исследования

Для оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии проанализирована медицинская документация 471 ребенка в возрасте от 6 до 16 лет, находящегося под наблюдением аллерголога-иммунолога в ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница и ГАУЗ «Детская городская клиническая больница №7» (Казань) с диагнозами аллергический ринит (J30.1, J30.3) и бронхиальная астма (J45.0). Диагноз устанавливали на основе принятых стандартов диагностики указанных заболеваний, которые подразумевают применение комплекса общеклинических и специфических методов обследования. Общеклинические методы включали оценку анамнеза, данных объективного осмотра, результатов лабораторных (общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, анализ мокроты, исследование риноцитограммы) и инструментальных (исследование функции внешнего дыхания, с постановкой теста с β_2 -адреномиметиком, передняя риноскопия) методов исследования. В свою очередь, специфическое обследование включало анализ данных аллергологического анамнеза, кожное тестирование с неинфекционными аллергенами, а также исследование уровня общего и специфических IgE. Все пациенты по поводу основного заболевания получали курс аллерген-специфической иммунотерапии. При этом подкожный вариант иммунотерапии был назначен 348 (74%) детям с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов (производитель филиал АО НПО «Микроген», Ставрополь), из них 300 (64%) пациентов иммунотерапию получали по классической схеме с этапами достижения максимальной терапевтической дозы и поддерживающей терапии. У 48 (10,2%) детей был использован ускоренный метод подкожной иммунотерапии, в рамках которого на этапе наращивания дозы инъекции проводились в условиях стационара с частотой 3 раза в день. В последующем этап поддерживающей терапии осуществляли амбулаторно. При этом 164 (34,8%) детям была назначена подкожная иммунотерапия аллергенами пыльцы деревьев, 136 (28,9%) — аллергенами сорных трав, 19 (4%) — аллергенами луговых трав и 29 (6,2%) — аллергенами клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*).

В свою очередь, сублингвальный вариант иммунотерапии осуществлялся у 123 (26%) детей с применением стандартизованных высокодозных лечебных аллергенов производства компании Stallergenes (Франция). Сталораль «Аллерген пыльцы березы» получали 76 (16,1%) детей, Оралейр «Аллерген пыльцы луговых трав» и Сталораль «Аллерген клещей» — 40 (8,5%) и 7 (1,5%) детей соответственно. Длитель-

ность курса аллерген-специфической иммунотерапии как при подкожном, так и при сублингвальном методах введения аллергенов составляла 5 лет.

Оценку эффективности терапии проводили с использованием валидизированных опросников и шкал, рекомендованных к применению ЕААСІ. Так, у пациентов с аллергическим ринитом эффективность иммунотерапии оценивали с помощью валидизированной шкалы CSMS (Combined symptom medication score), содержащей вопросы о частоте, степени выраженности основных симптомов заболевания, а также потребности в использовании медикаментозной терапии. При этом снижение балльных оценок комбинированной шкалы свидетельствовало об уменьшении количества симптомов ринита и потребности в лекарственной терапии. В свою очередь, у пациентов с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом для оценки эффективности иммунотерапии нами был применен опросник CARAT10 (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test), который позволяет оценить степень выраженности симптомов, связанных с атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, потребность в увеличении медикаментозной терапии. При этом показателем положительной динамики течения заболевания служит повышение балльных оценок по данному опроснику [17].

Отдельным этапом нашего исследования было определение уровня некоторых цитокинов в сыворотке крови у 86 пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Уровни IL-4, IL-13, IFN- γ , IL-12, IL-10 и TGF- β измеряли с помощью ELISA в соответствии с протоколами производителя («IL-13 ELISA kit», «Bender MedSystems», Вена, Австрия, Европа; «IL-12 ELISA kit ThermoFisher Scientific», «BMS238HS», Уолтем, Массачусетс, США; «TGF- β ELISA kit DRG Instruments», Марбург, Германия; «IL-4, IL-10, IFN- γ — ELISA kit», Вектор-Бест, Кольцово, Россия) исходно и через год от начала аллерген-специфической иммунотерапии.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программного пакета Statistica 10.0. Проверку на нормальность распределения признака осуществляли с помощью W-теста Шапиро—Уилка. Выполняли описательный и сравнительный анализ. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (M), стандартное отклонение (SD), а также расчет медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по Z-критерию Манна—Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05. Достоверность различий между связанными выборками оценивали с помощью критерия Вилкоксона [18–20].

Результаты и обсуждение

Анализ данных медицинской документации показал, что среди наблюдаемых пациентов легкое течение аллергического ринита наблюдалось у 164 (17,3%), течение средней степени тяжести — у 248 (53%), тяжелое течение — у 59 (12,3%). У 82 пациентов аллергический ринит сочетался с проявлениями атопической бронхиальной астмы: у 62 (13,2%) детей диагностирована персистирующая бронхиальная астма легкого течения, а у 20 (4,2%) — средней степени тяжести. Важно отметить, что на момент назначения аллерген-специфической иммунотерапии у всех пациентов бронхиальная астма имела контролируемое течение, что, как известно, служит одним из критериев возможности инициации данного метода лечения. Анализ данных аллергологического обследования показал, что значительное число пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой имело сочетанную сенсibilизацию к группе пылевых и бытовых аллергенов, а также проявления полиаллергии. Это имело значение в выборе аллергена для аллерген-специфической иммунотерапии.

Данные оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии, полученные у детей с аллергическим ринитом, находящихся на подкожной иммунотерапии, отражали высокий исходный уровень выраженности клинических проявлений ринита по шкале CSMS — 2,2 [1,9; 2,6] балла. Исходная оценка по шкале CSMS отражает выраженность клинических проявлений ринита: заложенность носа, зуд полости носа, чихание и интенсивность ринореи. При этом уже после первого года подкожной аллерген-специфической иммунотерапии средняя оценка уменьшилась в 2 раза и составила 1,75 [1,15; 2,3]

балла, а после второго года лечения — 1,45 [1,0; 2,2] балла. Уменьшение выраженности клинических проявлений аллергического ринита на фоне подкожной иммунотерапии у детей продолжалось и по окончании 3-го года лечения, оценка по шкале CSMS составила 1,0 [0,0; 2,2] балла. После 4-го и 5-го годов лечения у детей также отмечались минимальные проявления основных симптомов ринита. Средняя оценка по шкале CSMS после 4-го и 5-го годов подкожной аллерген-специфической иммунотерапии составила 1,7 [1,0; 2,2] и 1,0 [0,0; 2,0] балла соответственно ($p=0,001$ для различий результатов опросника CSMS по годам; рис. 1, а).

Положительная динамика симптомов аллергического ринита наблюдалась также на фоне сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии, однако исходно в этой подгруппе пациентов проявления аллергического ринита были более выраженными, чем у детей, получавших подкожную иммунотерапию. Так, средняя оценка по шкале CSMS исходно у пациентов составила 4,33 [3,8; 4,7] балла. Уже через год на фоне сублингвальной иммунотерапии средняя оценка значительно снизилась до 2,0 [1,0; 3,17] балла и продолжала снижаться на 2-й год лечения до 2,0 [0,8; 2,95] балла. Положительная динамика отмечалась и к концу 3-го года сублингвальной иммунотерапии, когда оценка по шкале CSMS составила 1,0 [0,17; 2,5] балла, а по окончании 4-го года — 0,0 [0,0; 1,0]. После 5-го года сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у детей полностью отсутствовали симптомы аллергического ринита, в результате чего средняя оценка по шкале CSMS достигла 0. Как и в группе подкожной иммунотерапии, нами зафиксирована достоверность различий результатов по шкале CSMS по годам (рис. 1, б).

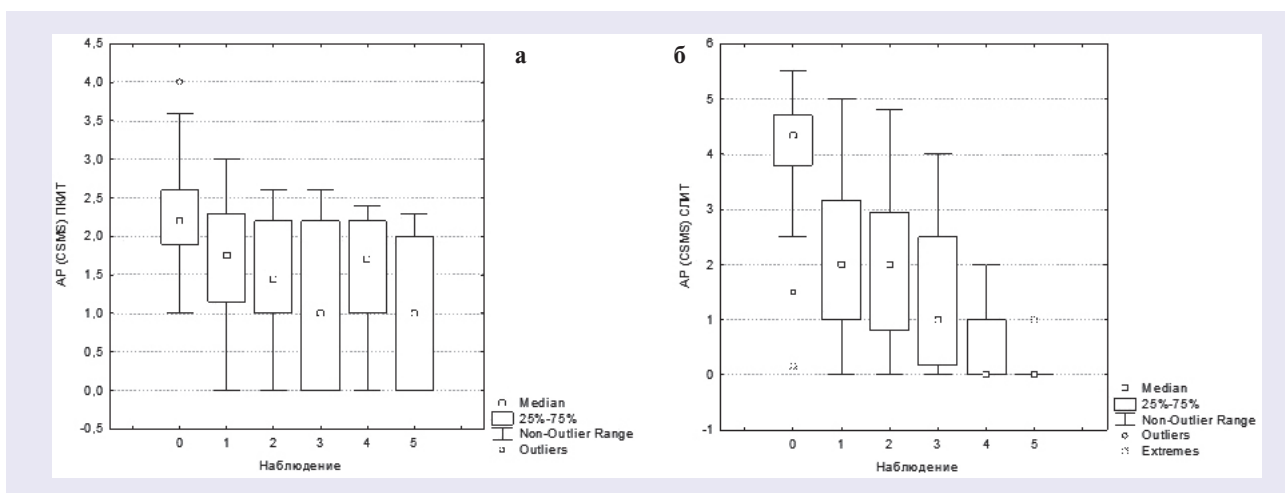


Рис. 1. Среднее арифметическое балльной оценки по шкале CSMS у детей с аллергическим ринитом (AP), находящихся на подкожной (а) и сублингвальной (б) иммунотерапии в течение 5 лет.

ПКИТ — подкожная иммунотерапия; СЛИТ — сублингвальная иммунотерапия.

Fig. 1. Estimation of the arithmetic mean CSMS score in children with allergic rhinitis, who have been on subcutaneous immunotherapy (а) and on sublingual immunotherapy (б) for 5 years.

ПКИТ — subcutaneous immunotherapy; СЛИТ — sublingual immunotherapy.

С целью оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом применяли опросник CARAT10, увеличение балльных оценок по которому служило показателем положительной динамики заболевания. Анализ результатов показал, что у пациентов, получавших подкожную иммунотерапию, исходно средняя оценка по опроснику соответствовала 24 [21; 26] баллам. Однако уже после 1-го года иммунотерапии отмечалось значительное уменьшение клинических проявлений как бронхиальной астмы, так и аллергического ринита, что отражалось в оценках по опроснику CARAT10 – 27 [26; 28] баллов, а после 2-го года лечения – 28 [27; 28] баллов. Достигнутый результат сохранялся и в последующие годы. После 3-го и 4-го года применения подкожной аллерген-специфической иммунотерапии средняя оценка по опроснику CARAT10 составила 29 [28; 29] и 29 [29; 29] баллов соответственно, а после 5-го года – 30 [29; 30] баллов. Кроме того, зафиксирована достоверность различий результатов опросника CARAT10 по годам (рис. 2, а).

В целом сопоставимые результаты мы наблюдали и у детей с сочетанной патологией, находящихся на сублингвальном варианте аллерген-специфической иммунотерапии. В этой группе исходно средняя оценка по опроснику CARAT10 составила 20 [17; 24] баллов. Через год лечения она увеличилась до 28 [24; 30] баллов. По окончании 2-го года лечения у детей наблюдалась еще более значимая динамика клинических симптомов: оценка по опроснику CARAT10 достигла 28 [26; 30] баллов, а по окончании 3, 4 и 5-го годов применения сублингвальной иммунотерапии симптомы практически полностью регрессировали и оценки по опроснику CARAT10

составили 29 [29; 30], 29 [29; 30] и 29 [29; 30] баллов соответственно (рис. 2, б).

Таким образом, и подкожный и сублингвальный варианты иммунотерапии имеют высокую клиническую эффективность как у детей с изолированным аллергическим ринитом, так и в случае сочетания бронхиальной астмы и аллергического ринита. При этом отмечается хорошая переносимость терапии. В нашем исследовании при проведении подкожной иммунотерапии локальные реакции в форме гиперемии, отека или зуда в месте инъекции отмечались только у 6 (1,3%) детей. Локальные реакции в случае применения сублингвального варианта аллерген-специфической иммунотерапии, проявляющиеся зудом, жжением в полости рта, чувством першения, а также отека слизистой оболочки ротовой полости или языка, выявлены у 5 (1%) детей. Системных реакций у пациентов обеих групп не зафиксировано.

Одновременно с оценкой динамики клинической симптоматики на фоне аллерген-специфической иммунотерапии в сыворотке крови пациентов исходно и через 1 год от начала лечения определяли цитокины лимфоцитов Th1 (IFN- γ , IL-12), лимфоцитов Th2 (IL-4 и IL-13), а также противовоспалительные супрессорные цитокины IL-10, TGF- β в качестве лабораторных биомаркеров терапевтической эффективности иммунотерапии. Согласно данным литературы именно в этот период происходит достоверное изменение уровня цитокинов, которые косвенно могут отражать функциональную активность иммунокомпетентных клеток [16]. Исследования показали, что уровень IL-4 и IL-13 исходно составил $3,44 \pm 2,78$ и $10,97 \pm 19,2$ пг/мл соответственно. После 1-го года аллерген-специфиче-

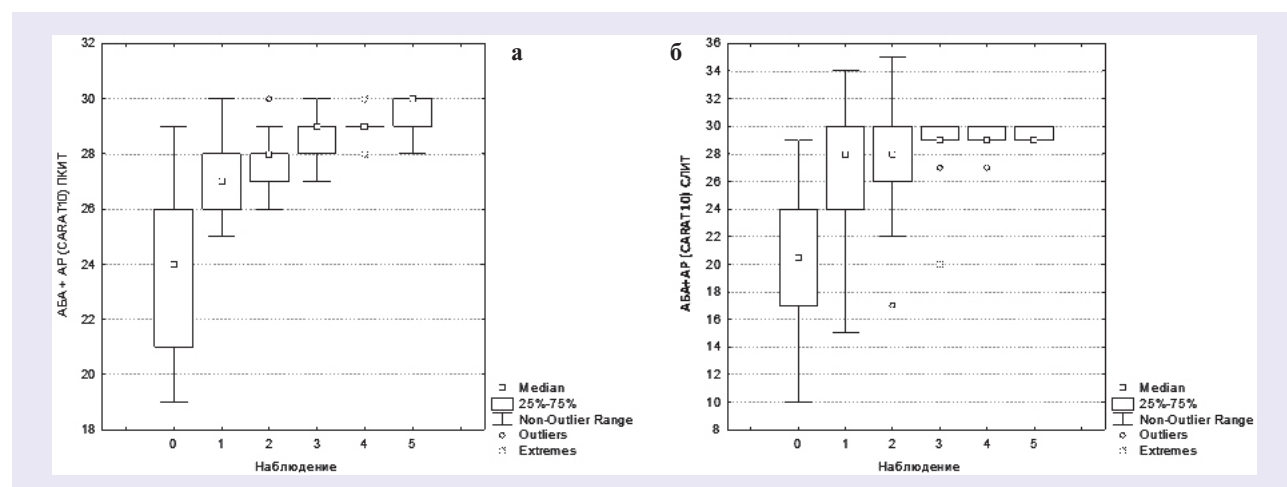


Рис. 2. Среднее арифметическое балльной оценки по опроснику CARAT-10 у детей с сочетанием бронхиальной астмы (АБА) и аллергического ринита (АР), находящихся на подкожной (а) и сублингвальной (б) иммунотерапии в течение 5 лет.

ПКИТ – подкожная иммунотерапия; СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия.

Fig. 2. Estimation of the mean arithmetic CARAT-10 score in children with a combination of atopic asthma and allergic rhinitis, who have been on subcutaneous immunotherapy (a) and on sublingual immunotherapy (б) for 5 years.

ПКИТ – subcutaneous immunotherapy; СЛИТ – sublingual immunotherapy.

ской иммунотерапии нами отмечено статистически значимое снижение уровня IL-4 до $0,53 \pm 0,88$ пг/мл ($p=0,07$) при этом отмечалась тенденция к повышению уровня IFN- γ . Так, если исходно уровень IFN- γ составил $0,35 \pm 0,1$ пг/мл, то через год от начала терапии его он повысился до $2,3 \pm 0,9$ пг/мл, хотя достоверности полученных изменений не выявлено. В то же время уровень IL-13 и IL-12 на фоне лечения практически не изменялся: исходные уровни IL-13 составляли $13,75 \pm 19,2$ пг/мл, а через год от начала иммунотерапии — $13,75 \pm 20$ пг/мл. Аналогичные данные получены и в отношении IL-12, уровни которого исходно и через год после начала лечения были практически одинаковыми: $11,94 \pm 24,3$ и $11,47 \pm 17,39$ пг/мл соответственно. Исходные уровни противовоспалительных цитокинов IL-10 соответствовали $7,42 \pm 3,2$ пг/мл, а TGF- β — $89,2 \pm 7,3$ пг/мл, при этом после 1-го года аллерген-специфической иммунотерапии отмечалось достоверное увеличение уровня указанных цитокинов

до $12,77 \pm 4,7$ и $91,2 \pm 18,4$ пг/мл соответственно ($p=0,07$), что косвенно может свидетельствовать об активации аллерген-специфических Т- и В-регуляторных клеток Т-reg и В-reg.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод, что аллерген-специфическая иммунотерапия — высокоэффективный метод лечения детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, позволяющий добиться контроля заболевания при сокращении объема медикаментозной терапии. Полученная динамика уровня исследованных цитокинов на фоне иммунотерапии косвенно свидетельствует о повышении функциональной активности Т- и В-регуляторных клеток Т-reg и В-reg при снижении активности Th2-лимфоцитов. Это может указывать на реконструкцию иммунного ответа и возможность обеспечения болезнь-модифицирующего эффекта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Akdis C.A., Agache I. Global atlas of allergy. Published by EAACI, 2014; 388
2. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F., Blaiss M. The WAO White book on allergy. 2013; 20
3. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология. М.: издательство ГЕОТАР-Медиа, 2019; 302–316. [Haïtov R.M., Il'ina N.I. Clinical guidelines. Allergology and Clinical Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 302–316. (in Russ.)]
4. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines — 2016 Revision. J Allergy Clin Immunol 2017; 140(4): 950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
5. Agache I., Akdis C.A., Chivato T., Hellings P., Hoffman-Sommergruber K., Jutel M. EAACI White paper on Research, Innovation and Quality Care. Published by EAACI, 2018; 166
6. GINA. Global Initiative for Asthma/Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 20.06.2021.URL: <https://ginasthma.org>
7. Bousquet J., Schunemann H.J., Akdis T., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol 2020; 145(1): 70–80. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
8. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. 2020. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 20.06.2021. URL: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis [Allergic rhinitis. Clinical guidelines. 2020. (in Russ.)]
9. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество МЗ РФ, 2019. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 20.06.2021.URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. [Bronchial asthma. Clinical guidelines. Russian Respiratory Society Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. (in Russ.)]
10. Arasi S., Corsello G., Villani A., Pajno G.B. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. Ital J Pediatr 2018; 44(1): 80. DOI: 10.1186/s13052-018-0519-4
11. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., Ansotegui I.J., Durham S.R., Gerth van Wijk R. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018; 73(4):765–798. DOI: 10.1111/all.13317
12. Halken S., Larenas-Linnemann D., Roberts G., Calderón M.A., Angier E., Pfaar O. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28(8): 728–745. DOI: 10.1111/pai.12807
13. Rudman Spergel A.K., Minniccozi M., Wheatley L.M., Toggias A. Is Allergen Immunotherapy in Children Disease Modifying? A Review of the Evidence. Curr Allergy Asthma Rep 2018; 18(9): 47. DOI: 10.1007/s11882-018-0801-y
14. Shamji M.H., Layhadi J.A., Sharif H., Penagos M., Durham S.R. Immunological Responses and Biomarkers for Allergen-Specific Immunotherapy Against Inhaled Allergens. J Allergy Clin Immunol 2021; 9(5): 2213–2198. DOI: 10.1016/J.JAIP.2021.03.029
15. Shamji M.H., Kappen M., Akdis E., Jensen-Jarolim E.K., Knol E.F., Kleine-Tebbe J. et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. Allergy 2017; 72(8): 1156–1173. DOI: 10.1111/all.13138
16. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. World Allergy Organ J 2015; 8: 1–12. DOI: 10.1186/s40413-015-0063-2
17. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bonini S., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2014; 69: 854–867. DOI: 10.1111/all.12383
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998; 459. [Glanc S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika, 1998; 459. (in Russ.)]
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002; 312. [Rebrova O.Yu. Statistical

analysis of medical data. Application Package Application Statistics. Meditsina: MediaSfera, 2002; 312. (in Russ.)]

20. Хафизьянова Р.Х., Бuryкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клини-

ческой фармакологии. Казань: Медицина, 2006; 373. [Hafiz'yanova R.H., Burykin I.M., Aleeva G.N. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. Kazan': Meditsina, 2006; 373. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке гранта Международного научного совета для молодых ученых Казанского государственного медицинского университета.

*Source of financing:
This work was supported by a grant from the International Scientific Council for young scientists of Kazan State Medical University.*

Конфликт интересов:

Авторы подтверждают отсутствие иных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

*Conflict of interest:
The authors confirm that they have no other conflicts of interest, which should be reported.*