

Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на качество жизни при бронхиальной астме у детей

О.В. Трусова¹, Ю.Л. Мизерницкий², В.И. Трофимов¹, А.В. Камаев¹, Н.Б. Платонова³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия

The impact of allergen-specific immunotherapy with house dust mite allergens on the quality of life in children with bronchial asthma

O.V. Trusova¹, Yu.L. Mizernitskiy², V.I. Trofimov¹, A.V. Kamaev¹, N.B. Platonova³

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

Контролируемые исследования по оценке влияния аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни пациентов дают противоречивые результаты.

Цель исследования. Оценка динамики качества жизни у детей, больных бронхиальной астмой, в течение 3 лет лечения аллерген-специфической иммунотерапией аллергенами клещей домашней пыли и 1 года после ее окончания.

Материалы и методы. В открытом пятилетнем проспективном исследовании оценивали клиническую эффективность аллерген-специфической иммунотерапии и качество жизни по валидизированному вопроснику PAQLQ(S): в конце исходного года наблюдения (перед началом терапии), в конце каждого из 3 лет проведения иммунотерапии, в конце года последующего наблюдения. Исследование завершили 25 пациентов основной группы (16 мальчиков и 9 девочек в возрасте на момент включения в исследование 8,3 [6,7; 11,5] года) с бронхиальной астмой средней степени тяжести у 17 (68%) детей, легкой степени тяжести у 8 (32%), а также 25 детей группы сравнения (не получавших иммунотерапию), подобранных как пары копии детям основной группы, получавшие сходный с детьми основной группы объем фармакологической терапии.

Результаты. За первые 2 года проведения аллерген-специфической иммунотерапии изменения качества жизни носили разнонаправленный характер. К окончанию 3-го года аллерген-специфической иммунотерапии сформировалась тенденция к улучшению общего качества жизни и уменьшению влияния на него симптомов бронхиальной астмы. Через 1 год после завершения иммунотерапии в основной группе отмечено значительное улучшение общего качества жизни по сравнению с таковым до начала лечения ($p=0,03$) и относительно качества жизни в группе сравнения ($p=0,046$).

Заключение. Полученные данные объективно свидетельствуют о повышении качества жизни у детей, больных бронхиальной астмой, в результате полного курса аллерген-специфической иммунотерапии. Достигнутые положительные результаты сохранялись как минимум на протяжении 1 года после окончания лечения.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия, качество жизни.

Для цитирования: Трусова О.В., Мизерницкий Ю.Л., Трофимов В.И., Камаев А.В., Платонова Н.Б. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на качество жизни при бронхиальной астме у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(3): 32–40. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–32–40

Controlled studies of the impact of allergen-specific immunotherapy on the quality of life of patients provide mixed results.

Purpose. To evaluate the quality-of-life dynamics in children with bronchial asthma during 3 years of treatment with allergen immunotherapy with house dust mite allergens and one year after its completion.

Material and methods. In an open-label, five-year prospective study, the clinical efficacy of allergen immunotherapy and quality of life were assessed using a validated PAQLQ(S) questionnaire at the end of the baseline year (before starting allergen immunotherapy), at the end of each of allergen immunotherapy year, and at the end of the follow-up year. The study was completed by 25 patients of the main group (16 boys, 9 girls aged 8.3 [6.7; 11.5] years at inclusion) with moderate bronchial asthma in 17 children (68%), mild bronchial asthma in 8 children (32%), and 25 children of the comparison group (who received a similar amount of pharmacological therapy but not allergen immunotherapy), matched as pairs-copies to the children of the main group.

Results. During the first two years of allergen immunotherapy, changes in the level of quality of life were multidirectional. By the end of the third year of allergen immunotherapy, there was a trend towards an improvement in overall quality of life and a decrease in the effect of bronchial asthma symptoms upon quality of life. A year after allergen immunotherapy completion in the main group, a significant increase in overall quality of life was noted, in comparison with the level of quality of life before the start of treatment ($p=0.03$) and in comparison with the level in the comparison group ($p=0.046$).

Conclusion. The data obtained objectively indicate an increase in quality of life in children with asthma as a result of a full course of allergen immunotherapy. The achieved positive results were maintained for at least 1 year after the end of treatment.

Key words: children, bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, quality of life.

For citation: Trusova O.V., Mizernitskiy Yu.L., Trofimov V.I., Kamaev A.V., Platonova N.B. The impact of allergen specific immunotherapy with house dust mite allergens on the quality of life in children with bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(3): 32–40 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–32–40

Качество жизни согласно определению Всемирной организации здравоохранения — соотношение положения индивидуума в обществе в контексте его культуры и систем ценностей с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустойчивости. Качество жизни отражает степень комфортности человека как внутри себя, так и в рамках своего общества. Эта оценка зависит не только от состояния здоровья, но и от психологического состояния, уровня независимости, общественного положения, факторов окружающей среды и от личных представлений человека о перечисленном. Таким образом, показатели качества жизни служат важным дополнением к показателям клинического состояния и дают возможность составить более полную картину здоровья детей [1].

В рамках многоцентрового популяционного исследования ИКАР (Исследование качества жизни в России, 2004) выявлена зависимость качества жизни детей, страдающих бронхиальной астмой, от демографических показателей (пол и возраст ребенка, образование, семейный статус родителей, профессиональная занятость), от выраженности симптомов заболевания и степени контроля над ним [2]. Оценка качества жизни широко используется для оценки изменений при лечении заболеваний. Помимо вопросников, оценивающих качество жизни как таковое (например, вопросников SF-36, SF-12, оценивающих физические, психологические и социальные аспекты), применяются адаптированные к возрасту пациентов исследуемой группы вопросники, нацеленные на оценку качества жизни у пациентов при отдельных заболеваниях.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Трусова Ольга Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, ORCID: 0000-0002-0854-1536
e-mail: o-tru@mail.ru.

Трофимов Василий Иванович — д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, ORCID: 0000-0002-6430-6960

Камаев Андрей Вячеславович — к.м.н., доц. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, ORCID: 0000-0001-9654-3429

197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6—8

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева, заслуженный работник здравоохранения РФ, ORCID: 0000-0002-0740-1718

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Платонова Наталья Борисовна — врач высшей квалификационной категории, заведующая аллергологическим отделением Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий, ORCID: 0000-0002-5706-9370

198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14 А

Эти вопросники дают возможность оценить, насколько проводимое лечение влияет на качество жизни при определенном заболевании.

Бронхиальная астма оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, в то же время современные технологии лечения этого заболевания ожидаемо улучшают качество жизни. Поэтому показатели качества жизни полезно использовать в комплексной оценке контроля и достижения целей лечения [3].

Аллерген-специфическая иммунотерапия — это введение больному аллергическим заболеванием причинного аллергена в специально подготовленной форме, точной дозировке и с определенным интервалом на протяжении длительного времени с целью выработки иммунологической толерантности [4]. Бронхиальная астма — классическое показание к лечению методом аллерген-специфической иммунотерапии. Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии при лечении бронхиальной астмы доказана в ходе современных рандомизированных клинических исследований, результатами метаанализов исследований и обширных наблюдений клинической практики. В результате лечения постепенно уменьшается частота обострений астмы, снижается потребность в фармпрепаратах (в первую очередь обращают внимание на снижение ступени терапии) [5–7].

В 2014 г. рабочая группа Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) предложила индекс подсчета симптомов и потребности в фармпрепаратах для количественной оценки результатов лечения аллерген-специфической с применением иммунотерапии при аллергическом рините; однако для оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии в лечении астмы такой индекс до сих пор не разработан и валидизирован [8]. Детальная методика оценки эффективности лечения при бронхиальной астме отсутствует в современных руководствах по аллерген-специфической иммунотерапии [4, 9].

В руководстве ЕААСИ по проведению аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли при бронхиальной астме предложен перечень показателей для оценки в динамике курса лечения. К чрезвычайно важным показателям отнесли обострения астмы, контроль астмы, стероид-сберегающий эффект и безопасность. К важным показателям отнесли индекс симптомов, потребность в фармпрепаратах, качество жизни, показатели функции легких [9]. Таким образом, динамическая оценка качества жизни, наравне с показателями симптомов заболевания и потребности в фармпрепаратах, может служить ориентиром эффективности аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли при бронхиальной астме.

Известно, что качество жизни лишь умеренно коррелирует с уровнем симптомов астмы [10]. Оценка

качества жизни больного в дополнение к прямым показателям эффективности дает комплексное представление об изменении уровня здоровья ребенка на фоне лечебного вмешательства. При этом оценке подлечит широкий спектр признаков, касающихся повседневной деятельности пациента. Такая комплексная оценка в полной мере отражает влияние заболевания и его лечения на самочувствие ребенка [11, 12].

Цель исследования: оценка динамики качества жизни у детей, больных бронхиальной астмой, в течение 3 лет лечения методом аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли и 1 года после окончания терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Открытое проспективное контролируемое исследование проведено в детских аллергологических кабинетах Санкт-Петербурга в 2015–2022 гг. Диагноз бронхиальной астмы и степень ее тяжести устанавливали согласно действующим клиническим рекомендациям [13]. Критериями включения были следующие: 1) возраст от 5 до 14 лет; 2) бронхиальная астма, вызванная сенсibilизацией к клещам домашней пыли, выявленная не менее чем за 6 мес до включения в исследование; 3) наличие показаний к проведению аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли. К критериям исключения относились: 1) тяжелое и/или неконтролируемое течение бронхиальной астмы; 2) пылевая аллергия с манифестными сезонными обострениями; 3) невозможность для семьи пациента соблюдать необходимые процедуры исследования, сроки и кратность наблюдения.

Пациенты, включенные в основную группу (группа «АСИТ+»), в дополнение к фармакотерапии получали аллерген-специфическую иммунотерапию с применением стандартизованных сублингвальных капель с экстрактами *D. pteronyssinus*, *D. farinae* (Stallergenes Greer, Франция) по круглогодичному протоколу в течение 3 лет. Дозу аллерговакцины на этапе поддерживающего лечения в концентрации 300 ИР/мл (ИР — индексы реактивности, единица стандартизации препарата) определяли индивидуально, максимально — 240 ИР/сут, ежедневно в соответствии с действующей инструкцией по применению препарата [14].

Для каждого пациента основной группы подбирали пару-копию по полу, возрасту, степени тяжести астмы. В группу пар-копий (группа «АСИТ–») включали пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли, которые по тем или иным причинам не получали аллерген-специфическую иммунотерапию.

Каждый пациент группы «АСИТ+» наблюдался в исследовании в течение 5 лет: 1 год предварительного наблюдения, 3 года аллерген-специфической иммунотерапии, 1 год после ее окончания. Пациенты группы пар-копий наблюдались по идентич-

ному графику и течение их заболевания оценивалось по тем же критериям и в те же временные интервалы. По окончании каждого года наблюдения проводили оценку симптомов аллергических заболеваний и используемых лекарственных препаратов за отчетный период 12 мес, рассчитывали индекс симптомов и использования препаратов за каждый год наблюдения для количественной оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии [15].

В целях оценки качества жизни применяли валидизированный вопросник для оценки качества жизни у детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести, имеющих обычную повседневную нагрузку, на русском языке — PAQLQ(S), автор Элизабет Джунипер (E.F. Juniper) [16]. От разработчика получены письменное согласие на некоммерческое применение авторского вопросника PAQLQ(S) в данном научном исследовании и оригиналы валидизированных версий вопросника на русском языке для использования в России.

Вопросник предназначен для детей в возрасте моложе 17 лет и содержит 23 вопроса для оценки состояния за последние 7 дней. Вопросы из трех блоков (доменов) «Активность», «Симптомы» и «Эмоции» представлены в вопроснике случайно. Ответ на вопрос выражается в баллах от 1 до 7, где 1 балл соответствует максимально негативному влиянию астмы на качество жизни, а 7 баллов — отсутствию негативного влияния болезни на данный параметр. Для поиска подходящих вариантов ответа используются цветные карточки с вербальными вариантами ответов, различные для качественных (*как сильно?*) и для количественных (*как часто?*) вопросов (табл. 1).

Вопросники о время визитов заполняли до сбора жалоб, анамнеза и выполнения диагностических процедур для исключения субъективных влияний на результат ответа. У детей в возрасте 5–11 лет заполняли вопросник методом опроса ребенка врачом-исследователем, у детей в возрасте 12 лет и старше — путем самостоятельного заполнения ответов ребенком. Не допускалось участие родителя ребенка в прочтении вопроса и формировании ответа. Перед началом заполнения вопросника, проверяли понимание ребенком отчетного периода в 7 дней. Разъясняли, что не может быть «правильных» и «неправильных» ответов на вопросы, убеждали, что ребенок понимает принцип выбора ответа в диапазоне от 1 до 7 баллов. Обеспечивали комфортную обстановку для работы с вопросником.

После заполнения вопросники архивировали; обработка данных проведена по окончании исследования. Наименьшим значимым изменением качества жизни считали изменение средней оценки на 0,5 балла и более [16].

Итоговую оценку рассчитывали, суммируя ответы на вопросы PAQLQ(S) в пределах домена и вычисляя среднее арифметическое. Таким образом, для каждого из пациентов при каждом визите

Таблица 1. Шкала балльной оценки признаков в опроснике PAQLQ(S)
Table 1. Scoring of the answers in the PAQLQ(S) questionnaire

Оценка ответа, баллы	Качественный вопрос (насколько сильно)	Количественный вопрос (насколько часто)
1	Чрезвычайно беспокоило	Все время беспокоило
2	Сильно беспокоило	Почти все время беспокоило
3	Достаточно беспокоило	Часто беспокоило
4	Несколько беспокоило	Иногда беспокоило
5	Немного беспокоило	Редко беспокоило
6	Почти не беспокоило	Почти никогда не беспокоило
7	Не беспокоило	Никогда не беспокоило

формировали 3 блока («Активность», «Симптомы», «Эмоции») и общую оценку вопросника. Для всех четырех показателей значения колебались в пределах от 1 до 7 баллов; более высокий результат соответствовал меньшему снижению качества жизни в этом направлении, вызванному астмой. В дальнейшем для статистической обработки результаты объединяли внутри группы лечения (основная — «АСИТ+» и группа пар-копий — «АСИТ–») и сравнивали группы между собой во временных точках до начала лечения (исходно), после окончания 3 лет аллерген-специфической иммунотерапии и через 1 год последующего наблюдения.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование включили 60 пациентов (30 в группу «АСИТ+» и 30 в группу «АСИТ–»). За период наблюдения исключены из исследования 10 пациентов (причины исключения: несоблюдение схемы лечения, невозможность регулярного наблюдения). Таким образом, к анализу в ходе длительного наблюдения были доступны 25 пациентов группы «АСИТ+» и 25 пациентов пар-копий: в каждой из групп 16 (64%) мальчиков, 9 (36%) девочек в возрасте на момент включения в исследование 8,3 [6,7; 11,5] года (от 5 лет 7 мес до 13 лет 2 мес). Астма средней степени тяжести зарегистрирована у 17 (68%) детей, легкой степени тяжести — у 8 (32%) в каждой из групп. Все 50 пациентов наблюдались в течение 5 лет согласно дизайну исследования, не отмечено отказов или нарушений процедуры в заполнении пациентами вопросников PAQLQ. Всего к анализу принято 250 заполненных вопросников.

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета компьютерных программ Statistica for Windows 10.0 (Stat Soft Inc., США). Нормальность распределения полученных результатов проверяли по критерию Шапиро. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (M) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm\sigma$); остальные — в виде медианы (Me) с указанием первого и третьего квартилей [Q_1 ; Q_3]. Для оценки различий количественных показателей выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распре-

ления, использовали непараметрический критерий U Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов группы «АСИТ+» по сравнению с группой «АСИТ–» отмечен выраженный положительный клинический эффект от лечения. Это прослеживалось по динамике суммарного индекса симптомов и препаратов. Так, среднее индивидуальное снижение оценки симптомов через 3 года аллерген-специфической иммунотерапии составило 68% в группе «АСИТ+» и 27% в группе «АСИТ–» ($p = 0,008$). Через 3 года проведения аллерген-специфической иммунотерапии (Сталораль «Аллерген клещей») различия групп по суммарной оценке симптомов и использования медикаментов также были статистически значимыми ($p = 0,00001$).

На протяжении 1 года наблюдения после завершения терапии между группами сохранялись статистически значимые различия по суммарной оценке симптомов и использования лекарственных препаратов. Суммарная оценка симптомов и использования лекарственных препаратов составила по окончании года последующего наблюдения $8,77 \pm 1,06$ балла в группе «АСИТ+» и $22,01 \pm 2,18$ балла в группе «АСИТ–» ($p < 0,00001$). Таким образом, клинический эффект аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли сохранялся как минимум в течение 1 года после прекращения лечения. Детальный отчет о клинической эффективности лечения представлен нами ранее в предыдущих публикациях [17].

Результаты этапной оценки качества жизни при бронхиальной астме отражены в табл. 2 и на рисунке. Исходно статистически значимые различия между пациентами группы «АСИТ+» и «АСИТ–» не определялись ни по общей оценке качества жизни, ни по показателям отдельных доменов. Все показатели были довольно высокими, что определялось дизайном исследования. К моменту первого заполнения вопросника все пациенты провели 1 год предварительного наблюдения в иссле-



АЛЛЕРГЕН КЛЕЩЕЙ И АЛЛЕРГЕН ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ — КОНТРОЛЬ АЛЛЕРГИИ С ПЕРВОГО НАЖАТИЯ НА ДОЛГИЕ ГОДЫ

- Контроль аллергического ринита/
бронхиальной астмы с 5 лет^{1-3,10,11}
- Гибкость дозирования
для пациентов любой сложности³⁻⁶
- 4 нажатия ежедневно —
для достижения максимального
результата^{3-5,12}
- Эффективен и безопасен
по результатам клинических
исследований и реальной
клинической практики^{1,2,5-9}
- 10 лет успешного применения
в России и более 20 лет в мире^{8,12}



1) Moingeon P. Expert Rev Vaccines. 2014 Dec;13(12):1463-73.

2) Wang L, Yin J, Fadel R, Montagut A, de Beaumont O, Devillier P. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. Allergy 2013;69:1181-1188.

3) Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol. 2020;31(Suppl. 25):1-101. <https://doi.org/10.1111/pai.13189>

4) Didier A et al. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1338-45.

5) Passalacqua G et al. Expert Rev Clin Immunol 2016;12:733-9.

6) Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study. AU. Worm M, Rak S, de Blay F, Mallin HJ, Melac M, Cadic V, Zeldin RK. Clin Transl Allergy. 2014;4(1):7. Epub 2014 Feb 11.

7) Ulrich Wahn, Claus Bachert, Joachim Heinrich, Hartmut Richter, Stefan Zielen. Real world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen associated allergic rhinitis and asthma. Allergy. 2019 V. 74 I. 3 P. 594-604.

8) Batard T, et al. Int Arch Allergy Immunol. 2006;140:295-305.

9) Batard T, Baron-Bodo V, Martelet A, et al. Patterns of IgE sensitization in house dust mite-allergic patients: implications for allergen immunotherapy. Allergy 2016;71:220-229.

10) Park I-H et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in Asian children. Int. J. of Pediatr. Otorhinolaryngology 2012.

11) Hellings PW, et al. Positioning the principles of precision... Allergy 2017;72:1297-305.

12) <https://www.stallergenesgreer.com/ru/stallergenes-greer-russia>

довании, в течение которого пациентам подбирали базисную терапию астмы, регулировали режимные мероприятия и контроль сопутствующих заболеваний. Таким образом, на момент первого заполнения вопросника пациенты основной группы были подготовлены к началу аллерген-специфической иммунотерапии при контролируемом течении астмы.

За первые 2 года проведения аллерген-специфической иммунотерапии изменения качества жизни носили разнонаправленный характер, колебания показателей были незначительными, произвольными, различия между группами отсутствовали. К окончанию 3-го года аллерген-специфической иммунотерапии сформировалась тенденция к улучшению показателей общего качества жизни и уменьшению влияния симптомов астмы на качество жизни (увеличилась оценка по домену «Симптомы») в группе «АСИТ+», однако статистически значимых различий по качеству жизни не было выявлено ни при сравнении групп, ни при сравнении в каждой группе уровней начала наблюдения и после 3 лет наблюдения.

Через 1 год после завершения аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли в основной группе отмечено значительное повышение общего качества жизни по сравнению с показателем внутри самой группы до начала лечения ($p=0,031$) и по сравнению качества жизни между группами «АСИТ+» и группой сравнения ($p=0,046$). Повышение качества жизни в группе «АСИТ+» было ассоциировано с сохранением положительного клинического эффекта иммунотерапии на фоне снижения лекарственной нагрузки.

Изменения в блоке «Активность» не были статистически значимыми на протяжении всего 3-летнего периода проведения аллерген-специфической иммунотерапии. В домене «Симптомы» у пациентов отмечен высокий уровень качества жизни при первичной оценке, так как показатель отражал контролируемое течение астмы на момент инициации аллерген-специфической иммунотерапии. Необходимо принимать во внимание, что по методике оценки качества жизни пациент отвечает на вопросы о своем состоянии за короткий период в последние 7 дней. Таким образом, блок «Симптомы» не отражал различия по качеству жизни у ребенка, завершившего лечение аллерген-специфической иммунотерапией, в сравнении с исходным уровнем. В блоке «Эмоции» в отсутствие исходного различия между группами пациентов в группе «АСИТ+» выявлена уверенная тенденция к улучшению на протяжении периода от инициации аллерген-специфической иммунотерапии к окончанию 3-го года терапии с дальнейшим выраженным улучшением после окончания терапии. Через 1 год после прекращения аллерген-специфической иммунотерапии получено статистически значимое различие между группами в пользу группы «АСИТ+» по блоку эмоций.

Обсуждение

Оценка качества жизни широко применяется в контролируемых исследованиях как вспомогательный параметр оценки исхода лечения методом аллерген-специфической иммунотерапии. В метаанализ S. Dhami и соавт. (2017) [5] по эффективности аллер-

Таблица 2. Результаты этапной оценки качества жизни при бронхиальной астме у детей основной группы и группы сравнения
Table 2. Results of Quality of Life assessment in children from the main group and the comparison group

Оценка по разделам RAQLQ, баллы	Группа	Исходно	1 год терапии	3 года терапии	+1 год наблюдения
Общая оценка	АСИТ+	5,74 [5,52; 6,17]	5,7 [5,35; 5,96]	6,17 [5,65; 6,48]	6,44 [6,22; 6,7]
	АСИТ–	5,91 [5,74; 6,22]	5,74 [5,39; 6,04]	5,96 [5,48; 6,26]	5,91 [5,52; 6,13]
	<i>p</i>	0,66	0,82	0,31	0,046*
Блок «Активность»	АСИТ+	5,6 [5,4; 6]	5,4 [5,2; 5,8]	6,2 [5,8; 6,4]	6,2 [5,8; 6,4]
	АСИТ–	5,8 [5,4; 6,2]	5,6 [5,4; 5,8]	5,8 [5,6; 6]	5,8 [5,6; 6,2]
	<i>p</i>	0,7	0,63	0,29	0,44
Блок «Симптомы»	АСИТ+	6,1 [5,7; 6,4]	6 [5,8; 6,3]	6,6 [6,2; 6,7]	6,5 [6,2; 6,7]
	АСИТ–	6,3 [6; 6,6]	6,3 [5,9; 6,5]	6,2 [5,9; 6,4]	6,1 [6; 6,5]
	<i>p</i>	0,74	0,29	0,18	0,44
Блок «Эмоции»	АСИТ+	5,63 [5,38; 6]	5,25 [5; 5,88]	6,25 [5,88; 6,5]	6,63 [6,13; 6,88]
	АСИТ–	5,88 [5,5; 6,13]	5,75 [5,63; 6,13]	5,88 [5,63; 6,25]	5,75 [5,5; 6]
	<i>p</i>	0,53	0,26	0,09	0,022*

Примечание. Данные представлены в виде ($Me [Q_1; Q_3]$). АСИТ+ — основная группа, в которой дети получали аллерген-специфическую иммунотерапию с аллергенами клещей домашней пыли; АСИТ– — группа сравнения (пар-копий), в которой дети не получали аллерген-специфическую иммунотерапию; * — различия статистически значимы между группами АСИТ+ и АСИТ–.

ген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме вошли 7 исследований сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии, в которых оценивали влияние этого вида терапии на качество жизни с применением болезнью-специфических вопросников. В отношении влияния сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни при бронхиальной астме не удалось сделать однозначного вывода в связи с выраженной неоднородностью проведенных исследований [5]. Так, в одном из исследований, характеризующемся низким уровнем систематической ошибки, не выявлено позитивное влияние лечения на качество жизни у взрослых пациентов с астмой и аллергией на клещей домашней пыли. При этом аллерген-специ-

фическая иммунотерапия с аллергенами клещей домашней пыли была эффективной в отношении снижения частоты обострений и ухудшения течения астмы по сравнению с таковыми в группе плацебо [18]. В метаанализе J.L. Rice и соавт. (2018) [19] исследований по оценке эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме у детей показано положительное влияние на качество жизни лечения методом подкожной аллерген-специфической иммунотерапии. При этом статистически значимые различия по динамике качества жизни между группой терапии и группой плацебо не выявлены. При этом не удалось показать положительное влияние сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни в связи с недо-

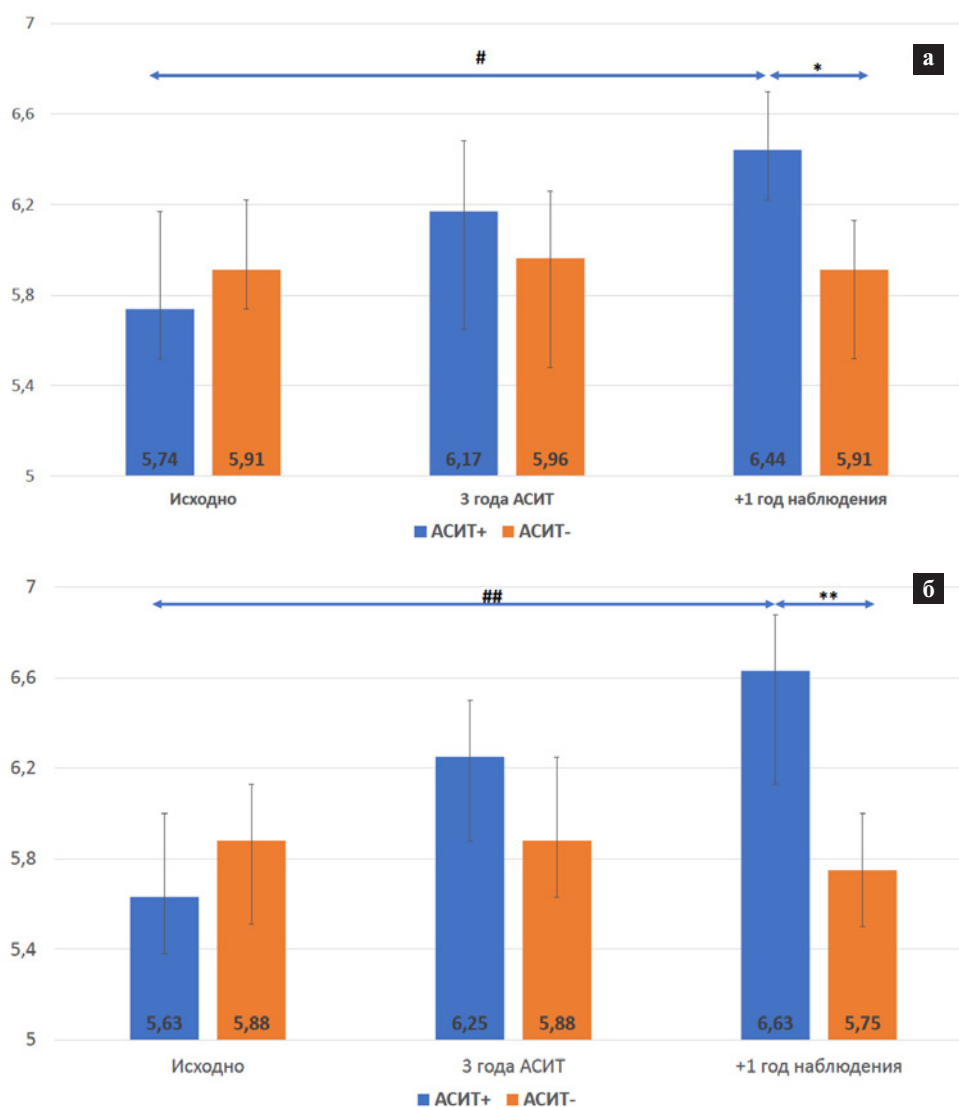


Рисунок. Этапная оценка качества жизни при бронхиальной астме у детей основной группы и группы сравнения.

а — динамика общей оценки качества жизни PAQLQ(S) в основной группе (АСИТ+) и группе сравнения (АСИТ-); # — $p=0,031$; * — $p=0,046$; **б** — динамика оценки блока «Эмоции» PAQLQ(S) в основной группе (АСИТ+) и группе сравнения (АСИТ-); ## — $p=0,001$; ** — $p=0,022$.

Figure. Staged assessment of the quality of life in children with bronchial asthma in the main group and the comparison group. **а** — dynamics of the total score for quality of life PAQLQ(S) in the main group and comparison group; # — $p=0,031$; * — $p=0,046$. **б** — dynamics of the score of the PAQLQ(S) domain “Emotions” in the main group and the comparison group; ## — $p=0,001$; ** — $p=0,022$.

статочным числом исследований, в которых применяли бы оценку качества жизни. В метаанализ включали только рандомизированные контролируемые исследования у детей [19]. Таким образом, в исследованиях не всегда удается показать клинически и статистически значимое позитивное влияние аллерген-специфической иммунотерапии на качество жизни при бронхиальной астме.

Следует принимать во внимание, что легкое течение астмы не оказывает существенного негативного влияния на качество жизни детей [3]. Поэтому при динамической оценке качества жизни в исследованиях по аллерген-специфической иммунотерапии, в которые преимущественно включаются дети с астмой легкого течения и средней степени тяжести (в то время как тяжелая астма является критерием невключения), труднее проследить положительные изменения в показателях качества жизни. В некоторых исследованиях аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли для лечения астмы отсутствие статистически значимых различий по качеству жизни между пациентами, получавшими терапию, и группой плацебо на протяжении 1-го года терапии было оценено авторами как положительная находка, свидетельствующая, что в период проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов отсутствует существенное ухудшение качества жизни, что косвенно свидетельствует о хорошей переносимости проводимого лечения [20].

В настоящем исследовании при наблюдении пациентов в течение 5 лет показаны улучшение общего качества жизни в ходе аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли в сравнении с исходным уровнем и в сравнении с контрольной группой, которое достигло статистической значимости через 1 год после окончания терапии. Можно предположить, что ранее проведенные контролируемые исследования были недостаточно продолжительными, чтобы оказать достоверное влияние на качество жизни пациентов.

Блок «Активность» не обладал достаточной статистической мощностью для демонстрации изменений на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии в данном исследовании. Этот блок включает наименьшее число вопросов. К моменту начала аллерген-специфической иммунотерапии пациенты достигали контролируемого течения астмы, на фоне которого болезнь не оказывала значимого негативного влияния на ответы блока «Активность». Тем не менее следует отметить, что общее изменение медианы оценок за блок «Активность» между точками «Начало лечения» и «Год после окончания лечения» достигло в группе «АСИТ+» 0,6 балла, а это считается существенным изменением в рамках вопросника RAQLQ(S). Подобное изменение в группе сравнения не зарегистрировано. Статистической значимости указанное изменение не достигло. Блок «Эмоции»

показал значительные положительные изменения у детей с астмой, получавших на протяжении 3 лет аллерген-специфическую иммунотерапию с аллергенами клещей домашней пыли.

Отсутствие статистически значимой динамики качества жизни по блоку «Симптомы» не соответствует клиническому результату лечения в группе «АСИТ+», показавшему клинически значимое снижение суммарного индекса симптомов и потребности в медикаментозной терапии [17]. Можно предположить, что ответы в блоке «Симптомы» сложнее оценить ребенку, а именно вопросы блока «Симптомы» наиболее эффективно отражают наличие достаточно выраженных, манифестных симптомов заболевания (таких как одышка, удушье), в то время как блок «Эмоции» наиболее очевиден для объективизации самим пациентом. Эмоциональная составляющая самочувствия нередко является ведущей для пациента и его окружения. Полученные результаты указывают на важность комплексной оценки динамики лечения при бронхиальной астме у детей с применением клинических методов и этапной оценкой качества жизни.

На качество жизни при бронхиальной астме влияют разные факторы, и в том числе возраст пациента, сезон года, степень тяжести и уровень контроля заболевания [21]. Для максимального исключения возможных ошибок, связанных с перечисленными факторами, в настоящем исследовании применяли группу сравнения, подобранную способом пар-копий, причем в парах пациенты не различались по возрасту, полу, степени тяжести бронхиальной астмы. Для исключения влияния сезона года сроки визитов для оценки качества жизни и течения астмы для пациента основной группы и его пары-копии различались не более чем на 1 мес. Кроме того, были исключены ожидаемое влияние на качество жизни перемены медикаментозной терапии и уровня контроля заболевания за счет проведения предварительного года наблюдения, к концу которого пациенты подходили при контролируемом течении астмы на фоне подобранной фармакотерапии или в спонтанной ремиссии заболевания.

Заключение

В связи с тем что лечение методом аллерген-специфической иммунотерапии начинают только при условии контролируемого течения бронхиальной астмы у пациента, начальная оценка качества жизни показала относительно высокий уровень в отношении блоков (доменов) «Симптомы» и «Активность». Вероятно, этим объясняется отсутствие выраженного повышения качества жизни в блоках «Симптомы» и «Активность» на фоне аллерген-специфической иммунотерапии. Клинически значимая положительная динамика показана для блока «Эмоции» и суммарной оценки качества жизни в год, следующий после окончания трехлетнего курса аллерген-специфической иммунотерапии с аллергенами клещей

домашней пыли. Полученные данные свидетельствуют о повышении качества жизни у детей, больных астмой, в результате полного курса лечения аллерген-

специфической иммунотерапией. Достигнутые положительные результаты сохранялись как минимум на протяжении 1 года после окончания лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия и профилактика». Москва. 2017; 160 с. [National program "Bronchial asthma in children. Strategy and prophylaxis. Moscow. 2017; 160 p. (in Russ.)]
2. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Смоленов И.В., Смирнов Н.А., Алексеева Я.Г. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования. Пульмонология 2003; 5: 88–96. [Chuchalin A.G., Belevsky A.S., Smolenov I.V., Smirnov N.A., Alexeeva Y.G. Quality of life of asthma patients in Russia: results of multi-center population study. Pulmonologiya 2003; 5: 88–96. (in Russ.)]
3. Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В. Влияние реабилитационных технологий на качество жизни детей с бронхиальной астмой. Здоровье для всех: научно-практический журнал 2011; 2: 3–10. [Mizernitskiy Yu.L., Kosenkova T.V., Marinich V.V. Effect of habilitation technologies on quality of life children with bronchial asthma. Zdorovje dlya vseh: nauchno-prakticheskiy zhurnal 2011; 2: 3–10. (in Russ.)]
4. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., Alviani C., Angier E., Arasi S. et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol 2020; 31 (Suppl. 25): 1–101. DOI: 10.1111/pai.13189.
5. Dhami S., Kakourou A., Asamoah F., Agache I., Lau S., Jutel M. et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2017; 72: 1825–1848. DOI: 10.1111/all.13208
6. Schmitt J., Wüstenberg E., Küster D., Mücke V., Serup-Hansen N., Tesch F. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population-based cohort study. Allergy 2019; 00: 1–7. DOI: 10.1111/all.14020
7. Vogelberg C., Klimek L., Brüggemann B., Jutel M. Real-world evidence for the long-term effect of allergen immunotherapy: Current status on database-derived European studies. Allergy 2022; 77: 3584–3592. DOI: 10.1111/all.15506
8. 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
9. Agache I., Lau S., Akdis C.A., Smolinska S., Bonini M., Cavkaytar O. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. Allergy 2019; 74: 855–873. DOI: 10.1111/all.13749
10. van den Bemt L., Kooijman S., Linssen V. How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews. Health Qual Life Outcomes 2010; 8: 5. DOI: 10.1186/1477-7525-8-5
11. Белоусов Д.Ю. Качество жизни, связанное со здоровьем детей: обзор литературы. Качественная клиническая практика 2008; 2: 28–38. <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-svyazannoe-so-zdoroviem-detey-obzor-literatury/> / Ссылка активна на 19.02.2023
12. Juniper E.F., Guyatt G.H., Feeny D.H., Ferrie P.J., Griffith L.E., Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. Qual Life Res 1996; 5: 35–46. DOI: 10.1007/BF00435967
13. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» [Clinical guidelines «Bronchial asthma» (in Russ.)] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2/ / Ссылка активна на 05.03.2023.
14. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сталораль «Аллерген клещей» капли подязычные [Instructions for use of the medicinal product for medical use Staloral "Allergen ticks" sublingual drops (in Russ.)] [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-008340_10/InstrImg_2021_4_1_1467743/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-008340_10\[2021\]_4.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-008340_10/InstrImg_2021_4_1_1467743/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-008340_10[2021]_4.pdf) / Ссылка активна на 05.03.2023.
15. Трусова О.В., Камаев А.В., Трофимов В.И., Макарова И.В. Оценка клинической эффективности аллерген-специфической терапии с аллергенами клещей домашней пыли у пациентов с бронхиальной астмой с помощью индекса симптомов и препаратов. Практическая пульмонология 2020; 4: 10–15. [Trusova O.V., Kamaev A.V., Trofimov V.I., Makarova I.V. The assessment of clinical efficacy of allergen-specific therapy with house dust mite allergens in patients with asthma using symptom index and drugs. Prakticheskaya pulmonologiya 2020; 4: 10–15. (in Russ.)]
16. PAQLQ(S) — Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire. https://www.qoltech.co.uk/paqlq_s.html / Ссылка активна на 02.01.2023
17. Трусова О.В., Мизерницкий Ю.Л., Трофимов В.И., Камаев А.В., Платонова Н.Б. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на течение бронхиальной астмы у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии 2023; 1: 12–18. [Trusova O.V., Mizernitskiy Yu.L., Trofimov V.I., Kamaev A.V., Platonova N.B. The impact of allergen specific immunotherapy with house dust mite allergens on natural course of asthma in children. Allergologiya i immunologiya v pediatrii 2023; 1: 12–18. (in Russ.)]
18. Virchow J.C., Backer V., Kuna P., Prieto L., Nolte H., Villesen H.H. et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315: 1715–1725. DOI:10.1001/jama.2016.3964
19. Rice J.L., Diette G.B., Suarez-Cuervo C., Brigham E.P., Lin S.Y., Ramanathan M.Jr., et al. Allergen-Specific Immunotherapy in the Treatment of Pediatric Asthma: A Systematic Review. Pediatrics 2018; 141: e20173833. DOI: 10.1542/peds.2017–3833
20. Devillier P., Fadel R., de Beaumont O. House dust mite sublingual immunotherapy is safe in patients with mild-to-moderate, persistent asthma: a clinical trial. Allergy 2015; 71: 249–257. DOI: 10.1111/all.12791
21. Kanmaz H.G., Harmanci K., Razi C., Kose G., Cengizlier M.R. Specific immunotherapy improves asthma related quality of life in childhood. Allergologia et Immunopathologia 2011; 39: 68–72. DOI: 10.1016/j.aller.2010.04.005

Поступила: 09.03.23

Received on: 2023.03.09

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.