

*На правах рукописи*

ЕРЕШКО ОКСАНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ  
АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ  
ПОЛЛИНОЗЕ И ПЕРЕКРЕСТНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 Педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук  
**Макарова Светлана Геннадиевна**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
**Кудрявцева Ася Валерьевна**

доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы №5 федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт Иммунологии» Федерального медико-биологического агентства  
**Курбачева Оксана Михайловна**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр. 1 и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор РАН

**Ирина Валериевна Винярская**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на сегодняшний день аллергические болезни занимают 4-е место в мире среди основных хронических заболеваний и одно из ведущих мест в патологии детского возраста (Global atlas of allergy, 2014). Особого внимания в структуре аллергических болезней заслуживают поллинозы, распространенность которых достигает 15-25% среди детского населения планеты (Worm M. et al., 2014). Согласно определению, поллиноз (от лат. pollen – пыльца) - это аллергическое заболевание, характеризующееся острыми воспалительными изменениями в слизистых оболочках дыхательных путей, глаз, кожи и пищеварительной системы, возникающих в ответ на воздействие пыльцевых аллергенов (Адо А.Д., 1978; Семенова И.В. и соавт., 2014).

Клиническая манифестация поллинозов в большинстве случаев происходит у детей дошкольного и школьного возраста и наиболее характерным клиническим проявлением является аллергический ринит (АР) (Балаболкин И.И. и соавт., 2007). По результатам Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии в детском возрасте: International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) АР встречаются у 8,5% детей 6-7 лет и у 14,6% детей 13-14 лет (Ait-Khaled N. et al., 2009). В Российской Федерации заболеваемость АР в детской популяции соответствует 18-38% (Союз педиатров России, 2016). Согласно данным российского исследования, проведенного в соответствии с протоколом Глобальной сети по аллергии и астме в Европе (Global Allergy and Asthma European Network — GA2LEN) распространенность АР среди подростков 15-18 лет составляет 34,2% (Bousquet J. et al., 2008).

Признаки перекрестной пищевой аллергии (ПА) отмечаются, по данным Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (Position paper of the EAACI, 2015), у 40-60% больных поллинозом и выражаются широким спектром симптомов от орального аллергического синдрома (ОАС) до тяжелой анафилаксии (Muraro A. et al., 2014)

В виду ранней манифестации, многообразия проявлений, высокой распространенности, а также склонности к тяжелому течению поллинозов и перекрестной пищевой аллергии существует необходимость изучения и внедрения в практику новых методов диагностики для повышения эффективности терапии этой категории больных. Новые возможности клиницистам может предоставить использование молекулярной алергодиагностики (МА) или диагностики на основе компонентов аллергенов, CRD (компонент-разделенной диагностики) (Canonica G.W. et al., 2013). Применение МА у пациентов с поллинозом позволяет отличить истинную сенсibilизацию от перекрестной реактивности, оценить риски развития острых системных или местных аллергических реакций (EAACI Molecular Allergology User's Guide, 2016).

В связи с этим, в настоящее время актуальным является изучение возможности применения МА при поллинозе и перекрестной ПА для определения причинно-значимых аллергенов с целью подбора аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и прогноза ее эффективности, а также осуществления мониторинга и контроля результатов проводимого лечения.

### Степень разработанности темы

Значительная распространенность и широкий спектр клинических проявлений поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у детей представляет серьезную угрозу для современного здравоохранения, что объясняет активный интерес исследователей к поиску эффективных и безопасных методов терапии этих пациентов. При изучении литературных источников, посвященных применению разных методов АСИТ у больных

чувствительных к пыльце деревьев с перекрёстными реакциями на продукты растительного происхождения, были получены спорные данные эффективности десенситизации к пищевым продуктам (Patriarca G. et al., 2003; Scurlock A.M., 2018; Балаболкин И.И. и соавт., 2010; Modrzynski M. et al., 2002; Bolhaar S.T. et al., 2004).

Зарубежными авторами было сделано предположение, что для достижения оральной толерантности дозы АСИТ должны превышать рекомендованные концентрации, успешно использующиеся для терапии риноконъюнктивального синдрома и сезонной БА (Mauro M. et al., 2011). По мнению других ученых, сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия (СЛИТ) применяющаяся на слизистую оболочку ротовой полости, непосредственную зону реакции ОАС, может обладать дополнительными преимуществами над ПКИТ (Bergman K. et al., 2008). В работах исследователей, изучающих эффективность активно создающихся препаратов для АСИТ на основе нативных и рекомбинантных аллергенных белков, пока не было получено значимого превосходства над иммунотерапией экстрактами пыльцы (Tsumagari S. et al., 2018; Curin M. et al., 2018; Treudler R. et al., 2017).

Приведенные результаты касаются взрослой когорты пациентов, в детской популяции подобных наблюдений не проводилось.

Таким образом, обобщенный анализ научной литературы, делает необходимым проведение исследования, направленного на изучение нерешенных вопросов, касающихся выбора препарата для АСИТ у детей с поллинозом и перекрестной ПА, подбора оптимальных схем дозирования, а также разработки клинико-диагностических критериев для прогноза эффективности иммунотерапии у данных пациентов.

### **Цель исследования**

Определить клинико-иммунологические предикторы эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в отношении симптомов поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у детей с различными профилями сенсibilизации к аллергену пыльцы березы.

### **Задачи исследования**

1. Выявить клинические особенности поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у детей с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев семейства березовые.

2. Определить частоту сенсibilизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы березы у детей, проживающих в средней полосе России, имеющих проявления поллиноза и перекрестной пищевой аллергии, обусловленные гиперчувствительностью к аллергенам пыльцы березы.

3. Дать сравнительную клинико-иммунологическую оценку эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в отношении симптомов поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у пациентов, проводивших лечение стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые.

4. Провести анализ клинической эффективности сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии в отношении симптомов поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у пациентов с различными профилями сенсibilизации и оценить значимость для эффективности иммунотерапии наличия специфических IgE - антител к мажорному и минорным аллергокомпонентам пыльцы березы.

5. Оценить роль молекулярной алергодиагностики при планировании сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией и разработать клинико-диагностические критерии для прогноза эффективности иммунотерапии у данных пациентов.

### **Научная новизна**

Впервые определено влияние различных комбинаций sIgE к компонентам аллергена пыльцы березы на эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом и перекрестной ПА. Показано, что моноенсибилизация к мажорному аллергену пыльцы березы rBet v1 является клинико-лабораторным маркером высокой эффективности СЛИТ. Наличие в профиле sIgE к минорным алергокомпонентам rBet v2 и rBet v4 ассоциировано с низким терапевтическим эффектом СЛИТ, но не влияет на частоту нежелательных реакций.

Впервые оценены предикторы эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы как в отношении симптомов поллиноза, так и в отношении проявлений перекрестной ПА у детей. Установлено, что максимальная или высокая дозировка, в пределах, рекомендованных в инструкции, и прием препарата ежедневно или через день повышают вероятность достижения положительного эффекта от СЛИТ.

Впервые проведен анализ эффективности СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые у детей с поллинозом и перекрестной ПА, обусловленных гиперчувствительностью к пыльце березы. Показано, что иммунотерапия данным препаратом снижает выраженность клинических проявлений поллиноза, однако не обладает значимой эффективностью в отношении симптомов перекрестной ПА.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Впервые в России на группе детей с поллинозом и перекрестной ПА научно обосновано использование молекулярной алергодиагностики в качестве инструмента для дифференцированного подхода к назначению сублингвальной АСИТ и осуществления прогноза ее эффективности.

Получены данные о распространенности сенсибилизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы березы у детей с поллинозом и перекрестной ПА, проживающих в средней полосе России: ведущая роль в сенсибилизации, принадлежит компоненту rBet v1 - 100% случаев, наименьший процент встречаемости отмечен к белку rBet v4 – 1,86%.

Разработан оптимизированный подход применения ограниченного набора рекомбинантных аллергенов пыльцы березы в лабораторной диагностике сенсибилизации у детей с гиперчувствительностью к пыльце деревьев, позволяющий прогнозировать эффективность СЛИТ при поллинозе и перекрестной пищевой аллергии. Также показана зависимость эффекта иммунотерапии от качественного состава, дозы и кратности приема препарата.

### **Методология и методы исследования**

При выполнении данной работы проведено сравнительное проспективное когортное исследование групп пациентов с поллинозом, обусловленным сенсибилизацией к аллергенам пыльцы деревьев семейства березовые, и симптомами перекрестной пищевой аллергии, которым была назначена аллергенспецифическая иммунотерапия сублингвальным способом введения стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые. Методология работы заключалась в оценке взаимосвязи между вероятными клинико - иммунологическими предикторами и эффективностью СЛИТ в отношении симптомов поллиноза и перекрестной пищевой аллергии у детей с различными профилями сенсибилизации к рекомбинантным компонентам пыльцы березы. Определение вероятных прогностических факторов было основано на анализе современных зарубежных и отечественных данных научной литературы, касающихся изучения маркеров эффективности АСИТ у таких пациентов.

Исследование концентрации уровня специфических IgE в сыворотке крови к экстракту аллергена пыльцы березы, пищевым перекрестным аллергенам растительного происхождения, а также к рекомбинантным алергокомпонентам пыльцы березы осуществлялось методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Швеция).

Оценка эффективности терапии в отношении клинических проявлений поллиноза проводилась в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Аллергологов и Клинических Иммунологов (ЕААСИ) путем определения среднего балла выраженности симптомов риноконъюнктивального синдрома (РКС) и потребности в фармакотерапии, с последующим суммированием полученных результатов. Степень выраженности конъюнктивальных (зуд/гиперемия, слезотечение) и назальных (зуд, чихание, ринорея, заложенность носа) симптомов РКС оценивали по 3х балльной шкале: 0 – симптомы отсутствуют (проявлений нет); 1 – слабые симптомы (минимальные проявления; легко переносятся); 2 – умеренные симптомы (среднетяжелые проявления; терпимые); 3 – выраженные симптомы (проявления которые трудно терпеть, ухудшают качество жизни и/или сон. Оценку ежедневной потребности в лекарственных препаратах также проводили по 3х балльной шкале: 1 - пероральные и/или топические антигистаминные препараты 2-го поколения (H1-АГП); 2 - интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС) с /или H1-АГП; 3 - системные глюкокортикостероиды с/или без интраназальных ГКС, с/или без H1-АГП. Расчет комбинированной клинико-фармакотерапевтической оценки (CSMS) был основан на суммировании средних баллов выраженности симптомов РКС (TSS) и потребности в лекарственных препаратах (MS):  $(0 - 3) + (0 - 3) = 0 - 6$ .

Для проведения детального анализа эффективности СЛИТ в отношении клинических симптомов поллиноза была применена модифицированная схема А.Д. Адо, включающая балльную шкалу от 1 до 4, где 1 – неудовлетворительный эффект (отсутствие сдвигов в клиническом течении поллиноза), 2 – удовлетворительный (симптомы поллиноза присутствуют, но выраженность их меньше), 3 – хороший (легкие проявления поллиноза, купирующиеся назначением симптоматической терапии), 4 балла – отличный эффект (отсутствие симптомов поллиноза и необходимости применения медикаментозной терапии).

Клинические проявления перекрестной ПА оценивали с помощью диагностического введения продукта, ранее вызывающего аллергическую реакцию. Была использована авторская шкала по оценки эффективности СЛИТ в отношении симптомов перекрестной ПА у больных поллинозом, разработанная на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Оценка производилась по балльной шкале от 0 до 2, где 0 – отсутствие сдвигов в клиническом течении перекрестной ПА, 1 – существенное уменьшение проявлений перекрестной ПА, симптомы купируются назначением симптоматической терапии (антигистаминные препараты), 2 балла - полная регрессия проявлений перекрестной ПА и отсутствие необходимости применения медикаментозной терапии).

При оценке эффективности СЛИТ учитывались данные пыльцевого мониторинга с концентрацией пыльцы березы в воздухе в сезон цветения, предоставленные станцией пыльцевого мониторинга биологического факультета МГУ (обработка к календарям 2017 года – pollen club).

Статистический анализ и математическая обработка результатов исследования проводились с помощью персонального компьютера с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v24 и Microsoft Office Excel 2016. Для обработки полученных результатов применялись методы описательной статистики с основными критериями: среднее арифметическое при нормальном распределении, медиана, стандартное отклонение (дисперсия), определение доверительных интервалов 95%, 99% и 99.9%. Для установления статистической значимости измеряемой величины и различий между двумя величинами применялся непараметрический метод проверки гипотезы с

использованием критерия Хи-квадрат. Для случаев с небольшой выборкой построения доверительного интервала использовалась таблица квантилей распределения Стьюдента. Доверительные коэффициенты рассчитывались сегрегированно по типу и результату статистического наблюдения. Статистически значимыми считались измерения между показателями при уровне вероятности  $p < 0,05$ . При уровне вероятности  $p < 0,01$  – статистическая значимость измерения считалась высокой. При значении  $p < 0,001$  – равной 99,9%.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. У детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией в большинстве случаев проявления пищевой аллергии к продуктам растительного происхождения возникают в возрасте до 1 года, предшествуя симптомам поллиноза. Характерен ранний дебют аллергического ринита (в 3-7 лет у 80,75% пациентов) и раннее начало сезонной бронхиальной астмы (на 3-4 году болезни).

2. Наличие sIgE у детей только к главному аллергену пыльцы березы rBet v1 ассоциировано с высокой эффективностью сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии. Выявление sIgE к минорным аллергенам rBet v2 и rBet v4 в сочетании с сенсibilизацией к мажорному аллергену пыльцы березы значительно снижает эффективность иммунотерапии. Присутствие в профиле sIgE к rBet v6 не оказывает значимого влияния на эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии.

3. Максимальный терапевтический эффект у детей с поллинозом, в том числе в отношении проявлений перекрестной пищевой аллергии, оказывает ежедневная высокодозная сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы. Проведение сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые эффективно в отношении проявлений поллиноза у детей, однако не оказывает статистически значимого эффекта на симптомы перекрестной пищевой аллергии, что сокращает спектр показаний для назначения данного препарата.

### **Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение**

Основные положения, выводы и практические рекомендации данного исследования активно применяются в клинической деятельности отделения стационарозамещающих технологий НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и включены в образовательные программы и кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Степень достоверности результатов исследования**

Высокая степень достоверности результатов исследования обусловлена тщательным выполнением методологических стандартов научно обоснованной медицинской практики: хорошо спланированным дизайном исследования, соответствующим поставленным задачам; репрезентативной выборкой пациентов; применением современных методов обследования и оценки полученных результатов, а также адекватными методами анализа и статистической обработки данных. Используемые в работе методы признаны международным сообществом аллергологов-иммунологов. Изложенные в исследовании положения, выводы и рекомендации неоднократно были представлены на международных конгрессах и конференциях. Полученные результаты сравнимы с данными других научных исследований, проведенных на контингенте взрослых больных с поллинозом.

### **Апробация материалов исследования**

Материалы исследования были доложены на XIX и XX Конгрессах педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017, 2018гг.), на Конгрессе Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов (ЕАССИ – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Хельсинки, 2017г.), на конгрессе Европейского респираторного общества (ERS - European Respiratory Society, Милан, 2017 г.), на Интернациональном симпозиуме по молекулярной аллергологии (ЕАССИ ISMA- International Symposium on Molecular Allergology Focused Meeting, Люксембург, 2017 г.), на Конгрессе Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов (ЕАССИ – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Мюнхен, 2018 г.), на Первой Московской конференции по молекулярной аллергологии – ММАМ (Москва, 2018г.), на Конгрессах Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов (ЕАССИ – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Лиссабон, 2019 г.), на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Осенние Филатовские Чтения» (Пенза, 2019г.), на VII Всероссийском Конгрессе ассоциации детских аллергологов – АДАИР (Москва, 2019г.).

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 6 - в зарубежной литературе, входящей в базу данных SCOPUS.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования: в проведении анализа существующей научной литературы, посвященной состоянию исследуемого вопроса, построении плана и дизайна исследования, наборе материала, обработке и интерпретации полученных статистических данных, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационной работы и выводы, подготовке и написании публикаций по научной теме, внедрении в клиническую практику разработанных практических рекомендаций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 145 источников, из них – 111 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 11 таблицами, 30 рисунками, а также представлены 3 клинических примера.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Объем и методы исследования**

Работа выполнена на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – профессор, д.м.н. А.П. Фисенко) в отделе профилактической педиатрии (зав. отделом – д.м.н. С.Г. Макарова).

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 06-16 от 08.06. 2016 г.).



Продолжительность исследования составила 30 месяцев (с января 2015 г. по июнь 2017 г.).

В соответствии с поставленной целью и задачами в исследование было включено 169 детей: 57 девочек (33,73%) и 112 мальчиков (66,27%) в возрасте от 5 до 17 лет. Гендерное распределение девочек к мальчикам составило 1:2.

#### **Критерии включения пациента в исследование**

- установленный на основании клинико-лабораторного и инструментального обследований и подтвержденный согласно существующим международным критериям (GINA 2014–2018 гг.), а также клиническим рекомендациям Союза педиатров России [19,70] диагноз сезонного аллергического риноконъюнктивита (АРК) в стадии ремиссии, с или без бронхиальной астмы (БА);

- наличие клинических симптомов перекрестной ПА к продуктам растительного происхождения (яблоко, груша, косточковые фрукты, картофель, морковь, сельдерей, олива, лесной орех);

- продолжительность болезни не менее 2 лет;

- дети в возрасте 5-17 лет обоих полов;

- наличие сенсibilизации к аллергену пыльцы березы, подтвержденной *in vitro* диагностикой;

- потребность в симптоматической терапии в сезон цветения причинно-значимых растений;

- подписанное информированное согласие представителем пациента или самим пациентом (в возрасте старше 14 лет) на участие в исследовании.

#### **Критерии не включения пациента в исследование**

- наличие серьезных хронических заболеваний: тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты, онкологические заболевания в любой стадии развития, тяжелые психические расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании эпинефрина (адреналина), тяжелая форма БА, неконтролируемая фармакотерапией;

- беременность;

- не IgE-опосредованная форма аллергии;

- отсутствие готовности к сотрудничеству с врачом-исследователем. Низкая комплаентность.

**Для решения поставленных в работе задач были использованы следующие методы**

1. Клинические методы исследования (сбор жалоб, данных анамнеза и физикальное обследование).

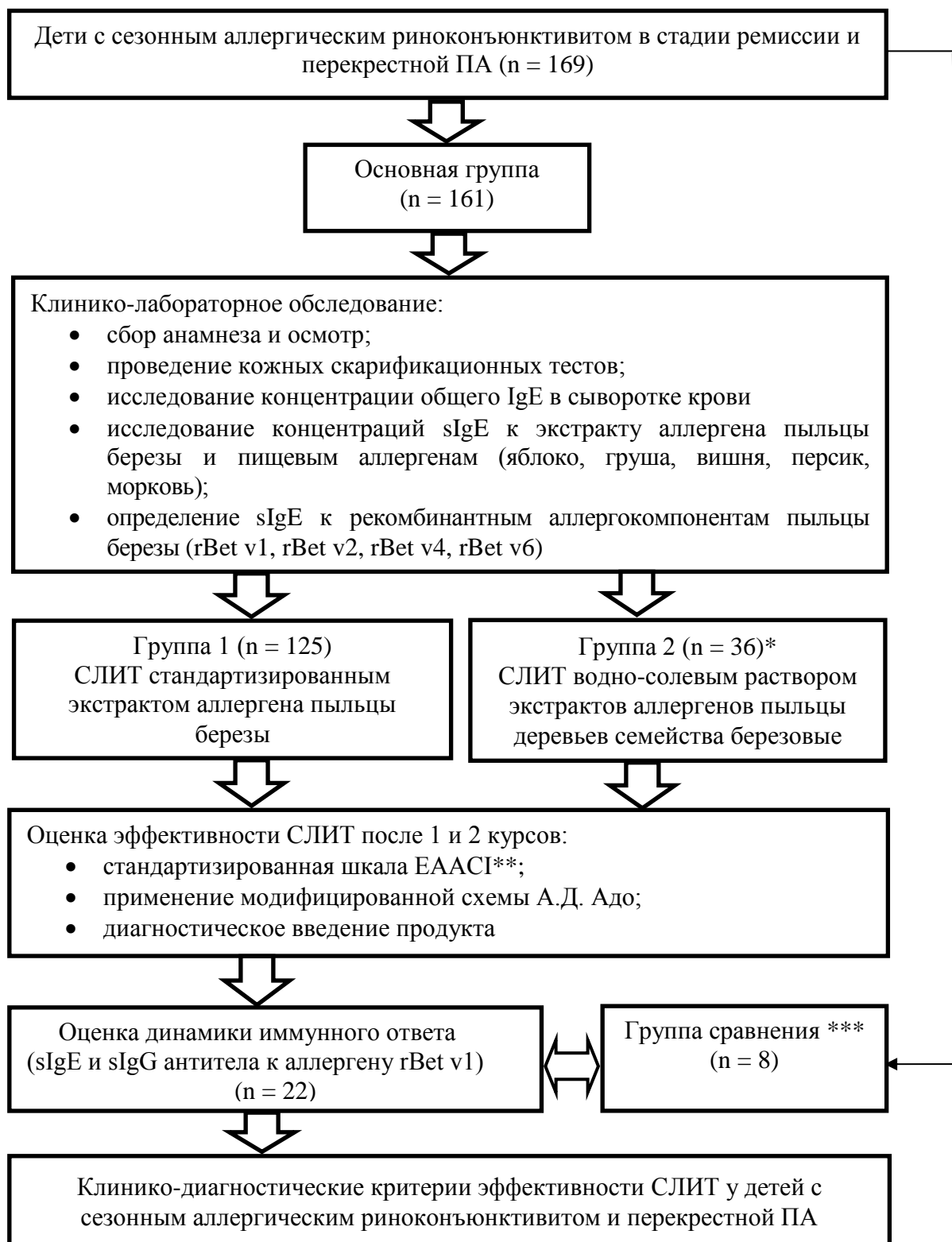
2. Оценка степени тяжести болезни у всех пациентов проводилась согласно существующим международным критериям (GINA 2014–2018 гг.), а также клиническим рекомендациям Союза педиатров России.

3. Лабораторные методы исследования (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи, кожное тестирование, определение уровня общего и специфических IgE к экстракту аллергена пыльцы березы, перекрестным пищевым аллергенам, а также рекомбинантным алергокомпонентам пыльцы березы).

4. Инструментальные методы исследования - проводились пациентам с сезонными проявлениями и/или сопутствующим диагнозом БА (рентгенография органов грудной клетки и исследование функции внешнего дыхания с проведением пробы с бронходилататором).

5. Оценка эффективности иммунотерапии осуществлялась после каждого курса СЛИТ с последующим анализом полученных данных с использованием методов математической статистики и корреляционного анализа.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

\*По этическим соображениям, в процессе исследования, набор пациентов в группу 2 был приостановлен в связи с низкой эффективностью СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении симптомов перекрестной ПА после 1 курса иммунотерапии.

\*\*Стандартизированная шкала ЕААСІ (Европейская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов) по оценке выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов и потребности в медикаментозной терапии.

\*\*\* 8 детей, не вошедшие в основное исследование из-за отказа родителей от проведения СЛИТ, в дальнейшем были включены в исследование в качестве группы сравнения для оценки влияния СЛИТ на иммунные показатели.

Исследование включало три обязательных визита пациента. Также проводилось постоянное телефонное мониторинговое наблюдение для контроля состояния ребенка, при необходимости осуществлялись промежуточные визиты.

Всем пациентам было проведено два курса АСИТ сублингвальным способом введения.

Дети 1 группы (n=125) получали лечение стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы. Терапию начинали за 3 месяца до сезона цветения деревьев и продолжали в течение всего периода палинации. Набор дозы проводили препаратом концентрации 10 ИР/мл ежедневно, начиная с одного нажатия и постепенно увеличивали до 10 нажатий старым дозатором (одно нажатие соответствовало 0,1 мл препарата) и до 5 нажатий новым дозатором (одно нажатие соответствовало 0,2 мл препарата). Поддерживающий курс проводили препаратом концентрации 300 ИР/мл в подобранной на первом этапе максимально допустимой для каждого конкретного пациента дозе - от 4 до 8 нажатий старым дозатором, от 2 до 4 нажатий дозатором нового образца, ежедневно или 3 раза в неделю.

Дети 2 группы (n=36) получали терапию водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые (береза, лещина, ольха). Схема проведения СЛИТ включала основной курс (постепенный набор дозы вводимого аллергена в концентрации с  $10^{-6}$  до достижения максимальной терапевтической дозы  $10^1$ ) и поддерживающий курс, который заканчивался за 2 недели до периода пыления деревьев.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Клиническая характеристика пациентов

В основную группу был включен 161 ребенок: 54 девочки (33,54%) и 107 мальчиков (66,46%) в возрасте от 5 до 17 лет, из них 108 (67,08%) составили дети младшего школьного возраста (5-10 лет) и 53 (32,92%) подростки (11-17 лет). Гендерное распределение девочек к мальчикам соответствовало 1:2.

У преобладающей части детей - 130 (80,75%) первые симптомы поллиноза были отмечены в возрастном периоде 3 - 7 лет. У пациентов с более поздним дебютом болезни – у 31 ребенка (19,25%) манифестация клинических проявлений развивалась преимущественно в возрасте 11-12 лет.

У всех пациентов, вошедших в исследование, был проведен анализ наследственного анамнеза. У 127 детей (78,88%) была выявлена наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям. У 34 пациентов (21,11%) не было родственников, страдающих аллергической патологией.

Клиническая картина поллиноза была представлена симптомами аллергического ринита, аллергического конъюнктивита (АК) – у 161 (100%) и сезонной бронхиальной астмой - у 80 (49,69 %) пациентов. У 4 детей (2,48%) имелись проявления в виде обострения атопического дерматита (АтД). Во всех случаях отмечалось сочетание клинических форм поллиноза: 78 детей (48,44%) имели проявления АР и АК, у 79 человек (49,06%) диагностировали АР, АК и сезонную БА; у 3 (1,86%) – АР, АК и АтД, у 1 (0,62%) – отмечались проявления АР, АК, сезонной БА и АтД.

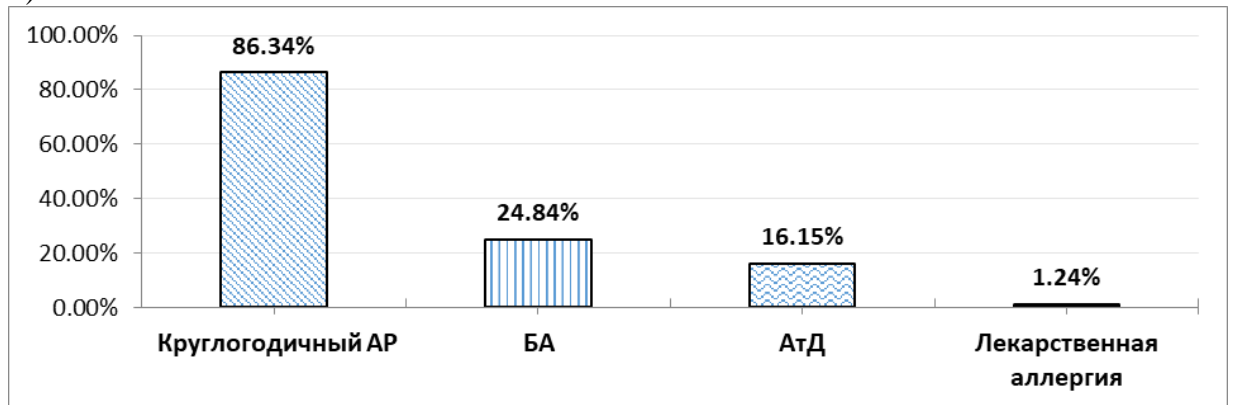
Среди пациентов с сезонной БА 46 (57,5%) составляли дети младшего школьного возраста и 34 (42,5%) - подростки. У 57 пациентов (71,25%) первые проявления сезонной БА появились на 3-4 году болезни.

При изучении клинического течения болезни, тяжелая степень сезонного АР встречалась чаще у детей младшего школьного возраста, чем у подростков (37,03% и 13,20% соответственно), напротив, легкое течение чаще было зарегистрировано у пациентов старшей возрастной группы, нежели, чем у детей до 11 лет и составило 11,32% и 6,48% соответственно.

По данным анамнеза у 96 (59,63%) пациентов первые аллергические реакции на продукты растительного происхождения (яблоко, персик, морковь, картофель и др.) были выявлены до 1 года и клинически проявлялись высыпаниями на коже.

На момент включения в исследование перекрестная ПА у 85 пациентов (52,80%) носила сезонный характер, у 76 (47,20%) – симптомы отмечались также вне периода цветения причинно-значимых растений. Были выявлены следующие проявления перекрестной ПА: оральный аллергический синдром (ОАС) у 127 пациентов (78,88%), АтД у 38 (23,60%), усиление РКС у 13 (8,07%), отек Квинке у 4 (2,48%), крапивница у 1 (0,62%).

У всех пациентов были выявлены сопутствующие аллергические заболевания: у 139 (86,34%) круглогодичный аллергический ринит; у 40 (24,84%) бронхиальная астма; у 26 (16,15%) атопический дерматит; у 2 (1,24%) лекарственная аллергия (рис. 2).



**Рисунок 2. Распределение сопутствующих аллергических заболеваний у пациентов, включенных в исследование (n=161)**

У 59,63% обследованных развитие аллергических реакций на продукты растительного происхождения предшествовало появлению симптомов поллиноза и клинически проявлялось обострениями АтД.

Перекрестная ПА у большинства пациентов (52.80%) носила сезонный характер. Наиболее часто встречающимся проявлением перекрестной ПА был ОАС (78,88%).

#### **Анализ сенсibilизации к ключевым причинно-значимым аллергенам**

Оценка сенсibilизации и распределения причинно-значимых аллергенов у пациентов проводилась до начала СЛИТ по результатам кожного тестирования и уровню специфических IgE в сыворотке крови.

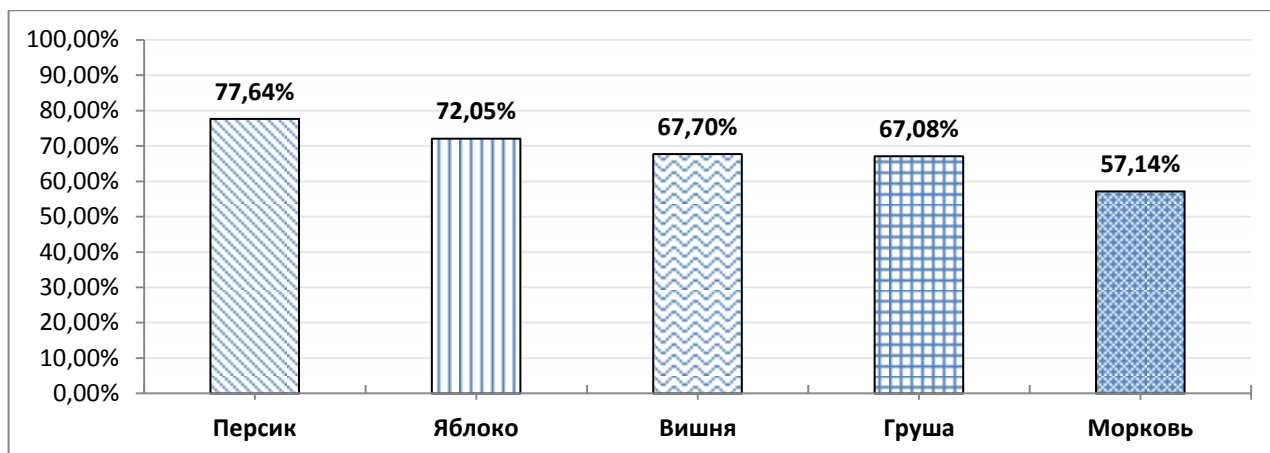
При анализе данных кожного тестирования у 100% пациентов, страдающих поллинозом в весенний период, было выявлено наличие повышенной чувствительности к аллергенам пыльцы деревьев семейства березовые. У части детей также была сенсibilизация к аллергенам пыльцы дуба, злаковых и сорных трав (таблица 1)

**Таблица 1. Причинно-значимые аллергены по данным кожного тестирования**

Количество пациентов, %	Аллерген
100	Береза
98,14	Ольха
95,32	Лещина
74,53	Дуб
86,96	Злаковые травы
73,92	Сорные травы

Анализ данных иммунологического обследования в 100% случаев подтвердил наличие специфических IgE к аллергену пыльцы березы.

При изучении сенсibilизации к причинно-значимым перекрестным пищевым аллергенам растительного происхождения была получена следующая частота встречаемости диагностического уровня sIgE: у 125 (77,64%) детей - к аллергену персика, у 116 (72,05%) - к аллергену яблока, у 109 (67,70%) - к аллергену вишни, у 108 (67,08%) - к аллергену груши, у 92 (57,14%) - к аллергену моркови (рис. 3).

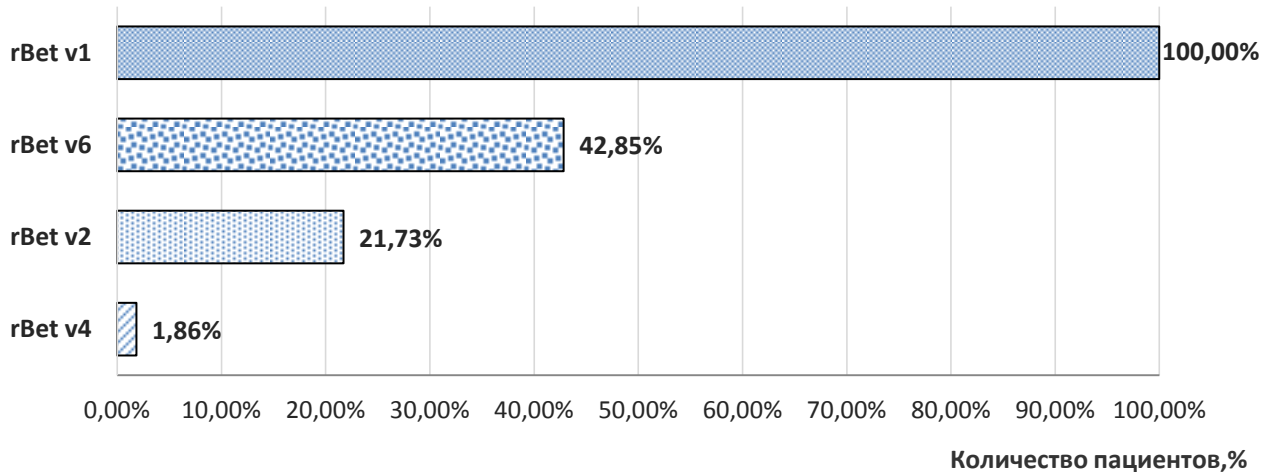


**Рисунок 3. Частота выявления специфических IgE к перекрестным пищевым аллергенам растительного происхождения по данным иммунологического анализа крови у пациентов, включенных в исследование (n=161)**

В результате проведенного иммунологического обследования были выявлены различия в распределении sIgE к причинно-значимым перекрестным пищевым аллергенам у детей разных возрастных групп. Дети младшего школьного возраста наиболее часто имели сенсibilизацию к аллергену яблока - 87 (80,56%), реже sIgE определялись к аллергену груши - 78 (72,22%), персика - 75 (69,44%), моркови - 66 (61,11%), вишни - 63 (58,33%). У пациентов 11 лет и старше доминирующим перекрестным пищевым аллергеном был персик - 50 (94,33%), реже сенсibilизация встречалась к аллергену вишни - 46 (86,79%), груши - 30 (56,60%), яблока - 29 (54,71%), моркови - 26 (49,06%).

Таким образом, у всех пациентов (100% случаев), вошедших в исследование, имеющих четкий анамнез сезонного аллергического риноконъюнктивита в апреле-мае, определена сенсibilизация (по данным кожного тестирования и иммунологического анализа крови) к аллергену пыльцы березы. Анализ уровней специфических IgE показал, что наиболее часто отмечалась перекрестная сенсibilизация к персику (77,64%), при этом у подростков данный аллерген имел большую значимость (94,33%) чем, у детей 10 лет и младше (69,44%). Вторым по встречаемости аллергеном было яблоко (72,05%), преобладавшее по значимости у детей младшего школьного возраста (80,56%), в отличие от подростков (54,71%).

Анализ сенсibilизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы березы выявил наличие sIgE к мажорному компоненту rBet v1 у 100 % больных. Наименьший процент встречаемости (1,86%) пришелся на минорный компонент rBet v 4. Данные представлены на рисунке 4.



**Рисунок 4. Частота сенсibilизации к отдельным компонентам аллергена пыльцы березы по данным молекулярной алергодиагностики**

По результатам молекулярной диагностики можно было определить 5 профилей сенсibilизации к аллергену пыльцы березы. Моносенсibilизация к главному алергокомпоненту березы rBet v1 встречалась у 75 пациентов (46,58%). У 86 детей (53,4%) профили сочетали наличие sIgE к главному rBet v1 и к одному, двум, или трем минорным компонентам (44,09%, 7,45% и 1,86% соответственно). Все пациенты были разделены на 5 подгрупп в соответствии с выявленными профилями сенсibilизации (рис. 5).

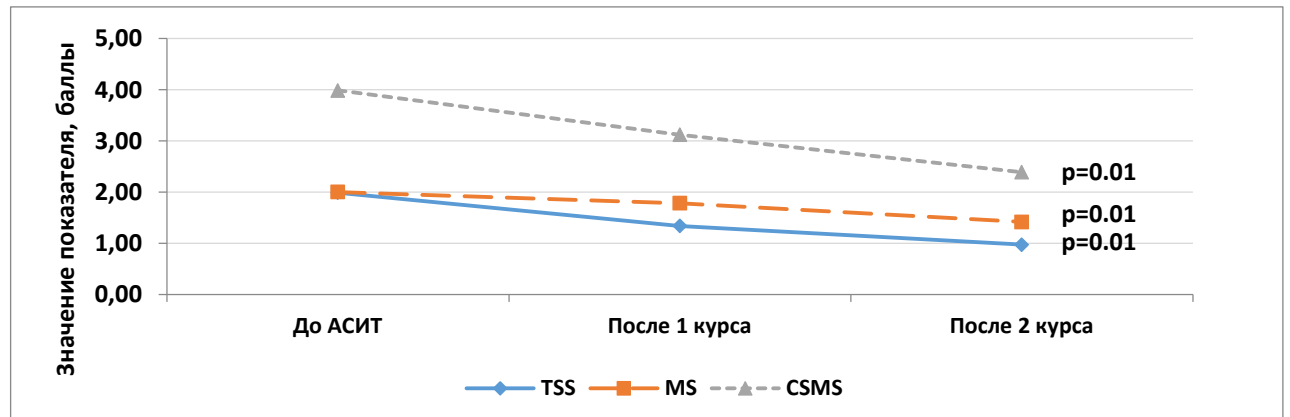


**Рисунок 5. Профили сенсibilизации пациентов с поллинозом, обусловленным повышенной чувствительностью к аллергену пыльцы березы**

Оценка эффективности СЛИТ проводилась после каждого курса терапии, с учетом профилей сенсibilизации к алергокомпонентам пыльцы березы, отдельно у пациентов группы 1 (дети получали СЛИТ стандартизированным экстрактом алергена пыльцы березы) и группы 2 (дети получали СЛИТ водно – солевым раствором экстрактов алергенов деревьев семейства березовые. Эффективность СЛИТ после двух курсов составила 90,68% в отношении симптомов поллиноза и 54,04% в отношении проявлений перекрестной ПА.

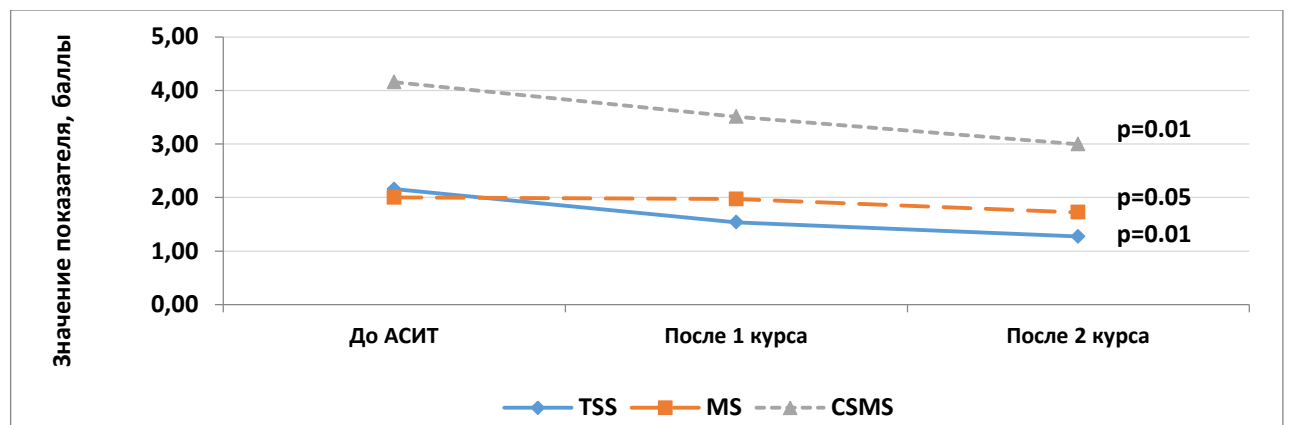
После проведения СЛИТ у детей обеих групп было отмечено уменьшение ежедневных симптомов АРК в сезон цветения деревьев и, как следствие, уменьшение потребности в лекарственных препаратах.

Разница оценочных показателей шкалы EAACI до СЛИТ и по окончании двух курсов терапии у пациентов группы 1 составила: TSS (-1,02) балла; MS (-0,58) баллов; CSMS (-1,60) баллов  $p < 0,01$  (рис.6). При проведении оценки эффективности СЛИТ в отношении симптомов поллиноза с помощью модифицированной схемы А.Д. Адо положительный эффект после двух курсов иммунотерапии был получен у 114 детей (91,20%), высокая эффективность (3-4 балла) была отмечена у 91 ребенка (72,80%).



**Рисунок 6. Оценка эффективности СЛИТ по определению среднего балла выраженности симптомов риноконъюнктивального синдрома и потребности в фармакотерапии у детей 1 группы (n = 125) с использованием шкалы EAACI**

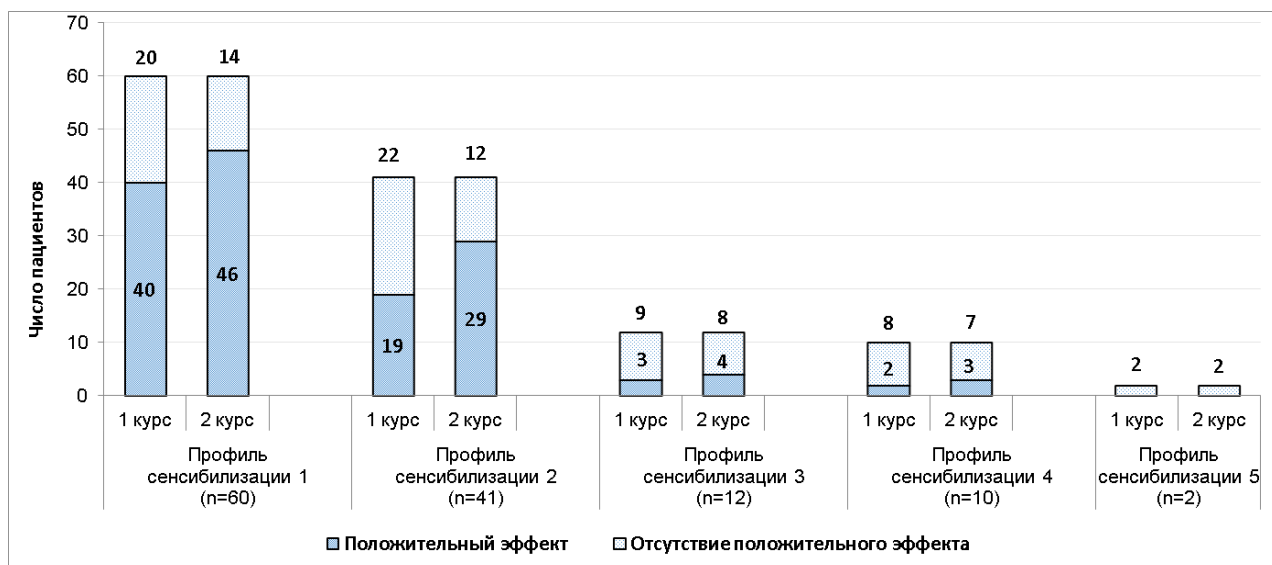
Разница оценочных показателей шкалы EAACI до СЛИТ и по окончании двух курсов лечения у пациентов группы 2 составила: TSS (-0,88) балла; MS (-0,28) баллов; CSMS (-1,16) баллов  $p < 0,01$  (рис.7). Проведение оценки эффективности СЛИТ в отношении симптомов поллиноза с помощью модифицированной схемы А.Д. Адо выявило положительный эффект после двух курсов иммунотерапии у 32 пациентов (88,00%), высокая эффективность была отмечена у 21 ребенка (53,33%).



**Рисунок 7. Оценка эффективности СЛИТ по определению среднего балла выраженности симптомов риноконъюнктивального синдрома и потребности в фармакотерапии у детей 2 группы (n = 36) с использованием шкалы EAACI**

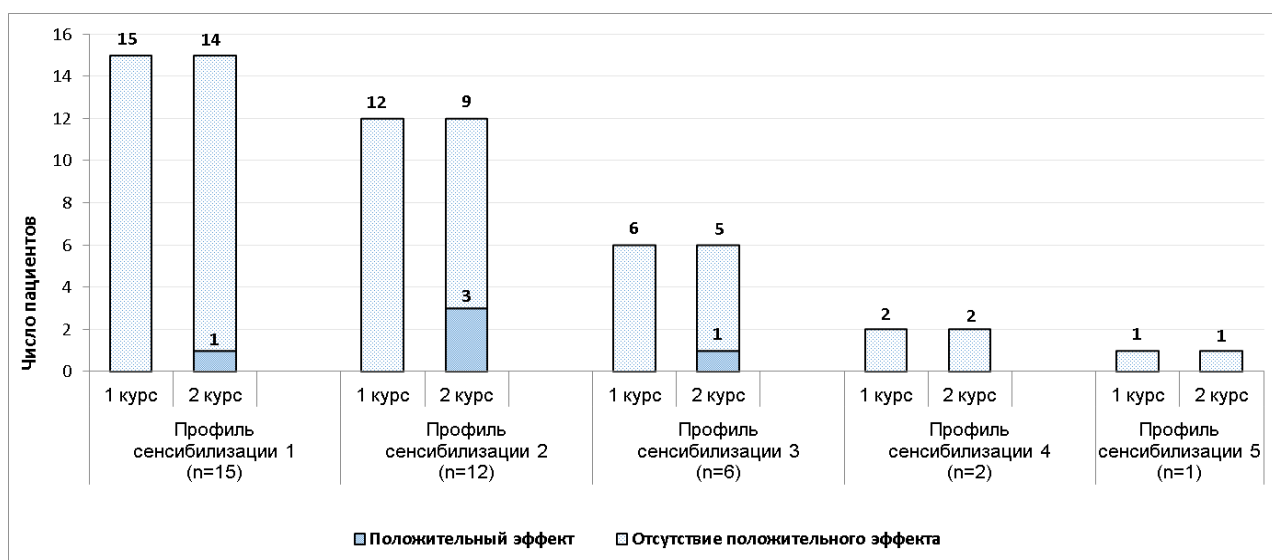
У пациентов группы 1 положительный эффект СЛИТ был достигнут и в отношении проявлений перекрестной ПА - по окончании двух курсов положительный результат был получен у 82 пациентов (65,60%), из них 22 ребенка (17,6%) сформировали толерантность к ранее непереносимым продуктам (рис. 8).





**Рисунок 8. Число пациентов с положительным эффектом СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов перекрестной ПА в зависимости от профиля сенсibilизации**

Во второй группе, после проведения двух курсов иммунотерапии, эффект в отношении симптомов перекрестной ПА был получен у 5 детей (13,8%). Ни одному пациенту из группы 2 на фоне проведения иммунотерапии не удалось сформировать толерантность к ранее непереносимым продуктам (рис. 9).



**Рисунок 9. Число пациентов с положительным эффектом СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении симптомов перекрестной ПА в зависимости от профиля сенсibilизации**

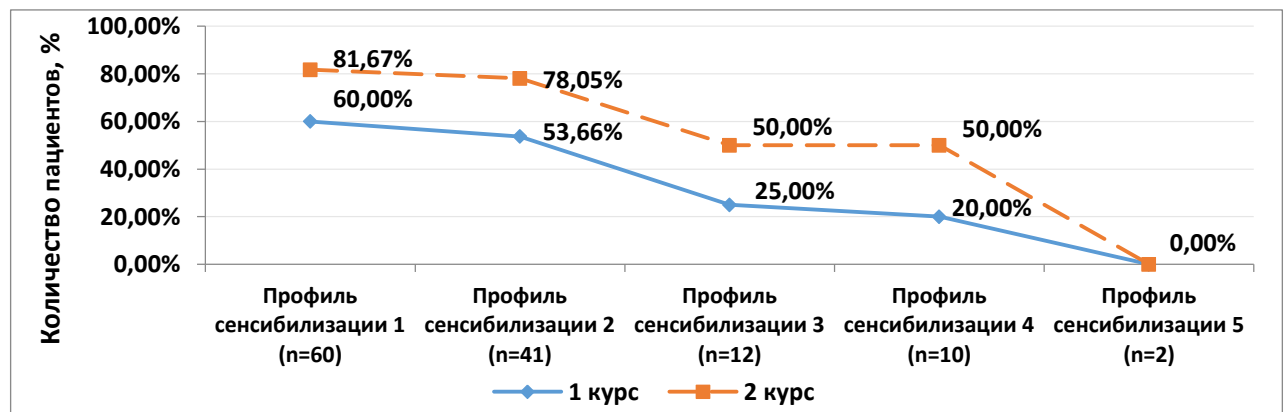
Таким образом, СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы эффективна как в отношении симптомов поллиноза, так и в отношении проявлений перекрестной ПА. Иммунотерапия водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые снижает выраженность клинических проявлений поллиноза, однако обладает низкой эффективностью в отношении симптомов перекрестной ПА.

Дальнейший анализ эффективности СЛИТ выявил зависимость эффекта от профиля сенсibilизации, как в отношении симптомов поллиноза, так и в отношении проявлений перекрестной ПА. Так, наибольшая разница показателя комбинированной

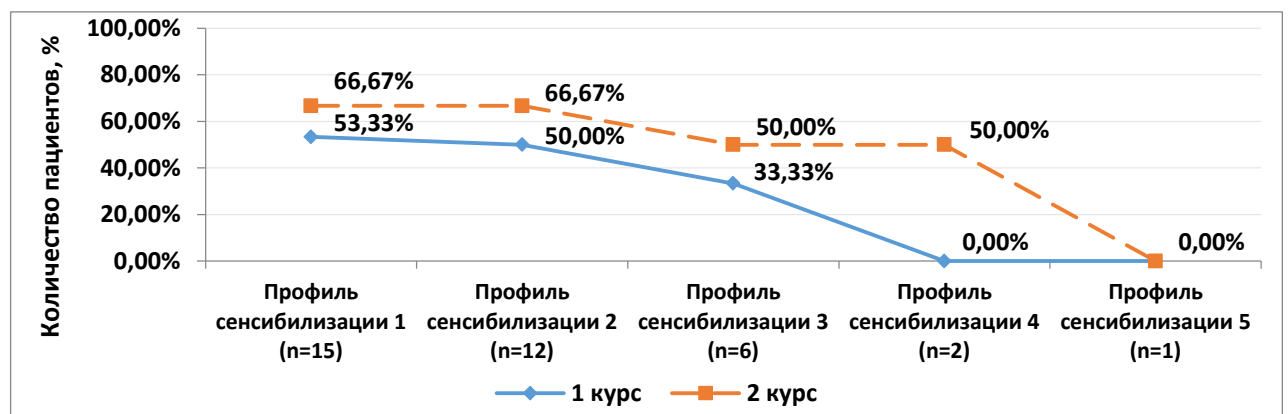


клинико-фармакотерапевтической оценки (CSMS) шкалы EAACI до СЛИТ и по окончании двух курсов терапии в группе 1 и 2 была получена у пациентов с 1 профилем сенсibilизации, имеющих sIgE только к главному аллергокомпоненту пыльцы березы rBet v 1, и составила ((-1,87) и (-1,33) баллов соответственно). С увеличением в профиле sIgE к минорным компонентам березы разница показателя CSMS уменьшалась, составив ((-1,77) и (-1,31) баллов) у пациентов с 2 профилем сенсibilизации; ((-0,82) и (-0,83)) с 3; ((-0,53) и (-0,58)) с 4 профилем сенсibilизации. У детей с 5 профилем сенсibilизации (rBet v1, rBet v2, rBet v4, rBet v6) ни в одной из групп динамики показателя CSMS получено не было - (0,00) баллов.

При оценке эффективности СЛИТ с помощью применения схемы А.Д. Адо у пациентов 1 и 2 групп наибольший процент высокой эффективности (3-4 балла) по окончании двух курсов терапии ((81,67%) и (66,67%) соответственно) также был получен у детей с 1 профилем сенсibilизации (rBet v1), наименьший ((50,00%) и 50,00%) - с профилем сенсibilизации 4 (rBet v1, rBet v2 и rBet v6). У детей с 5 профилем сенсibilизации высокой эффективности отмечено не было (рис. 10,11).



**Рисунок 10. Процент пациентов с высокой эффективностью СЛИТ (3-4 балла по схеме А.Д. Адо) стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов поллиноза в зависимости от профиля сенсibilизации**



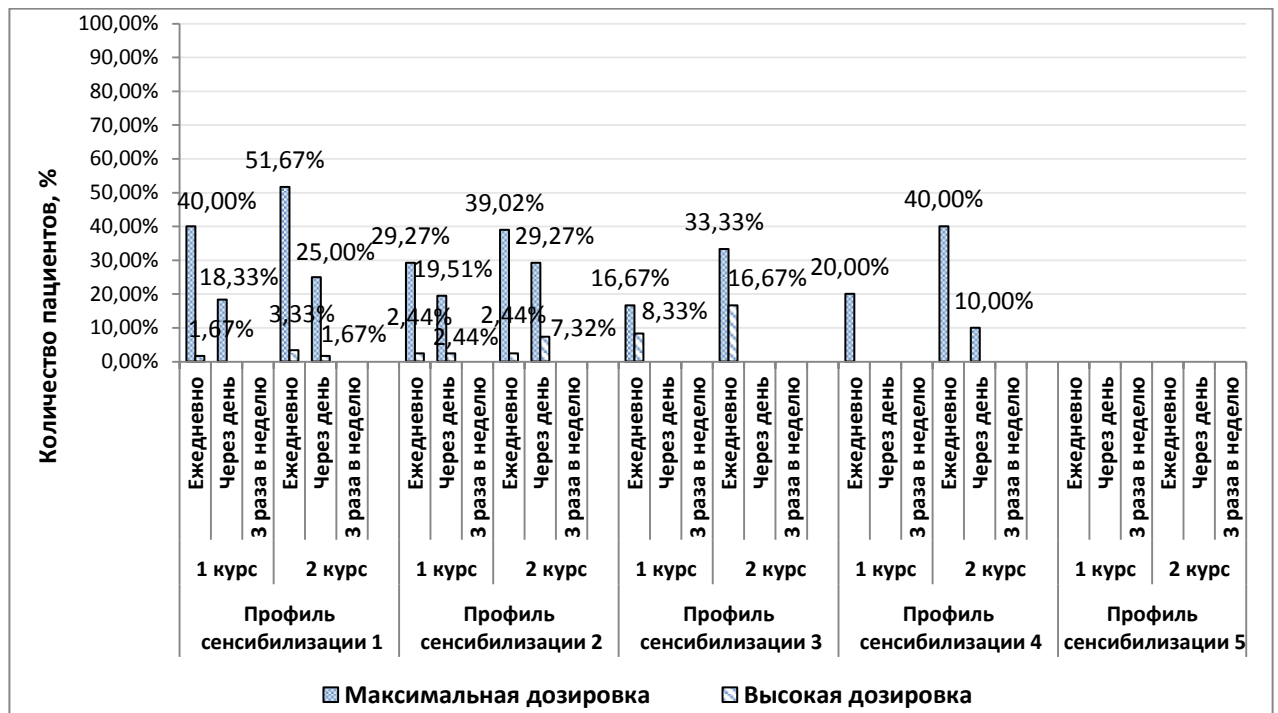
**Рисунок 11. Процент пациентов с высокой эффективностью СЛИТ (3-4 балла по схеме А.Д. Адо) водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении симптомов поллиноза в зависимости от профиля сенсibilизации**

При оценке эффективности двух курсов иммунотерапии в отношении симптомов перекрестной ПА у пациентов группы 1 наибольший процент эффективности (76,66%) также был отмечен у детей с профилем сенсibilизации 1, наименьший (30,00%) с профилем сенсibilизации 4. У детей с профилем сенсibilизации 5, эффекта от иммунотерапии получено не было.

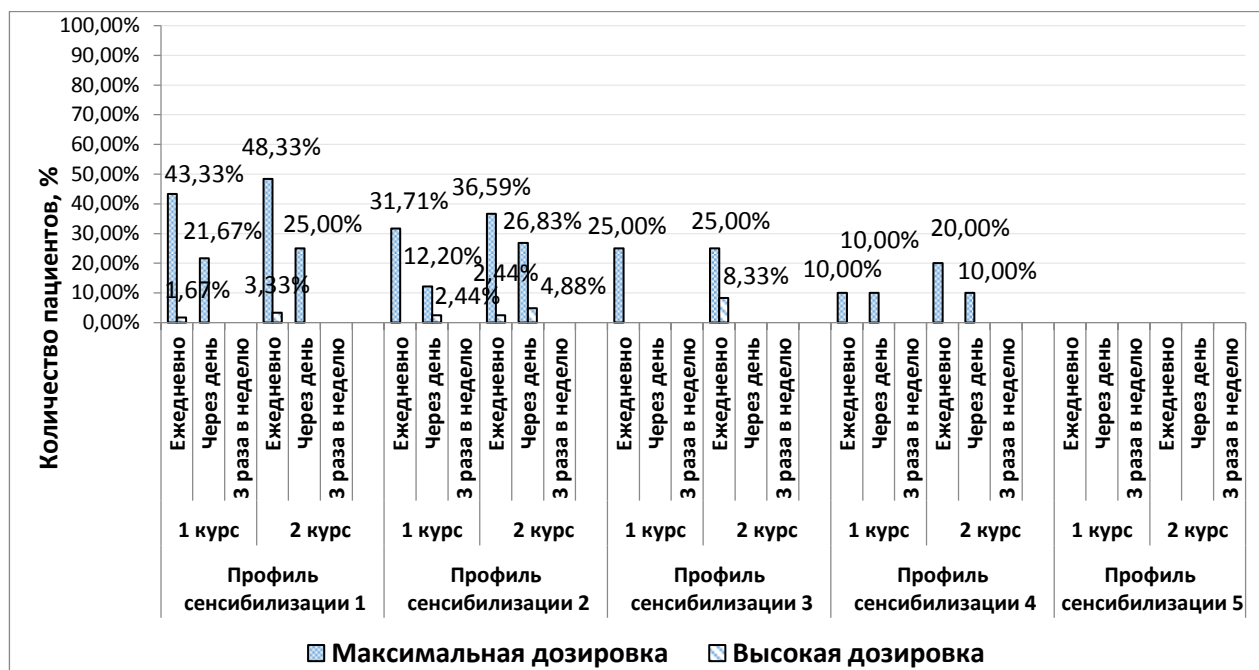
Таким образом, эффективность СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы и водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые в отношении симптомов поллиноза у пациентов с моноенсибилизацией к rBet v1 статистически значимо выше, чем у детей с наличием в профиле sIgE к минорным компонентам пыльцы березы ( $p < 0,05$ ). Сенсибилизация к минорным аллергенам пыльцы березы rBet v2 и rBet v4 ассоциирована с низкой эффективностью СЛИТ экстрактами аллергенов пыльцы деревьев. Наличие в профиле sIgE к rBet v6 статистически значимо не влияет на клиническую эффективность иммунотерапии.

Детальный анализ эффективности СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы выявил зависимость эффекта иммунотерапии от поддерживающей дозировки и кратности приема препарата. Поддерживающая доза препарата с учетом эквивалента условно была разделена на максимальную (4 нажатия новым дозатором, 7-8 нажатий старым), высокую (3 нажатия новым дозатором, 5-6 нажатий старым), среднюю (2 нажатия новым дозатором, 3-4 нажатия старым) и низкую (1 нажатие новым дозатором, 1-2 нажатия старым).

Было выявлено, что все пациенты, показавшие высокую эффективность СЛИТ (3-4 балла по схеме А.Д. Адо) в отношении симптомов поллиноза, а также уменьшение выраженности симптомов ПА или формирование толерантности к ранее непереносимым продуктам после двух курсов иммунотерапии проводили лечение в максимальных (90,00% и 92,68% соответственно) или высоких (8,88% и 7,31%) дозировках, в пределах, рекомендованных в инструкции, с кратностью приема препарата ежедневно (65,93% и 64,63%) или через день (34,06% и 35,36%) (рис. 12,13).



**Рисунок 12. Процент детей с высокой эффективностью СЛИТ (3-4 балла по схеме А.Д. Адо) стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов поллиноза при различных профилях сенсибилизации в зависимости от дозировки и кратности приема препарата**



**Рисунок 13. Процент пациентов с положительным эффектом СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в отношении симптомов перекрестной ПА при различных профилях сенсibilизации в зависимости от дозировки и кратности приема препарата**

Наше исследование не подтвердило опасения относительно повышения частоты побочных реакций при проведении СЛИТ у пациентов, имеющих в профиле sIgE к минорным аллергенам пыльцы березы. Из 125 пациентов группы 1, проводивших лечение стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы у 17 детей (13,60%) было отмечено развитие легких местных реакций в виде зуда подъязычной области (12,80%) и першения в горле (4,00%). У 4 человек (3,20%) - реакции в виде заложенности носа, ринореи, зуда век и покраснения конъюнктивы глаз. В группе пациентов, проводивших СЛИТ водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые развитие легких местных реакций, было отмечено у 8 человек из 36 (22,22%). Наиболее часто отмечали: зуд подъязычной области (16,66%), реже - першение в горле (5,55%). Данные симптомы были купированы назначением антигистаминных препаратов. Системных реакций не отмечалось.

Статистически значимой разницы в частоте развития нежелательных реакций во время проведения СЛИТ у детей с моносенсibilизацией к rBet v1 аллергена пыльцы березы и детей, имеющих в профиле сочетание sIgE к rBet v1 и к одному или более минорным аллергенам не было отмечено в обеих группах.

Таким образом, наличие в профиле сенсibilизации к минорным аллергенам пыльцы березы не ухудшало переносимость иммунотерапии у пациентов обеих групп.

Анализ мониторинга иммунного ответа на проведение СЛИТ выявил разницу уровней блокирующих антител sIgG к rBet v1 у пациентов группы 1 и 2. Количественный уровень антител sIgG к компоненту rBet v1 после двух курсов СЛИТ у пациентов, проводивших иммунотерапию стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы, превышал таковой уровень у детей, получавших терапию водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые. Учитывая, что процент высокой эффективности был статистически значимо выше также у пациентов группы 1 по сравнению с пациентами группы 2 - 72, 80% и 58, 33% соответственно ( $p < 0,05$ ), и у пациентов группы 2 не было получено значимого клинического эффекта СЛИТ в отношении проявлений перекрестной ПА можно

предположить, что концентрация аллергенного белка rBet v1 в водно-солевом экстракте аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые ниже или варьирует, по сравнению с его концентрацией в стандартизированном экстракте аллергена пыльцы березы.

При анализе эффективности СЛИТ в зависимости от исходного уровня общего IgE корреляционной взаимосвязи у детей обеих групп выявлено не было ( $r = -0,02$ ,  $p < 0,05$ ).

Проведенное нами исследование наглядно продемонстрировало значимость применения МА у детей с поллинозом и перекрестной ПА, обусловленными повышенной чувствительностью к пыльце березы. Включение МА в перечень обязательных диагностических услуг пациентов с данной нозологией позволит осуществить дифференцированный подход к назначению данного вида терапии и прогнозировать ее эффективность.

## ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления поллиноза, обусловленного гиперчувствительностью к пыльце деревьев семейства березовые, характеризуются ранним дебютом – в возрасте 3-7 лет у 80,75% пациентов. При этом у 59,63% детей проявления аллергии к продуктам растительного происхождения возникают до 1 года, предшествуя симптомам поллиноза. У 49,69 % пациентов развивается сезонная бронхиальная астма, у 71,25% из них первые проявления возникают на 3-4 году болезни.

2. Перекрестная пищевая аллергия в 52,80% случаев носит сезонный характер и у 78,88% проявляется оральным аллергическим синдромом. У детей младшего школьного возраста наиболее часто встречается перекрестная аллергическая реакция на яблоко (80,56%), у подростков на персик (94,33%).

3. У детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией, обусловленными гиперчувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев семейства березовые, проживающих в средней полосе России, сенсibilизация к главному компоненту пыльцы березы rBet v1 встречается в 100% случаев. Наличие sIgE к минорным аллергенам rBet v6, rBet v2 и rBet v4 - определяется у 42,85%, 21,73% и 1,86% пациентов соответственно. Моносенсibilизация к rBet v1 в обследованной группе детей отмечена у 46,58% пациентов. У 53,4% детей выявлено сочетание sIgE к rBet v1 и к одному (44,09%), двум (7,45%) или трем (1,86%) минорным аллергенам.

4. Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии после двух курсов составила 90,68% в отношении симптомов поллиноза и 54,04% в отношении перекрестной пищевой аллергии. Процент высокой эффективности статистически значимо выше при использовании стандартизированного экстракта аллергена пыльцы березы по сравнению с водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые – 72,80% и 58,33% соответственно ( $p < 0,05$ ), что подтверждается более активной выработкой sIgG к rBet v1 у этих пациентов.

5. Сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы снижает выраженность клинических симптомов как поллиноза, так и перекрестной пищевой аллергии ( $p = 0,0001$ ), в отличие от иммунотерапии водно-солевым раствором экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства березовые, которая эффективна только в отношении симптомов поллиноза ( $p = 0,0002$ ).

6. Наиболее высокая эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии как в отношении симптомов поллиноза, так и перекрестной пищевой аллергии отмечена у детей с моносенсibilизацией к главному аллергену пыльцы березы rBet v1, получавших лечение стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы в максимальных или высоких дозировках, в пределах, рекомендованных в инструкции, с кратностью приема препарата ежедневно или через день ( $p = 0,0001$ ).

7. Сенсibilизация к минорным компонентам пыльцы березы rBet v2 и rBet v4 сопряжена с низким эффектом иммунотерапии экстрактами аллергенов пыльцы деревьев ( $p=0,0002$ ). Сенсibilизация к минорному компоненту rBet v6 статистически значимо не влияет на клиническую эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии. Наличие sIgE к минорным компонентам пыльцы березы rBet v2, rBet v4 и rBet v6 не увеличивает число нежелательных реакций.

8. Включение молекулярной алергодиагностики в план обследования детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией на этапе планирования сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии позволяет осуществлять дифференциальный подход к назначению терапии и прогнозировать ее эффективность.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью установления причинно-значимых аллергенов, подбора аллергенспецифической иммунотерапии и прогноза ее эффективности у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией, обусловленными гиперчувствительностью к пыльце березы в перечень обязательных диагностических услуг рекомендуется включить определение специфических IgE к мажорному (rBet v1) и минорным (rBet v2, rBet v4) компонентам аллергена пыльцы березы.

2. Для достижения максимального терапевтического эффекта, предсезонно-сезонную иммунотерапию пациентам с поллинозом и перекрестными реакциями на продукты растительного происхождения рекомендуется проводить стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы, сублингвальным способом введения, в максимальной дозировке (4 нажатия), при условии ее переносимости, с кратностью приема ежедневно.

3. Применение представленных ниже прогностических таблиц эффективности двух курсов сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы поможет оптимизировать проведение иммунотерапии и повысит качество оказания медицинской помощи детям с весенним поллинозом и перекрестной пищевой аллергией при различных профилях сенсibilизации (таблица 2).

**Таблица 2. Прогноз эффективности 2 курсов СЛИТ стандартизированным экстрактом аллергена пыльцы березы у детей с весенним поллинозом и перекрестной ПА при различных профилях сенсibilизации**

### а) Профиль сенсibilизации 1 (rBet v1)

Доза препарата	Максимальная (4 нажатия)			Высокая (3 нажатия)		
	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю
<b>Высокая эффективность АСИТ в отношении симптомов поллиноза*** (3 - 4 балла по схеме А.Д. Адо)</b>	51,67%	25,00%	0,00%	3,33%	1,67%	0,00%
<b>Эффективность АСИТ в отношении симптомов перекрестной ПА</b>	48,33%	25,00%	0,00%	3,33%	0,00%	0,00%

Таблица 2. (продолжение)

## б) Профиль сенсibilизации 2 (rBet v1 + rBet v6)

Доза препарата	Максимальная (4 нажатия)			Высокая (3 нажатия)		
	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю
Кратность приема						
Высокая эффективность АСИТ в отношении симптомов поллиноза*** (3 - 4 балла по схеме А.Д. Адо)	39,02%	29,27%	0,00%	2,44%	7,32%	0,00%
Эффективность АСИТ в отношении симптомов перекрестной ПА	36,59%	26,83%	0,00%	2,44%	4,88%	0,00%

## в) Профиль сенсibilизации 3 (rBet v1 + rBet v2)

Доза препарата	Максимальная (4 нажатия)			Высокая (3 нажатия)		
	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю
Кратность приема						
Высокая эффективность АСИТ в отношении симптомов поллиноза*** (3 - 4 балла по схеме А.Д. Адо)	33,33%	0,00%	0,00%	16,67%	0,00%	0,00%
Эффективность АСИТ в отношении симптомов перекрестной ПА	25,00%	0,00%	0,00%	8,33%	0,00%	0,00%

## г) Профиль сенсibilизации 4 (rBet v1 + rBet v2+ rBet v6)

Доза препарата	Максимальная (4 нажатия)			Высокая (3 нажатия)		
	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю	Ежедневно	Через день	3 и менее раз в неделю
Кратность приема						
Высокая эффективность АСИТ в отношении симптомов поллиноза*** (3 - 4 балла по схеме А.Д. Адо)	40,00%	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Эффективность АСИТ в отношении симптомов перекрестной ПА	20,00%	10,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

## д) Профиль сенсibilизации 5 (rBet v1 + rBet v2+ rBet v4+ rBet v6) - отсутствие эффективности.

\*\* Доза препарата Сталораль «Аллерген пыльцы березы»:

максимальная (4 нажатия)

высокая (3 нажатия)

\*\*\* Схема А.Д. Адо для оценки клинической эффективности АСИТ при поллинозе:

3 балла - легкие проявления, купирующиеся назначением симптоматической терапии

4 балла - отсутствие симптомов и потребности в медикаментозной терапии

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ерешко О.А., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Сновская М.А., Петровская М.И., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Митюшин И.Л. Лабораторные предикторы эффективности аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией. Педиатрия. 2017; 96(2): 41-46.**
2. Ерешко О.А., Макарова С.Г. Влияние профилей сенсибилизации у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией на эффективность АСИТ аллергенами пыльцы (первые результаты). Сборник тезисов XVIII съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 2017, с. 106.
3. Ereshko O.A., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G., Snovskaya M.A., Alekseeva A.A. Efficacy of allergen specific immunotherapy in children with pollen-food allergy syndrome and different IgE profiles to recombinant component-resolved allergens (preliminary results). *Allergy*. 2017; 72 (103): 507-508.
4. Ereshko O., Namazova-Baranova L., Vishneva E., Makarova S., Snovskaya M. , Levina J., Efendieva K, Alekseeva A. Allergen specific immunotherapy efficacy in children with pollen-food allergy syndrome and different IgE profiles to recombinant component-resolved allergens. *European Respiratory Journal*. 2017; 50: PA4036.
5. Ерешко О.А., Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А., Кожевникова О. В., Сновская М. А., Алексеева А.А. Прогнозирование эффективности аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией. Сборник тезисов XX конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 2018, с. 101.
6. Ereshko O.A., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G., Vishneva E.A., Snovskaya M., Levina Ju., Efendieva K., Alekseeva A. Sensitization profiles and efficacy of sublingual immunotherapy in children with pollen-food allergy syndrome associated with birch pollen allergy in The Russian Federation (preliminary results). *Clinical and Translational Allergy*. 2018; 8(1): 26.
7. **Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О.А., Вишнева Е.А., Кожевникова О.В., Сновская М.А., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г. Предикторы эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у детей с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией. Российский Аллергологический Журнал. 2018; 15(3): 43-52.**
8. Ereshko Oa., Makarova Sg., Namazova-Baranova Ls., Vishneva Ea., Kogevnikova Ov., Snovskaya Ma., Alekseeva Aa. Prediction of efficacy of sublingual immunotherapy in children with pollen-food allergy syndrome associated with birch pollen allergy. *Allergy*. 2018; 73(105): 620.
9. Ereshko O., Makarova S., Namazova-Baranova L., Vishneva E., Kogevnikova O., Snovskaya M., Alekseeva A. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with birch pollen allergy and different sensitization profiles. First Moscow molecular allergology meeting (ММММ 2018). Abstracts.
10. **Ерешко О.А., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия пыльцевыми аллергенами при перекрестной пищевой аллергии: что нам известно? Российский Аллергологический Журнал. 2018; 15(6): 45-49.**
11. Ereshko O., Makarova S., Namazova-Baranova L., Vishneva E., Snovskaya M., Alekseeva A. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with birch pollen allergy and different IgE profiles to recombinant component-resolved allergens. *Allergy*. 2019; 74 (106): PD0386.
12. Ereshko O.A., Snovskaya M.A., Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S. Predicting factors of sublingual immunotherapy efficacy in children with pollen-food allergy syndrome. Second Moscow molecular allergology meeting (ММММ 2019). Abstracts.

13. Ereshko O., Makarova S., Namazova-Baranova L., Snovskaya M. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and pollen-food allergy syndrome. Гармонизация подходов к фармацевтической разработке. Сборник тезисов II Международной научно-практической конференции. изд. М.: Российский университет дружбы народов (РУДН); 2019: 19-21.

#### **Список условных обозначений**

АК	аллергический конъюнктивит
АР	аллергический ринит
АРК	аллергический риноконъюнктивит
АСИТ	аллергенспецифическая иммунотерапия
АтД	атопический дерматит
БА	бронхиальная астма
МА	молекулярная алергодиагностика
ОАС	оральный аллергический синдром
ПА	пищевая аллергия
СЛИТ	сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия
ЕААСІ	Европейская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов