

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ

О.М. Курбачева¹, К.С. Павлова¹, Е.А. Мельникова²

¹ ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва

² МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва

Ключевые слова: клещи домашней пыли, бытовая сенсibilизация, аллергический ринит, бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), долгосрочный эффект АСИТ

Dermatophagoides pteronissinus и *Dermatophagoides farina* и продукты их жизнедеятельности являются основными аллергенными компонентами домашней пыли. На сегодняшний день единственным патогенетически значимым и эффективным методом терапии больных аллергическим ринитом и атопической бронхиальной астмой с бытовой сенсibilизацией с позиций доказательной медицины является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) аллергенами клещей домашней пыли (*Der p 1*, *Der p 2*, *Der f 1*, *Der f 2*).

Значение аллергенов клещей домашней пыли в формировании сенсibilизации и нарушении эпителиального барьера. Бытовая сенсibilизация играет основополагающую роль в патогенезе таких аллергических заболеваний, как атопическая бронхиальная астма (БА), круглогодичный аллергический ринит (АР) и конъюнктивит. Главную роль среди бытовых аллергенов играет домашняя пыль, основным аллергенным компонентом которой являются клещи и продукты их жизнедеятельности [1]. Аллерген домашней пыли представляет собой многокомпонентную смесь. В нее входят волокна разных тканей, плесени, грибы, бактерии, эпидермис человека, эпителий животных, частицы тел и личинок домашних насекомых, пыльца растений, химические вещества, неидентифицированные органические элементы и т. д.

В России аллергия к бытовым аллергенам выявляется у 15–45% больных, страдающих аллергическими заболеваниями. В многочисленных работах зарубежных и отечественных исследователей доказано, что основным источником антигенного материала домашней пыли являются клещи семейства *Pyroglyphidae*, подкласса *Acari*, класса *Arachnid*, рода *Arthropods* [1]. Наиболее важное значение имеют *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der p*), *Dermatophagoides farinae* (*Der f*), *Euroglyphus maynei* (*Eur m*), *Lepidoglyphus destructor* (*Lep d*) и *Bloma tropicalis* (*Blo t*) (последние преимущественно характерны для тропических и субтропических регионов).

Большинство клещевых аллергенов обладают ферментативной активностью, оказывают прямое неспецифическое действие на эпителий дыхательных путей, а некоторые могут усиливать Th2-клеточный ответ [1].

Dermatophagoides и *Euroglyphus* питаются перхотью человеческой кожи, которая скапливается в матрасах, постельных принадлежностях, подушках, коврах, мягкой мебели и мягких игрушках. Максимальный рост клещей отмечается в условиях высокой температуры (более 20 °С) и влажности (80% относительной влажности). При влажности менее 50% клещи высыхают и погибают. В связи с этим они практически не обнаруживаются в горах Европы (выше 1800 м), где воздух сухой, но широко распространены в горных районах тропиков [1]. Хотя клещи находятся в домашней пыли на протяжении всего года, их число обычно достигает пика в определенные сезоны. У многих пациентов симптомы сохраняются круглогодично, усиливаются во влажное время года. У некоторых пациентов сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли может сочетаться с сенсibilизацией к пылевым аллергенам, что обуславливает сезонное ухудшение относительно круглогодичного течения АР и/или БА.

Аллергены клещей домашней пыли обнаруживаются в их фекальных шариках (10–20 мкм). При встряхивании загрязненных тканей аллергены попадают в воздух, а затем пыль быстро оседает.

Количество клещевых аллергенов в пыли ассоциируется с распространенностью сенсibilизации и контролем болезни [2]. Наличие 100 клещей в 1 г домашней пыли (или 2 мкг *Der p 1* на 1 г пыли)

Адрес для корреспонденции

О.М. Курбачева

E-mail: Kurbacheva@gmail.com

достаточно для сенсibilизации новорожденного. Если число клещей составляет около 500 или 10 мкг *Der p 1* на 1 г домашней пыли, то у сенсibilизированного пациента наблюдается в последующем более высокий риск астмы [3–5]. Чем выше число клещей в пыли, тем раньше развивается первый эпизод свистящего дыхания [4]. Распространенность сенсibilизации к клещам в общей популяции выше в регионах с влажным, а не сухим климатом.

Аллергены клещей домашней пыли принадлежат к семейству белков с различными биологическими функциями, которые сами могут способствовать аллергенности, о чем свидетельствует протеазная активность 1-й группы клещевых аллергенов *Der p 1* и *Derf 1* и способность к взаимодействию с иммунной системой высокоаллергенных клещевых аллергенов 2-й группы *Der p 2* и *Derf 2* [6]. В дополнение к собственным аллергенам клещей (*Der p*), биологические функции которых суммированы в табл. 1, клещевые экстракты могут включать лиганды к паттерн-распознающим рецепторам из микробных соединений, включая липополисахариды (ЛПС) и β -глюкан [7]. Кроме того, хитин (полимер на основе глюкозамина), который формирует экзоскелет клеща, а также части клеточной стенки плесневых грибов, которые являются частью микробиоты кишечника клеща и могут находиться на его экзоскелете, также стимулируют иммунную систему [8].

Среди аллергенов *Dermatophagoides spp.* группы 1 и 2 наиболее важными являются так называемые

мажорные аллергены. *Der p 1* и соответствующий ему у *D. farinae* (*Derf 1*) с молекулярной массой ~25 кДа являются гликопротеинами с цистеинпротеазной активностью и способны разрушать межклеточные плотные соединения (tight junctions – TJs) эпителия дыхательных путей (рис. 1) [9]. В норме межклеточные каналы эпителия дыхательных путей герметизированы макромолекулярными белковыми образованиями в виде сопредельных колец в области апикальных участков эпителиальных клеток (TJs). К этим белкам относится группа белков: ZO-1, ZO-2, ZO-3, AF-7, 7H6, симплинин и цингулин). Другие белки (окклюдин и клаудины) являются трансмембранными белками, вовлекаемыми в адгезию TJs и в их уплотнение. *Der p 1* активирует внутриклеточный протеолиз ZO-1 и окклюдина [10], что разрушает TJs, позволяя *Der p 1* проникать через эпителиальный барьер к антиген-представляющим клеткам (АПК). Помимо прямого воздействия на соединительные белки экзогенные протеазы *Der p* могут вступать в реакцию с активируемыми протеазами рецепторами (PARs) на поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей, способствуя лейкоцитарной инфильтрации и усилению ответа на аллергены [11]. Стимуляция PARs косвенно открывает TJs и приводит к повышению продукции цитокинов, хемокинов и факторов роста. Активация PARs приводит к дегрануляции эозинофилов и тучных клеток, пролиферации фибробластов и повышению производства коллагена [12]. Протеазы могут

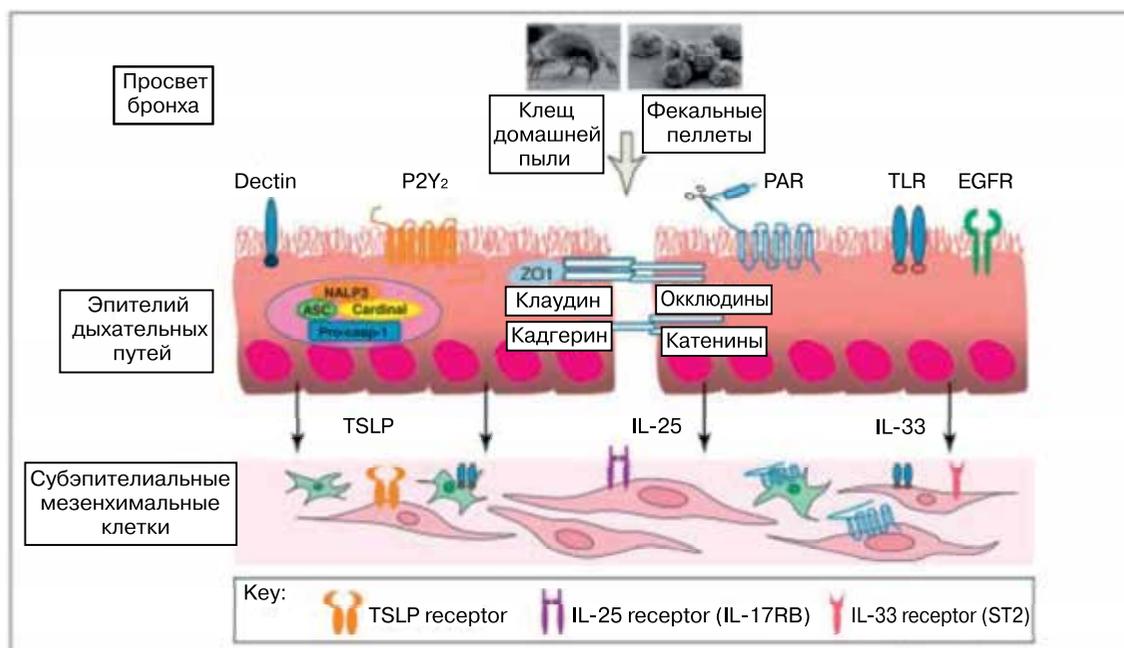


Рис. 1. Активация эпителиальных клеток дыхательных путей. На рисунке показаны различные паттерн-распознающие рецепторы (ПРР), которые экспрессируются на эпителиальных клетках и могут связывать клещ-индуцированные или клещ-опосредованные лиганды, в том числе β -глюкан, АТФ, протеазы (*Der p 1*, 3, 6, 9) и эндотоксины. Показана экспрессия этих рецепторов на субэпителиальных фибробластах и волокнах гладкой мускулатуры, а также рецепторов для эпителий-опосредованных цитокинов TSLP, IL-25 и IL-33 [Адаптировано по 9]

Таблица 1. Биологические функции аллергенов *D. pteronyssinus* и *D. farinae*

Группа аллергена	Биологическая функция	Молекулярная масса, кДа	Гомология последовательностей между двумя видами <i>D. pter</i> и <i>D. far</i>	Распространенность специфического IgE распознавания	Функциональная значимость
<i>Der p 1</i>	Цистеиновая протеаза (папаино-подобная)	24	81%	70–100%	Разрушение межклеточных плотных соединений (tight junctions – TJs). Продукция цитокинов, хемокинов и факторов роста. Дегрануляция эозинофилов и тучных клеток. Созревание фибробластов, продукция коллагена; пролиферация гладкомышечных волокон
<i>Der p 2</i>	Домен, распознающий MD-2 высвобождающий липид	15	88%	≥70%	Молекулярная мимикрия эффектов MD-2. Образует мультимолекулярный комплекс липополисахаридного рецептора, в который также входят по крайней мере CD14 и TLR4. Связывание лиганда с MD-2 вызывает его последующее связывание с TLR4 и олигомеризацию комплекса, что приводит к активации провоспалительных генов
<i>Der p 3</i>	Трипсин (сериновая протеаза)	31	81%	97%	Разрушение межклеточных плотных соединений (TJs). Продукция цитокинов, хемокинов и факторов роста. Дегрануляция эозинофилов и тучных клеток. Созревание фибробластов, продукция коллагена; пролиферация гладкомышечных волокон
<i>Der p 4</i>	α-амилаза	60	не определена	25–46%	
<i>Der p 5</i>	α-спиральный белок с неизвестной функцией, обнаруженный исключительно у мышей с умеренной перекрестной реактивностью к <i>Der p 21</i>	14	не определена	40–60%	Стимуляция врожденного иммунитета через связывание гидрофобных лигандов
<i>Der p 6</i>	Химотрипсин (сериновая протеаза)	25	75%	41–65%	Разрушение межклеточных плотных соединений (TJs). Продукция цитокинов, хемокинов и факторов роста. Дегрануляция эозинофилов и тучных клеток. Созревание фибробластов, продукция коллагена; пролиферация гладкомышечных волокон
<i>Der p 7</i>	Связывает липепептид полимиксин В, структурно гомологичен липид-связывающему протеину	22–31	86%	46–52%	Неспецифически связывает липополисахарид (ЛПС), также может быть лигандом для других бактериальных липидов. Структурно схож с ЛПС-связывающим протеином. Взаимодействие с врожденным иммунитетом
<i>Der p 8</i>	Плутатион-S-трансфераза	27	не определена	40%	
<i>Der p 9</i>	Коллагенолитическая сериновая протеаза	29	не определена	92%	Разрушение межклеточных плотных соединений (TJs). Продукция цитокинов, хемокинов и факторов роста. Дегрануляция эозинофилов и тучных клеток. Созревание фибробластов, продукция коллагена; пролиферация гладкомышечных волокон
<i>Der p 10</i>	Тропомиозин	36	98,5%	5,6%	
<i>Der p 11</i>	Прамиозин	103	97%	65–80%	
<i>Der p 12</i>	Хитиназа (подобен каталитическому домену)		не определена	не определена	
<i>Der p 13</i>	Липохолин		не определена	<25%	
<i>Der p 14</i>	Аполипофорин	177	>80%	66–84%	Высвобождение IL-4 и IL-13 из мононуклеаров периферической крови пациентов, страдающих аллергией

Таблица 1. Окончание

Группа аллергена	Биологическая функция	Молекулярная масса, кДа	Гомология последовательностей между двумя видами <i>D. pter</i> и <i>D. far</i>	Распространенность специфического IgE распознавания	Функциональная значимость
<i>Der p 15</i>	Хитиназа	59–61 и 98–105	90%	70%	
<i>Der p 18</i>	Хитиназа	49–60	88%	54–36%	
<i>Der p 20</i>	Аргининкиназа	40	не определена	не определена	
<i>Der p 21</i>	α -спиральный белок с неизвестной функцией, обнаруженный исключительно у мышей с умеренной перекрестной реактивностью к <i>Der p 5</i>	14	не определена	не определена	
<i>Der p 23</i>	Неизвестная функция, гомологичен перитрофин-А домену (PF01607)	14	не определена	не определена	

вызывать спазм гладкой мускулатуры бронхов, а также ее пролиферацию [13, 14], и способны активировать базофилы в отсутствие антиген-специфических IgE [15].

Der p 2, подобно белку MD-2 (фактору миелоидной дифференцировки, известному также как лимфоцитарный антиген LY-96), образует мультимолекулярный комплекс липополисахаридного рецептора, в который также входят CD14 и TLR4 (toll-like receptor). Связывание лиганда с MD-2 вызывает его последующее связывание с TLR4 и олигомеризацию комплекса, что приводит к активации фактора транскрипции NF- κ B [16]. В конечном итоге экспозиция аллергенов *Der spp.* приводит к активации врожденного и адаптивного иммунного ответа по типу Th2, аллергическому воспалению и гиперреактивности дыхательных путей [6].

Частота специфического IgE-распознавания *Der p 1* у пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли в Европе и России составляет от 70 до 100% , что подтверждает принадлежность *Der p 1* и *Der f 1* к мажорным аллергенам [17–20]. Частота специфического IgE-распознавания *Der p 2* у пациентов с сенсibilизацией к клещам домашней пыли и в Европе и России также составляет от 70 до 100% [17–20]. Частота специфического IgE-распознавания к другим группам аллергенов у лиц, сенсibilизированных к клещам домашней пыли, представлена на рис. 2.

Таким образом, эпидемиологические данные показали, что для проведения АСИТ наиболее целесообразно включение основных (мажорных) ал-

лергенов 1- и 2-й групп обоих видов клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*.

При проведении в ФГБУ «ГНЦ Институте иммунологии» ФМБА России диагностики методом постановки кожных prick-тестов с использованием водно-солевых экстрактов различных бытовых аллергенов отечественного производства и лабораторной диагностики с основными белками клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* были получены результаты, свидетельствующие о часто регистрируемой высокой степени сенсibilизации к *Der p 1*, *Der p 2*, *Der f 1* и *Der f 2* у обследованных лиц, имеющих повышенную сенсibilизацию к бытовым аллергенам (табл. 2).

Целесообразность проведения элиминационных мероприятий у больных с сенсibilизацией к клещам домашней пыли. Хотя существует общее мнение, что устранение контакта с аллергенами должно привести к улучшению симптомов, эта точка зрения не была доказана при изучении эффективности отдельных физических или химических методов (табл. 3) [1]. Рекомендации по их применению расходятся с имеющимися доказательствами [21, 22].

Систематический обзор исследований показал, что отдельные меры, направленные на уменьшение контакта с клещами домашней пыли, неэффективны в уменьшении симптомов АР [23]. Подобный обзор опубликован для БА [24]. Только 7 исследований у больных ринитом отвечали критериям включения в мета-анализ, причем 5 из них были небольшими и имели низкое качество с методологической точки зрения. Физические и химические вмешательства не давали какого-либо благоприят-

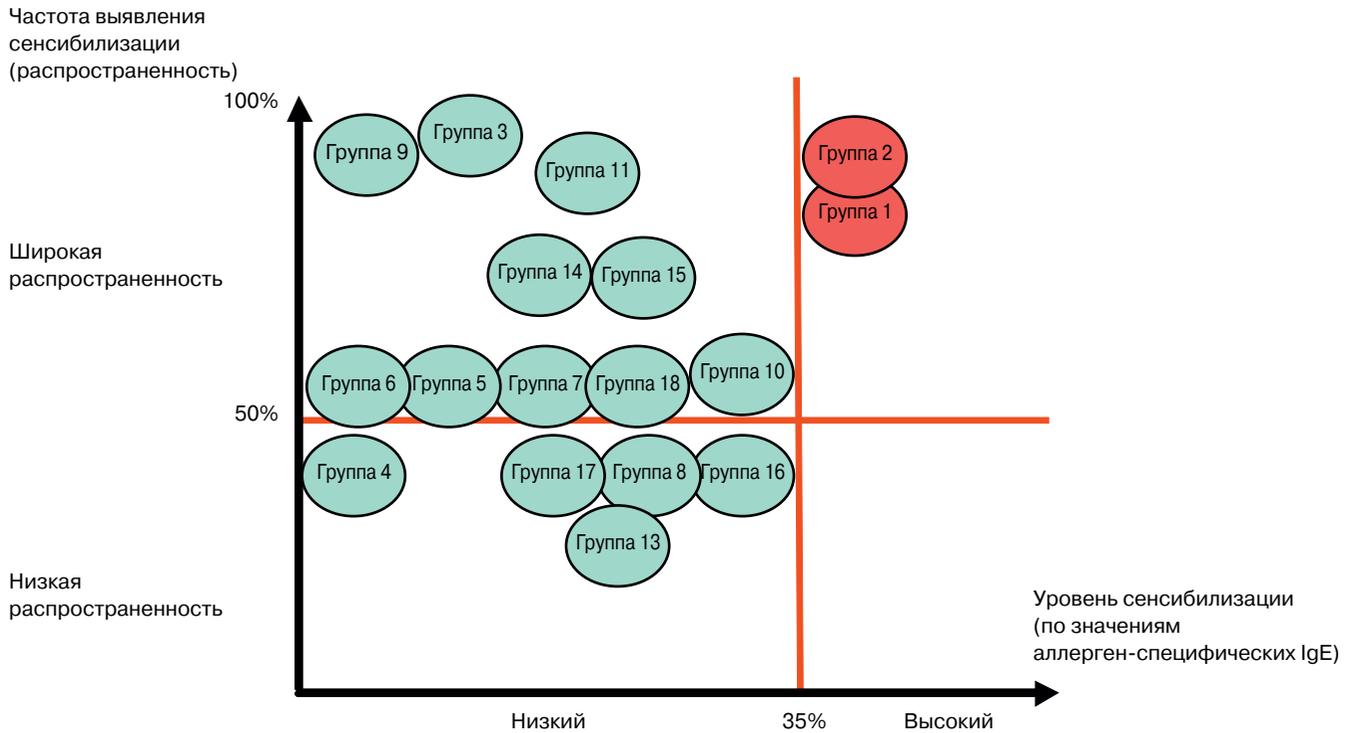


Рис. 2. Сенсибилизация к аллергенам *Dermatophagoides* у пациентов в Европе

Таблица 2. Частота выявления положительных реакций в диагностических тестах с бытовыми аллергенами у лиц, проживающих на территории России

Группа	Пациенты с повышенной чувствительностью к бытовым аллергенам (n=50)	Здоровые добровольцы (n=15)
Тест-контроль	0 чел. (0%)	0 чел. (0%)
Гистамин 10^{-3}	50 чел. (100%)	15 чел. (100%)
Положительный результат в prick-тесте с ВСЭ аллергена домашней пыли серии № 283 отечественного производства	50 чел. (100%)	0 чел. (0%)
Положительный результат в prick-тесте с ВСЭ аллергена домашней пыли серии № 291 отечественного производства	49 чел. (98%)	0 чел. (0%)
Положительный результат в prick-тесте с ВСЭ аллергена клеща домашней пыли <i>D. pteronyssinus</i> серии № 44 отечественного производства	45 чел. (90%)	0 чел. (0%)
Положительный результат в prick-тесте с ВСЭ аллергена клеща домашней пыли <i>D. farinae</i> серии № 252 отечественного производства	43 чел. (86%)	0 чел. (0%)
Наличие аллерген-специфических IgE хотя бы к одному из основных белков клещей <i>D. pteronyssinus</i> и <i>D. farinae</i> (<i>Der p 1</i> , <i>Der f 1</i> , <i>Der p 2</i> , <i>Der f 2</i>)	47 чел. (94%)	0 чел. (0%)

Примечание: ВСЭ – водно-солевой экстракт.

ного эффекта. В крупном исследовании изучалась эффективность чехлов, непроницаемых для клещей, у сенсибилизированных к ним пациентов с круглогодичным ринитом и положительной назальной провокационной пробой на экстракт клещей [25, 26]. Применение чехлов снижало уровень *Der p 1* в матрасах примерно до 30% от исходного значения, в то время как в контрольной группе эффект отсутствовал. Однако клинические исходы не отличались между группами.

В двух небольших исследованиях изучалась эффективность мер по контролю аллергенов домашних животных у больных ринитом. В рандомизированном контролируемом исследовании применение НЕРА-фильтров не привело к уменьшению симптомов со стороны носа [27]. В другом исследовании набор различных мер (мытьё всех стен и потолков, удаление ковров из спальных помещений, обработка таниновой кислотой, замена одеял и подушек, использование непроницаемого постельного белья,

Таблица 3. Эффективность мер, направленных на устранение контакта с определенными аллергенами помещений, у пациентов с ринитом и астмой [1]

Меры	Доказательства влияния на уровне аллергенов	Доказательства клинической эффективности
Клещи домашней пыли		
Непроницаемые наматрасники	Некоторые	Нет (взрослые): доказательства А Некоторые (дети): доказательства В
Стирка постельного белья в горячей воде (55–60 °С)	Некоторые	Нет: доказательства А
Удаление ковров	Некоторые	Нет: доказательства А
Обработка акарицидными средствами или таниновой кислотой	Слабые	Нет: доказательства А
Максимальное устранение предметов, накапливающих пыль	Нет	Нет: доказательства В
Применение пылесосов с HEPA фильтрами и пылесборниками из дублированного материала	Слабые	Нет: доказательства В
Устранение контакта с мягкими игрушками, их стирка в горячей воде или замораживание	Нет	Нет: доказательства В
Домашние животные		
Удаление кошки или собаки из дома	Слабые	Нет: доказательства В
Удаление кошки или собаки из жилых и спальных помещений	Слабые	Нет: доказательства В
Применение HEPA-фильтров для чистки воздуха	Некоторые	Нет: доказательства В
Мытье домашних животных	Слабые	Нет: доказательства В
Удаление ковров	Нет	Нет: доказательства В
Использование пылесосов с вакуумной чисткой и HEPA фильтрами и пылесборниками из дублированного материала	Нет	Нет: доказательства В
Набор мер по контролю аллергенов	Некоторые	Некоторое: доказательства В

мытью кошки каждые 2 нед и т. д.) привел к уменьшению концентрации *Fel d 1* на 6,8% по сравнению с исходным уровнем и значительному улучшению симптомов со стороны носа и максимальной скорости потока воздуха через нос [28]. В большинстве исследований, в которых изучали эффективность устранения контакта с аллергенами, принимали участие больные астмой и лишь в немногих – пациенты с ринитом. К сожалению, большинство изученных вмешательств не привело к существенному уменьшению концентраций аллергенов, которое было бы достаточным для улучшения клинического состояния пациентов [29].

Применение непроницаемых наматрасников и HEPA-фильтров в качестве самостоятельных методов борьбы с аллергией на клещи домашней пыли и домашних животных у взрослых больных БА или АР не может быть поддержано. С позиций воздействия на аллергию, имеющиеся в настоящее время доказательные исследования позволяют предполагать, что у детей отдельно взятые или сочетанные вмешательства могут ассоциироваться с некоторым улучшением контроля астмы. Однако их польза при рините или экземе не доказана. Необходимо адекватно спланированное исследование для изучения эффектов различных мер в этой возрастной группе [30]. В то же время не столько отдельные мероприятия, сколько многоаспектный комплексный подход

к устранению аллергенов может оказаться полезным для отдельных высокочувствительных пациентов.

При наличии аллергии на шерсть животных может оказаться эффективным устранение контакта с аллергеном в домашних помещениях, однако пациенты могут столкнуться с ними в общественном транспорте, школах и публичных местах. Реальная польза подобных мер нуждается в дополнительном изучении [1].

АСИТ аллергенами клещей домашней пыли. Единственным методом лечения аллергических заболеваний, влияющим на все патогенетические звенья аллергического процесса, является АСИТ. Проведение АСИТ позволяет уменьшить потребность пациента в противоаллергических препаратах; предупредить трансформацию аллергического ринита в бронхиальную астму; предупредить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента [32].

Исследования, проведенные в последние годы по изучению механизмов действия АСИТ, показали, что после ее проведения происходит реконструкция иммунного ответа на аллерген, обусловленная восстановлением активности Treg, секретирующих IL-10 и TGFβ, что ведет к ограничению продукции аллерген-специфического IgE, увеличению синтеза IgG4 и IgA, перестройке представительства Т-лимфоцитов в зоне аллергической реакции и индукции

Т-клеточной толерантности [32–37]. Баланс IgA, IgE и IgG является решающим для эффективности АСИТ. Увеличение продукции IgG4 после проведения АСИТ не только подавляет аллерген-индуцированное IgE-опосредованное высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток, но также влияет на аллерген-специфический Т-клеточный ответ *in vitro*, подавляя связывание аллерген-IgE комплексов с АПК [36].

В России для проведения АСИТ используют водно-солевые экстракты (ВСЭ) аллергенов домашней пыли и клещей домашней пыли. Всемирная организация здравоохранения в своем руководстве по проведению АСИТ (последняя версия – 2004 г.) не рекомендует проводить АСИТ ВСЭ аллергенов домашней пыли, так как они являются многокомпонентными препаратами, имеющими различный состав в зависимости от серии и флакона, а следовательно, и различную аллергенную активность, что не может не влиять на качество препарата [31]. С одной стороны, это может приводить к развитию тяжелых системных побочных реакций во время проведения АСИТ, а с другой – к формированию сенсибилизации к другим компонентам, неизбежно входящим в состав цельных аллергенов. Как было показано в эпидемиологических исследованиях, для проведения АСИТ наиболее целесообразно включение основных (мажорных) аллергенов 1- и 2-й групп обоих видов клещей *D. pteronyssinus* и *farinaes* (*Der p 1*, *Der p 2*, *Der f 1*, *Der f 2*).

Для проведения Кохрейновского мета-анализа эффективности АСИТ аллергенами клещей домашней пыли было отобрано 7 исследований подкожной АСИТ (пкАСИТ) [38] и 8 исследований сублингвальной АСИТ (слАСИТ) [39]. Все отобранные публикации соответствовали требованиям, предъявляемым к исследованиям, предназначенным для мета-анализа: проспективные двойные слепые плацебо-контролируемые. Как для пакАСИТ, так и для слАСИТ была продемонстрирована высокая эффективность, которая выражалась в снижении индекса симптомов болезни, снижении потребности в медикаментах симптоматической и базисной терапии и улучшении качества жизни пациентов (табл. 4).

Данные последних рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых (ДСПК) исследований подтвердили не только терапевтическую эффективность пакАСИТ, но также превентивно-стратегическую роль в предупреждении трансформации АР в БА [40].

В нескольких публикациях представлены результаты изучения воздействия слАСИТ на снижение неспецифической гиперреактивности бронхов у больных атопической БА с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли [41, 42]. В ДСПК исследовании приняли участие 30 взрослых пациентов (в возрасте 20–46 лет) с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, 18 из которых имели клинические проявления БА. В течение 1 года 16 пациентов получали активное лечение пакАСИТ аллергенами клещей домашней пыли, 14 пациентов получали плацебо. В группе активного лечения отмечено статистически достоверное снижение бронхиальной гиперреактивности через 6 мес от начала лечения как относительно данных перед началом лечения, так и относительно группы сравнения [41]. В другом исследовании приняли участие 65 детей с персистирующей БА легкой и средней степени тяжести (II и III ступени по классификации GINA 2011) с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли в возрасте от 6 до 17 лет [42]. В течение 5 мес после скрининга пациенты получали базисную терапию флутиказоном пропионатом (ФП) ингаляционно, далее они были рандомизированы в две группы: в первой пациентам в течение 2 лет проводилась пакАСИТ аллергенами клещей домашней пыли (КДП) на фоне базисной терапии ФП ингаляционно, во второй группе АСИТ не проводилась (пациенты получали только ФП). Каждые 3 мес оценивали контроль БА и при возможности снижали объем базисной терапии. В группе получавших АСИТ исходная суточная потребность в ФП в среднем составила 330,3 мкг, а через 2 года терапии (АСИТ+ФП) – 151,5 мкг. В контрольной группе исходная суточная потребность в ФП в среднем составила 290,6 мкг, а через 2 года терапии (только ФП) – 206,3 мкг. Снижение потребности в ингаляционных стероидах было статистически

Таблица 4. Мета-анализ АСИТ аллергенами клещей домашней пыли [Calderon M. et al. Cochrane Database Syst. Rev. 2013, Radulovic S. et.al. Cochrane Database Syst. Rev. 2010]

	Подкожная АСИТ	Сублингвальная АСИТ
Количество отобранных исследований	7	9
Количество пациентов, получавших активное лечение	173	232
Количество пациентов, получавших плацебо	175	232
Среднее стандартное отклонение между группами активного лечения и плацебо (95% CI)	-1,07 (-1,67; -0,48)	-0,97 (-1,8; -0,13)
p	0,0004	0,02
I ²	83%	93%

значимым в обеих группах относительно исходного уровня. Снижение объема базисной терапии (ФП) в группе пациентов, получавших АСИТ, было более выраженным в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) [42].

В 10-летнем проспективном исследовании [43] продемонстрирован долгосрочный эффект слАСИТ клещами домашней пыли. В исследование были включены 60 детей (средний возраст пациентов составил 8,5 года), страдающих атопической БА с АР с сенсibilизацией к аллергенам КДП. В группе активного лечения (35 человек) пациенты получали слАСИТ аллергенами КДП в течение 4–5 лет. В контрольной группе (25 человек) были пациенты с БА и АР, родители которых в силу различных обстоятельств отказались от проведения АСИТ. Эти пациенты получали стандартную терапию. Через 5 и 10 лет после начала исследования все пациенты были обследованы и проанкетированы на предмет наличия БА, выраженности симптомов БА и АР, необходимости использования противоастматических препаратов и показателей функции внешнего дыхания. В результате исследований показано, что через 4–5 лет после слАСИТ у чувствительных пациентов отмечено не только уменьшение выраженности и частоты обострений БА ($p \leq 0,001$), снижение потребности в противоастматических препаратах на 50% и более ($p \leq 0,01$), но и повышение ОФВ₁ и дневных показателей пикфлоуметрии по сравнению с контрольной группой. Эти позитивные изменения сохранились в группе активного лечения и через 5 лет после окончания слАСИТ. За 10 лет у пациентов, получивших слАСИТ аллергенами КДП, не отмечено расширения спектра сенсibilизации к новым аллергенам (в отличие от группы пациентов, получавших только стандартную противоастматическую терапию) [43].

Риск развития побочных реакций во время проведения инъекционной АСИТ, самой тяжелой из которой является анафилактический шок, необходимость частых визитов в клинику, боязнь инъекций и некоторые другие причины снижают комплаентность пациентов к этому виду лечения, а несвоевременное проведение АСИТ способствует прогрессированию аллергических заболеваний. Появление сублингвальных лечебных аллергенов открыло новую эру применения АСИТ, которая характеризуется высоким профилем безопасности, сопоставимой с пкАСИТ эффективностью и большей приверженностью к лечению.

В ДСПК исследовании эффективности сублингвальных таблетированных аллергенов клещей домашней пыли (Stallergenes, France) были включены 509 больных АР, из которых 169 человек получали ежедневно 500 ИР лечебного аллергена (смесь *Der p* и *Der f*), 170 человек – 300 ИР и 170 человек – плацебо. Существенное улучшение в плане уменьшения выраженности симптомов АР с учетом

потребности в медикаментах было отмечено в обеих группах активного лечения (500 и 300 ИР) в сравнении с плацебо уже через 4 мес терапии ($p < 0,05$) [44].

В России на сегодняшний день зарегистрированы стандартизованные высокоочищенные лечебные аллергены компании Stallergenes из клещей домашней пыли: Алюсталь «аллерген клещей» для проведения пкАСИТ и Сталораль «аллерген клещей» для проведения слАСИТ. Для своего производства Stallergenes специально выращивает культуры клещей *Der p* и *Der f* на основе специальной среды Stalmite APF®, разработанной и запатентованной французской компанией Stallergenes. Питательная среда Stalmite APF® полностью соответствует директивам Европейской Фармакопеи во избежание риска заражения вирусами и прионами; не содержит элементов животного происхождения, идеально подходит для выращивания культуры клещей и гарантирует полное отсутствие остаточной аллергенности. Выращивание клещей со Stalmite APF® – это стандартизированный процесс, все параметры культивирования и сбора строго соблюдаются для воспроизводимости качества аллергенов. Сбор клещей осуществляется в строго определенное время, когда концентрация мажорных аллергенов является максимальной.

Высокоочищенные аллергены, используемые для проведения слАСИТ, обладают значительной антигенной стандартностью и большой стабильностью. Дозы аллергена, получаемые пациентами в процессе слАСИТ, более чем в 100 раз превышают суммарные дозы при пкАСИТ. За 20-летний период наблюдений проведения слАСИТ во всем мире не зарегистрировано ни одного смертельного случая. Высокая клиническая эффективность и безопасность слАСИТ делают этот метод особенно привлекательным в педиатрической практике. Наличие в арсенале российских аллергологов разных препаратов для проведения АСИТ, позволяющих выбрать удобные и приемлемые для каждого пациента схемы терапии, поможет шире использовать этот метод лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* (Suppl. 86). 2008, v. 63, p. 1-160.
2. Matheson M.C., Abramson M.J., Dharmage S.C. et al. Changes in indoor allergen and fungal levels predict changes in asthma activity among young adults. *Clin. Exp. Allergy*. 2005, v. 35 (7), p. 907-913.
3. Lau S., Falkenhorst G., Weber A., Werthmann I. et al. High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989, v. 84 (5 Pt. 1), p. 718-725.
4. Sporik R., Holgate S.T., Platts-Mills T.A., Cogswell J.J. Exposure to house-dust mite allergen (*Der p* I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N. Engl. J. Med.* 1990, v. 323 (8), p. 502-507.
5. Kuehr J., Frischer T., Meinert R. et al. Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994, v. 94 (1), p. 44-52.
6. Gregory L.G., Lloyd C.M. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. *Trends Immunol.* 2011, v. 32 (9), p. 402-411.