



## Алерген-специфічна імунотерапія в лікуванні бронхіальної астми в дітей

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2019;14(7):444-449. doi: 10.22141/2224-0551.14.7.2019.184625

**Резюме.** У структурі алергічної патології провідне місце посідає бронхіальна астма, що, згідно з останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, діагностується у 235–300 мільйонів мешканців планети і належить до тих захворювань, які суттєво знижують якість життя пацієнтів. У дітей бронхіальна астма залишається одним із найпоширеніших захворювань респіраторної системи, що асоціюються з ризиком інвалідизації і смертності. На підставі адаптації міжнародних клінічних рекомендацій, вітчизняного досвіду робоча група експертів щороку оновлює підходи до лікування бронхіальної астми в дітей. Сьогодні доведено, що фармакотерапія бронхіальної астми може ефективно контролювати її симптоми і впливати на запальний процес. Однак вона не може впливати на специфічну імунну відповідь, і в разі припинення прийому ліків симптоми хвороби можуть повертатися. Єдиним методом лікування, що може змінити природний перебіг алергії, є алерген-специфічна імунотерапія, яка дозволяє зменшити чутливість організму дитини до «винного» алергену та знизити активність хронічного запалення. Алерген-специфічну імунотерапію проводять, застосовуючи очищені водно-сольові екстракти алергенів або виділені з них окремі алергенні компоненти. Цей метод лікування зазвичай передбачає підшкірне або сублінгвальне введення поступово зростаючих кількостей «винних» алергенів до досягнення дози, яка є ефективною в індукції імунологічної толерантності до алергенів. Доказова база ефективності застосування алерген-специфічної імунотерапії в лікуванні бронхіальної астми протягом останнього часу суттєво розширилася. Отримані на сьогодні дані довели, що проведення такого лікування дозволяє змінити склад представництва цитокінових маркерів, знизити чутливість респіраторного каналу до експозиції алергену, запобігти розширенню спектра причинно-значимих алергенів, сповільнити прогресування алергічного процесу, зменшити потребу в лікарських препаратах. Більше того, сьогодні можна стверджувати, що після завершення успішних курсів алерген-специфічної імунотерапії протягом тривалого часу зберігається ремісія бронхіальної астми. Таким чином, унікальна терапевтична дія алерген-специфічної імунотерапії диктує потребу її широкого застосування в лікуванні бронхіальної астми. Для пошуку джерел літератури вивчалися бази даних: Medline, Web of Science, the Cochrane Library, Scopus.

**Ключові слова:** діти; бронхіальна астма; алерген-специфічна імунотерапія; огляд

### Вступ

Останнім часом поширеність алергічних захворювань набуває пандемічних масштабів. Збулися пророчі слова нашого відомого співвітчизника академіка О.О. Богомольця, який багато років тому сказав, що прийде час й алергія буде на устах і в думках кожного клініциста. У структурі алергічної патології провідне місце посідає бронхіальна астма (БА), яка, згідно з останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, діагностується у 235–300 мільйонів меш-

канців планети [1–3]. Більше того, існує прогноз, що у 2025 році даний показник може становити 400 мільйонів [3]. Водночас, згідно з іншими даними, до 2025 року половина населення Європи буде мати алергічні захворювання [4]. Протягом останнього часу в різних країнах світу показники захворюваності на БА коливаються від 1 до 18 % [1, 5, 6]. Доведено, що БА може бути діагностована в будь-якому віці, однак найчастіше вона дебютує в дитинстві. Серед дитячого населення частота даної патології коливається в межах

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Беш Леся Василівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: lesya.besh@gmail.com

For correspondence: Lesya Besh, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: lesya.besh@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

5–10 % і в окремих країнах досягає 37,6 % [5, 7]. Установлено, що в ранньому віці частіше хворіють хлопчики (відповідно 6 та 3,7 %), однак у пубертатному віці показники вирівнюються [1]. Найбільша поширеність БА реєструється в шкільному віці, причому частіше хворіють мешканці міста (відповідно 7,1 та 5,7 %) [1, 6]. В Україні у 2015 році зареєстровано 210 тис. пацієнтів, хворих на БА, причому спостерігається стійка тенденція до збільшення цього показника. На жаль, оцінити реальні поширеність БА і динаміку цього показника в нашій країні на сьогодні складно, оскільки масштабні епідеміологічні дослідження з вивчення поширеності даного захворювання не проводилися вже багато років. Зважаючи на труднощі в отриманні якісних епідеміологічних даних, показники вітчизняної офіційної медичної статистики є суттєво нижчими за світові. Зокрема, згідно зі статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України, поширеність БА серед дітей упродовж останнього часу коливається в межах 0,60–0,56 % [1, 6]. Насамперед така ситуація пояснюється неможливістю проведення якісних епідеміологічних досліджень й отриманням статистичних даних на підставі звертань за медичною допомогою, а не на підставі активного виявлення патології. Водночас активне виявлення поширеності захворювання є ключовим в епідеміологічній програмі, для чого використовуються різні методики, в основі яких лежить опитування різних груп населення, дані медичної статистики, а також дослідження об'єктивних маркерів захворювання. Вивчення поширеності хвороби на підставі звернень за медичною допомогою не відображає справжньої ситуації, цілеспрямовані клініко-епідеміологічні дослідження в кілька разів перевищують показники офіційної статистики.

Згідно із сучасними уявленнями, БА є гетерогенним захворюванням, що характеризується хронічним запальним процесом дихальних шляхів, і саме запальний характер зумовлює особливі підходи до діагностики та лікування цієї хвороби [1]. БА суттєво знижує якість життя пацієнтів, оскільки вона не лише впливає на фізичні, психічні та соціальні аспекти життя хворого, але й морально і фінансово виснажує всіх членів його сім'ї [7]. У дітей БА залишається одним із найпоширеніших захворювань респіраторної системи, що асоційовані з ризиком інвалідизації і смертності [3, 7].

**Метою** нашого дослідження було проведення аналізу літературних даних стосовно суті алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) і можливостей її застосування в лікуванні бронхіальної астми в дітей.

## Результати

З метою перегляду стандартів надання медичної допомоги дітям, хворим на алергічну патологію, в Україні працює група експертів, яка, аналізуючи міжнародні клінічні рекомендації і вітчизняний досвід, розробляє нові протоколи і клінічні настанови щодо діагностики і лікування бронхіальної астми. 8 жовтня 2013 року Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 868 затверджений уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) ме-

дичної допомоги при бронхіальній астмі. Міжнародними прототипами для створення національного протоколу були такі документи: Global Initiative for Asthma (GINA, 2006–2011); Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger, 2009; PRACTALL (Practical Allergology) Pediatric Asthma Group, 2008; ICON (International consensus on Pediatric Asthma), 2012 [8, 9]. На підставі адаптації найновіших міжнародних клінічних рекомендацій та вітчизняного досвіду робоча група експертів практично щороку оновлює національний протокол лікування БА в дітей. Сьогодні доведено, що фармакотерапія БА може ефективно контролювати її симптоми і впливати на запальний процес. Однак вона не може впливати на специфічну імунну відповідь, і в разі припинення прийому ліків симптоми хвороби можуть повертатися. Єдиним методом лікування, що може змінити природний перебіг алергії, є АСІТ, яка дозволяє зменшити чутливість організму дитини до «винного» алергену та знизити активність хронічного запалення. На сьогодні це єдиний метод лікування, що модифікує перебіг алергічної патології [10]. Багаторічний досвід його застосування довів високу клінічну ефективність методу, яка проявляється тривалим утриманням ремісії бронхіальної астми, запобіганням трансформації легких варіантів захворювання в тяжкі, зменшенням обсягу базисного лікування [11, 12].

АСІТ проводять, застосовуючи очищені водно-солеві екстракти алергенів або виділені з них окремі алергенні компоненти. Цей метод лікування зазвичай передбачає підшкірне або сублінгвальне введення поступово зростаючих кількостей «винних» алергенів до досягнення дози, яка є ефективною в індукції імунологічної толерантності до алергенів [4, 13]. Імунотерапія ефективна в дітей і переважно добре переноситься, однак протягом останнього часу активно дискутується питання щодо можливості її застосування в дітей різних вікових груп. В Україні традиційний підшкірний метод АСІТ використовується в дітей після досягнення 5-річного віку, причому його має право проводити виключно лікар-алерголог у спеціально обладнаному кабінеті або алергологічному відділенні лікарні. Водночас доведено, що діти віком до 6 років можуть погано переносити імунотерапію та ін'єкції, і тому лікарі повинні зважити ризики та переваги такої терапії в цій популяції пацієнтів. Можливості більш раннього (із трьох років) застосування альтернативної сублінгвальної АСІТ активно обговорюються на різного рівня вітчизняних симпозиумах і конференціях, однак однозначної відповіді на це питання сьогодні не існує.

Водночас існують суперечливі докази щодо того, який метод АСІТ є більш ефективним. Зокрема, Chelladurai et al. показали незначну різницю в ефективності лікування при порівнянні обох методів [14–16]. Разом із цим існують дані, які доводять, що сублінгвальна імунотерапія є безпечнішою для дітей. Зокрема, у дослідженні, що включало 193 дитини, які отримували сублінгвальну АСІТ із приводу алергічного риніту з астмою або без неї, зареєстровано 500 легких/місцевих побічних реакцій і лише одну системну реакцію (тяж-

кий напад астми) [17]. Основними місцевими побічними реакціями були свербіж порожнини рота/горла і набряк, які з'являлися на початку лікування і перебігали протягом декількох днів або тижнів без будь-якого медичного втручання.

Для проведення АСІТ застосовують лише ті алергени, етіологічна роль яких підтверджена на підставі специфічної алергодіагностики. Сьогодні її можливості суттєво розширилися від анамнестичних даних, шкірних скарифікаційних та прик-тестів, специфічної алергодіагностики *in vitro* з визначенням специфічних IgE до компонентної (молекулярної) діагностики алергії (нової концепції діагностики алергії — діагностики на підставі компонентів алергенів) [18–20]. Протягом останніх років виявлено й охарактеризовано велику кількість компонентів алергенів із різних джерел, і цей перелік під час наукового прогресу постійно зростає. Зокрема, виділені 15 молекулярних компонентів алергенів кліщів домашнього пороку. Найбільші алергенні властивості мають мажорні компоненти *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p2), *Dermatophagoides farinae* (Der f1, Der f2) і мінорні компоненти Der p10 і Der f10 — тропоміозини [21]. Останнім часом виділений новий компонент алергену кліщів домашнього пороку з високою алергенною властивістю — Der p23 [22]. Застосування *in vitro* компонентної алергодіагностики дозволяє підвищити ймовірність успіху АСІТ шляхом полегшення правильної ідентифікації «винного» алергену [23]. Молекулярна діагностика алергії може бути проведена із застосуванням однічної (ImmunoCAP (ThermoFisher, Uppsala, Sweden)) або мультичіпової алергічної платформи (ImmunoCAP ISAC Test, ThermoFisher, ALEX) [22].

АСІТ при бронхіальній астмі найчастіше використовується в разі сезонної пилкової алергії та високої сенсibiliзації до кліщів домашнього пороку. Лікування проводиться одним або декількома (при полівалентній сенсibiliзації) алергенами. Якщо у хворого виявлено сенсibiliзацію до алергенів різноманітних груп, наприклад кліщових та пилкових, то алергени вводяться окремо в різні кінцівки, краще в різні дні або послідовно (лікування алергенами кліщів починається після закінчення курсу АСІТ пилковими алергенами). Ефективність мультиалергенної імунотерапії в контексті індукції імунологічної толерантності до сьогодні вивчена недостатньо. Більше того, існують суперечливі результати щодо ефективності застосування сумішей алергенів [11, 24, 25, 48].

Результати АСІТ проявляються тривалим утриманням ремісії БА, запобіганням трансформації легких варіантів захворювання в тяжкі, зменшенням обсягу базисного лікування [26, 27]. Кокранівський огляд 75 рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчали застосування алерген-специфічної імунотерапії при лікуванні астми, підтвердив її ефективність у зниженні гостроти симптомів астми та потреб у ліках, а також показав зниження гіперчутливості дихальних шляхів [28]. Найкращі результати АСІТ реєструються за умови проведення тривалого лікування протягом 3–5 років [6, 29, 48].

Однак слід пам'ятати, що таке лікування не завжди є безпечним для хворого. Існують чіткі показання і протипоказання для його використання, тому рішення про проведення такого лікування приймає виключно лікар-алерголог. І навіть за умови наявності чітких показань до АСІТ ризик виникнення небажаних реакцій при її проведенні залишається, тому важливо розрізнити безпечну місцеву реакцію, реакцію шокowego органа (бронхообструкція) та гострі загрозові щодо життя стани (анафілактичний шок), які потребують організації невідкладних заходів [8]. Нещодавно проведений метааналіз, що узагальнив понад 80 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробувань і декілька оглядів (як для дорослих, так і для дітей), показав, що в більшості досліджень загальна кількість системних побічних ефектів не відрізнялася від плацебо [30].

Метою проведення АСІТ є, по суті, відновлення порушеної толерантності до алергенів. Перевагою АСІТ є унікальна терапевтична дія, яка поширюється на усі етапи алергічної відповіді і не притаманна жодному фармпрепарату.

При застосуванні АСІТ після введення алергену відбуваються активація алерген-специфічних Т-регуляторних і, відповідно, інгібування надмірної активації Т-хелперів 2-го типу. Протягом останніх років доведено, що застосування АСІТ сприяє зміні співвідношення між хелперними популяціями Т-лімфоцитів на користь Th1 (Th1 > Th2) [31]. Відомо, що маркерними цитокінами Th1 є інтерферон- $\gamma$  та інтерлейкін-2, водночас для Th2 — інтерлейкіни -4, -5, -10 і -13 [31]. При попаданні в організм пацієнта алерген взаємодіє з антигенпрезентуючими клітинами (дендритними клітинами тощо), відбуваються активація Т-регуляторних клітин, виділення інтерлейкінів -10, -12, -27. Інтерлейкін-12 індуктує Th1-відповідь, збільшується продукція інтерферону- $\gamma$ , який стимулює розвиток імунної відповіді за Th1-типом і, відповідно, інгібує клітинну Th2-відповідь [31].

Останнім часом знання стосовно імунних механізмів АСІТ розширилися. Активно обговорюється роль блокуючих антитіл у забезпеченні ефекту АСІТ, зокрема вивчається участь антиідіотипових автоантитіл до IgE (a-IgE) [18, 32–34]. Вважається, що ці антитіла належать до класу IgG і можуть здійснювати блокуючий вплив на імунні механізми алергії [18, 35–37].

Сукупність перерахованих механізмів визначає специфічний ефект АСІТ. Існують також дані, які свідчать, що АСІТ притаманні також неімунні механізми дії, зокрема активація ферментативних систем клітин і тканин, посилення їх ролі в деградації та утилізації алергенів. Додатковим ефектом застосування АСІТ є активація такої важливої функції інтерферону- $\gamma$ , як протівірусний захист.

Опубліковані результати багатьох праць, в яких вивчали зміни імунних показників під впливом АСІТ [38, 39]. Зокрема, у дослідженні ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay), предметом якого було вивчення рівня IgE у крові дорослих хворих на БА з підвищеною чутливістю до кліщів домашнього пороку, встановлено

якісне зниження приросту IgE з першого по четвертий рік терапії, однак статистично суттєве зниження відзначалося тільки після трьох років АСИТ [40–43]. Більше того, існують дослідження, які показали, що під час першого курсу лікування рівень IgE-антитіл може навіть підвищуватися, але в подальшому їх вміст поступово знижується. Водночас, незважаючи на підвищення IgE, пацієнти відзначають добрий клінічний результат АСИТ [44–46].

Ефективність АСИТ може бути варіабельною і залежить від виду сенсibilізації, властивостей і кількості алергенів, що вводяться, способів їх введення, кількості курсів лікування та інших факторів. На жаль, на сьогодні не існує специфічних тестів або клінічних маркерів, які б дозволили з високою вірогідністю моніторувати ефективність АСИТ в усіх пацієнтів і виділяти тих хворих, які сформують групу довгострокової клінічної ремісії після припинення специфічного лікування. Саме тому рішення про продовження імунотерапії після 3 років має ґрунтуватися на індивідуальних особливостях пацієнта. При цьому враховують стартову тяжкість захворювання, переваги, отримані від застосування АСИТ, зручність лікування, дотримання схеми лікування тощо [46]. Висока прихильність до такого лікування (дотримання режиму терапії) та ймовірність його успіху значною мірою залежать від поінформованості пацієнта і його родини про те, як працює АСИТ. Дослідження, проведені серед пацієнтів, які отримували класичну АСИТ, показали, що основною причиною низької прихильності до лікування є незручності, пов'язані з ін'єкціями, та вартість лікування [30]. З іншого боку, пацієнти, які отримували сублінгвальну імунотерапію, мали проблеми, пов'язані з дотриманням режиму лікування в домашніх умовах, невиконанням вимоги про регулярне відвідування клінік (недостатній контроль) [12].

Таким чином, ефективність АСИТ значною мірою визначається прихильністю хворих до лікування. Згідно з визначенням експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, прихильність до лікування — це поняття, що характеризує, наскільки точно та послідовно пацієнт виконує надані лікарем рекомендації. Іншими словами, прихильність — це ступінь відповідності поведінки пацієнта рекомендаціям, що надані лікарем, при цьому особливу увагу приділяють питанню активної участі пацієнта в процесі лікування [8]. Прихильність до терапії зростає в пацієнтів у разі довіри до лікаря, якщо схема лікування є ефективною за об'єктивними та суб'єктивними показниками, а побічні дії не перевищують ефект від призначеного лікування. Низька прихильність до лікування в кожному конкретному випадку потребує ретельного вивчення. Доведено, що пацієнтам з астмою необхідно запропонувати навчання із самоконтролю, зосереджене на індивідуальних потребах і підкріплене письмовим індивідуальним планом лікування. Для грамотного здійснення самоконтролю обов'язковими є такі елементи: поінформованість пацієнта і його родини про сутність хвороби і можливості її лікування, вірогідний вимір показників видиху (об'єктивізація стану пацієнта за

допомогою пікфлоуметрії); зрозумілі для пацієнта й абсолютно конкретні інструкції щодо алгоритму дій на початку нападу астми; гнучкі і тривалі контакти лікаря і пацієнта (прописана система моніторингу — графіки прийому, щоденники пацієнта) [8].

## Висновки

Таким чином, доказова база ефективності застосування АСИТ у лікуванні бронхіальної астми протягом останніх років суттєво розширилася. Отримані на сьогодні дані довели, що проведення такого лікування дозволяє змінити склад представництва цитокінових маркерів, знизити чутливість респіраторного каналу до експозиції алергену, запобігти розширенню спектра причинно-значущих алергенів, сповільнити прогресування алергічного процесу, зменшити потребу в медикаментах. Більше того, сьогодні можна стверджувати, що після завершення успішних курсів АСИТ протягом тривалого часу зберігається ремісія БА [23]. Однак унікальна терапевтична дія АСИТ досягається лише в разі високої прихильності пацієнтів до лікування, яка забезпечується партнерськими відносинами між лікарем і хворим й активною участю пацієнта в лікувальному процесі.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Maidannyk VG, Smiyan OI, Sichnenko PI, Popov SV, Romanjuk OK, Gorbash VA, authors; Majdannyyk VG, Smiyan OI, editors. *Bronhial'na astma u ditej: navchal'nyj posibnyk [Bronchial asthma in children: a manual]*. Sumy: SumDU; 2017. 243 p. (in Ukrainian).
2. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014*. Fontana, US; 2014. 133 p.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. *Program The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report*. *Allergy*. 2004 May;59(5):469-78. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
4. Agache I. *EAACI Guidelines on allergen immunotherapy—Out with the old and in with the new*. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):737-738. doi:10.1111/all.13393.
5. Maidannyk VG, Besh LV, Koloskova OK, Smiyan OI. *Bronchial asthma in children: new clinical guidelines*. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2018;12(1):28-42. (in Ukrainian).
6. Ministry of Health of Ukraine. *Order on October 8, 2013 № 868. On Adoption and Implementation of Medical and Technological Documents on the Standardization of Medical Care for Bronchial Asthma*. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13>. Accessed: October 8, 2013. (in Ukrainian).
7. Besh LV. *Bronchial asthma in children*. *Zdorov'e rebenka* 2012;(43):8-20. (in Ukrainian).
8. Besh LV, Lasycja TS, Besh OM. *Bronhial'na astma v praktyci simejnogo likarja [Bronchial asthma in the practice of a family doctor]*. *Lviv: Prostir-M*; 2018. 116 p. (in Ukrainian).
9. Besh LV. *Features of the course and treatment of bronchial asthma in adolescents*. *Klinichna imunologija. Alergologija. Infektologija*. 2013;(9-10):28-33. (in Ukrainian).
10. Gryshylo PV. *Types of allergen-specific immunotherapy, indications for use, effectiveness in bronchial asthma and other allergic diseases*. *Asthma and allergy*. 2016;(1):62-66. (in Ukrainian).
11. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *EAACI Guideline on Allergen Immunotherapy - allergic asthma*. V 4.0/04 June 2017. 32 p.
12. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A, et al. *Sublingual immunotherapy (SLIT)—indications, mechanism, and efficacy: Position paper prepared by the Section of Immunotherapy, Polish Soci-*

- ety of Allergy. *Ann Agric Environ Med.* 2016 Mar 23;23(1):44-53. doi: 10.5604/12321966.1196851.
13. Bagnasco D, Ferrando M, Testino E, Riccio A, Canonica GW, Passalacqua G. Allergen Immunotherapy: Current State and Ways Forward. *J Allergy Ther.* 2018;(9):283. doi:10.4172/2155-6121.1000283.
  14. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy.* 2019 May;74(5):855-873. doi: 10.1111/all.13749.
  15. Asamoah F, Kakourou A, Dhami S, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy.* 2017 Aug 2;7:25. doi: 10.1186/s13601-017-0160-0.
  16. Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Jul-Aug;1(4):361-9. doi: 10.1016/j.jaip.2013.04.005.
  17. Seidenberg J, Pajno GB, Bauer CP, La Grutta S, Sieber J. Safety and tolerability of seasonal ultra-rush, high-dose sublingual-swallow immunotherapy in allergic rhinitis to grass and tree pollens: an observational study in 193 children and adolescents. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(2):125-31.
  18. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy.* 2010 Oct;40(10):1442-60. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x.
  19. Bachert C, Larche M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation WAO statement. *World Allergy Organ J.* 2015 Sep 16;8(1):29. doi: 10.1186/s40413-015-0078-8.
  20. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO - ARIA - GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013 Oct 3;6(1):17. doi: 10.1186/1939-4551-6-17.
  21. Korovkina ES, Mokronosova MA. House dust mite allergy in view of molecular allergology. *Meditsinskaya Immunologiya.* 2012;14(4-5):279-288. doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-279-288. (in Russian).
  22. Weghofer M, Grote M, Resch Y, et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol.* 2013 Apr 1;190(7):3059-67. doi: 10.4049/jimmunol.1202288.
  23. Zubchenko SO, Yuryev SD. Assessment diagnostic criteria in patients with different clinical and laboratory manifestations of sensitization to house dust mites efficiency and forecasting allergen specific immunotherapy based on allergies component diagnostic. *Imunologija ta alergologija: nauka i praktyka.* 2015;(2):98-107. (in Ukrainian).
  24. Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Apr;123(4):763-9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.013.
  25. Scadding GW, Calderon MA, Bellido V, et al. Optimisation of grass pollen nasal allergen challenge for assessment of clinical and immunological outcomes. *J Immunol Methods.* 2012 Oct 31;384(1-2):25-32. doi: 10.1016/j.jim.2012.06.013.
  26. Besh OM, Radchenko OM, Bandrivska AZ. Analysis of the use of specific immunotherapy in treatment of bronchial asthma in adults. In: *Proceeding of a Scientific and Practical Conference of Allergists of Ukraine.* 2010, May 12-13; Vinnitsya, Ukraine. Vinnitsya; 2010. 102-103 pp. (in Ukrainian).
  27. Besh OM, Radchenko OM. Allergen-specific immunotherapy and its place in the treatment of bronchial asthma: current state of the problem. *Experimental and clinical physiology and biochemistry.* 2014;(3):77-85. (in Ukrainian).
  28. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001186. doi:10.1002/14651858.CD001186.
  29. Pfaar O, Bachert C, Bufer A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319. doi:10.1007/s40629-014-0032-2.
  30. Passalacqua G, Nowak-Węgrzyn A, Canonica GW. Local side effects of sublingual and oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Jan - Feb;5(1):13-21. doi: 10.1016/j.jaip.2016.06.020.
  31. Tosca MA, Licari A, Olcese R, Marseglia G, Sacco O, Ciprandi G. Immunotherapy and asthma in children. *Front Pediatr.* 2018 Aug 21;6:231. doi: 10.3389/fped.2018.00231.
  32. Pukhlik BM. Elementarnaia allergologija: monografija [Elementary allergology: monograph]. Vinnitsya: Veles; 2002. 148 p. (in Russian).
  33. Smirnova OV, Vykhristenko LR. The role of cells of immunity system in pathogenesis of bronchial asthma. *Meditsinskie novosti.* 2011;(5):14-19. (in Russian).
  34. Brehler R, Klimek L, Kopp MV, Virchow CJ. Specific immunotherapy-indications and mode of action. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Mar;110(9):148-58. doi: 10.3238/arztebl.2013.0148.
  35. Kazmirchuk VJe, Kovalchuk LV. Klinichna imunologija i alergologija [Clinical immunology and allergology]. Vinnitsya: Nova knyga; 2006. 504 p. (in Ukrainian).
  36. Bousquet PJ, Calderon MA, Demoly P, et al. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement applied to allergen-specific immunotherapy with inhaled allergens: a Global Allergy and Asthma European Network (GA<sup>2</sup>LEN) article. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127(1):49-56, 56.e1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.017.
  37. Rosewich M, Lee D, Zielen S. Pollinex Quattro: an innovative four injections immunotherapy in allergic rhinitis. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Jul;9(7):1523-31. doi: 10.4161/hv.24631.
  38. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017 Aug;72(8):1156-1173. doi: 10.1111/all.13138.
  39. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1485-1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.
  40. Vorobyeva OV, Gushchin IS. Controlled trials of efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy: historical aspects. *Russian Allergological Journal.* 2013;(4):3-15. (in Russian).
  41. Gogunska IV. The study of the effectiveness of specific immunotherapy for allergic diseases of the upper respiratory tract according to the results of a 5-year retrospective study. *Novosti Meditsiny i Farmatsii. Allergologija i immunologija.* 2010;(322):46-53. (in Ukrainian).
  42. Zabolotny DI, Melnikov OF, Gogunska IV, Holodenko TJu, Pukhlik BM. Experimentally acknowledged effectiveness of allergen-specific immunotherapy. *Klinichna imunologija. Alergologija. Infekologija.* 2012;(2):59-62. (in Ukrainian).
  43. Feshchenko UI, Iashyna LA, Polianska MA. Basics of spirometry and its particularities in chronic obstructive pulmonary disease. *Asthma and allergy.* 2012;(2):22-27. (in Ukrainian).
  44. Matvienko YA. The features of immunogramma in patients with bronchial asthma and their practical implication. *Asthma and allergy.* 2012;(1):51-56. (in Ukrainian).
  45. Lupinek C, Marth K, Niederberger V, Valenta R. Analysis of serum IgE reactivity profiles with microarrayed allergens indicates absence of de novo IgE sensitizations in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Dec;130(6):1418-20.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.028.
  46. Flicker S, Linhart B, Wild C, Wiedermann U, Valenta R. Passive immunization with allergen-specific IgG antibodies for treatment and prevention of allergy. *Immunobiology.* 2013 Jun;218(6):884-91. doi: 10.1016/j.imbio.2012.10.008.
  47. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3 Suppl):S25-85. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.019.
  48. Tsabouri S, Mavroudi A, Feketea G, Guibas GV. Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Allergic Asthma in Children. *Front Pediatr.* 2017 Apr 21;5:82. doi: 10.3389/fped.2017.00082.

Отримано/Received 02.10.2019

Рецензовано/Revised 13.10.2019

Прийнято до друку/Accepted 15.10.2019 ■

**Information about authors**

L.V. Besh, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: lesya.besh@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1897-7461>.

Z.L. Slyuzar, Assistant at the Department of pediatrics 2; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: zoryana.slyuzar@gmail.com; ORCID iD: 0000-0001-5001-8063.

**Information about funding**

The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. The research funding institution is the MH of Ukraine. All patients and their parents signed the informed agreement for participating in this study.

Беш Л.В., Слюзар З.Л.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

### Аллерген-специфическая иммунотерапия в лечении бронхиальной астмы у детей

**Резюме.** В структуре аллергической патологии ведущее место занимает бронхиальная астма, которая, согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, диагностируется у 235–300 миллионов жителей планеты и относится к тем заболеваниям, которые существенно снижают качество жизни пациентам. У детей бронхиальная астма остается одним из самых распространенных заболеваний респираторной системы, которые ассоциируются с риском инвалидизации и смертности. На основании адаптации международных клинических рекомендаций, отечественного опыта рабочая группа ежегодно обновляет подходы к лечению бронхиальной астмы у детей. В настоящее время доказано, что фармакотерапия астмы может эффективно контролировать ее симптомы и влиять на воспалительный процесс. Однако она не может влиять на специфический иммунный ответ и в случае прекращения приема лекарств симптомы болезни могут возвращаться. Единственным методом лечения, способным повлиять на естественный ход аллергии, является аллерген-специфическая иммунотерапия, которая позволяет уменьшить чувствительность организма ребенка к «виновному» аллергену и снизить активность хронического воспаления. Аллерген-специфическую иммунотерапию проводят с применением очищенных водно-солевых экстрактов аллергенов или выделенных из них отдельных аллергенных компонентов. Этот метод лечения

обычно предусматривает подкожное или сублингвальное введение постепенно растущих количеств «виновных» аллергенов до достижения дозы, которая является эффективной в индукции иммунологической толерантности к аллергенам. Доказательная база эффективности применения аллерген-специфической иммунотерапии в лечении бронхиальной астмы в течение последних лет существенно расширилась. Полученные на сегодняшний день данные доказали, что проведение такого лечения позволяет изменить состав представительства цитокиновых маркеров, снизить чувствительность респираторного канала к экспозиции аллергена, предупредить расширение спектра причинно-значимых аллергенов, замедлить ход аллергического процесса, уменьшить потребность в лекарственных препаратах. Более того, сегодня можно утверждать, что по завершении успешных курсов аллерген-специфической иммунотерапии в течение длительного времени сохраняется ремиссия бронхиальной астмы. Таким образом, уникальное терапевтическое действие аллерген-специфической иммунотерапии диктует потребность ее широкого применения в лечении бронхиальной астмы у детей. Для поиска источников литературы изучались базы данных: Medline, Web of Science, the Cochrane Library, Scopus.

**Ключевые слова:** дети; бронхиальная астма; аллерген-специфическая иммунотерапия; обзор

L.V. Besh, Z.L. Slyuzar

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Allergen-specific immunotherapy in the treatment of bronchial asthma in children

**Abstract.** The article presents a review of the literature that analyzes the current possibilities and benefits of allergen-specific immunotherapy in children with bronchial asthma. Bronchial asthma has a leading place in the structure of allergic pathology. According to the latest World Health Organization data, annually about 235–300 million people are diagnosed with it. It also belongs to those diseases that significantly reduce the quality of life of patients. Among children this pathology remains one of the most common diseases of the respiratory system, which is associated with the risk of disability and high mortality. Today, it has been proven that asthma pharmacotherapy can effectively control its symptoms, but it cannot affect the specific immune response and, if medication is discontinued, the symptoms of the disease may return. The only treatment that changes the natural course of allergy is allergen-specific immunotherapy, which reduces the sensitivity of the child's body to the "guilty" allergen and reduces the activity of chronic inflammation. Allergen-specific immunotherapy is carried out with the use of purified water-salt extracts of allergens or allergenic components distracted from them. This method of treatment usu-

ally involves the hypodermic or sublingual administration of gradually increasing amounts of "guilty" allergens to a dose that is effective in inducing immunological allergen tolerance. The evidence base for the effectiveness of allergen-specific immunotherapy in the treatment of bronchial asthma has expanded significantly in recent years. Obtained data today proved that such treatment allows changing the composition of cytokine markers, reducing the sensitivity of the respiratory canal to allergen exposure and preventing the expansion of the spectrum of causally significant allergens, slowing the progression of the allergic process, reducing the need for drugs. Moreover, today it can be argued that after successful courses of allergen-specific immunotherapy, long-term remission of bronchial asthma persists. The unique therapeutic effect of allergen-specific immunotherapy dictates the need for its widespread use in the treatment of bronchial asthma in children. For literature review, the following databases were studied: Medline, Web of Science, the Cochrane Library, Scopus.

**Keywords:** children; bronchial asthma; allergen-specific immunotherapy; review