

Оценка эффективности подкожной иммунотерапии пыльцевыми аллергенами сорных трав

RAR – научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-16-26>

Статья поступила 04.08.2021

Статья принята в печать 15.08.2021

УДК: 616-097

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют о конфликте интересов: Масальский С.С. входит в редакционную коллегию журнала

**Л. Ю. Барычева¹, Л. В. Душина¹, С. С. Масальский²**¹ Ставропольский государственный медицинский университет, 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Россия² Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, Россия**Барычева Людмила Юрьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация, ORCID ID 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_ludmila@inbox.ru**Душина Людмила Валентиновна**, врач-лаборант отделения лабораторной диагностики АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», ORCID ID 0000-0001-5806-972X, e-mail: dushina.stv@gmail.com**Масальский Сергей Сергеевич**, к.м.н., ответственный секретарь АДАИР, ORCID ID 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com

Введение. В странах Европы распространенность пыльцевой сенсибилизации достигает 30–40%. В РФ встречаемость пыльцевой аллергии колеблется в диапазоне от 12,7 до 38%, причем в южных регионах основной является аллергия на пыльцу амброзии и сорных трав. Эффективность лечебного аллергена амброзии для подкожного применения ранее не была оценена с помощью современных шкал симптомов.

Материалы и методы. Открытое одноцентровое, плацебо-неконтролируемое исследование 60 пациентов 16–55 лет с аллергическим ринитом в сочетании с бронхиальной астмой и без нее. Проведен 2-кратный курс АИТ подкожным аллергеном амброзии для пациентов с моносенсибилизацией и препаратом аллергена амброзия + полынь (олигосенсибилизированные пациенты) и амброзия + причинный аллерген для полисенсибилизированных пациентов. Лечение начинали за 4 месяца до начала цветения и прекращали за 2–4 недели до начала сезона пыления. Для оценки симптомов использовалась шкала RTSS (Rhinoconjunctivitis total symptom score), для оценки объема медикаментов — DMS (Daily medical score).

Результаты. После 1 сезона лечения отмечается быстрое снижение индексов RTSS до 5,0 [4,0; 9,0] по сравнению с изначальными значениями 13 [10, 15] баллов. Ко второму году снижение RTSS составило 4,5 [3,0; 4,5] балла ($p < 0,001$), суммарный размер эффекта ко второму году — 0,96 (сильный эффект от вмешательства).

DMS до лечения был 2,0 [2,0; 2,0] балла, после первого и второго года — 1,0 [1,0; 2,0] балл ($p = 0,002$), с умеренным размером эффекта 0,67 после первого года; ко второму году размер эффекта 0,75 в сравнении с исходным показателем ($p < 0,01$).

Заключение. Подкожная АИТ лечебным аллергеном амброзии в виде монотерапии и в сочетании с другими аллергенами для субкутанного введения показывает высокую эффективность начиная с первого года терапии. На втором году продолжается улучшение, но динамика снижается. В исследовании продемонстрирован сильный размер эффекта от медицинского вмешательства, который не может быть объяснен плацебо-эффектом.

Ключевые слова: аллергический ринит, подкожная аллерген-иммунотерапия, эффективность.

Исследование прошло одобрение в локальном этическом комитете. Все пациенты дали согласие на проведение исследования.

Для цитирования: Барычева ЛЮ, Душина ЛВ, Масальский СС. Оценка эффективности подкожной иммунотерапии пыльцевыми аллергенами сорных трав. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 1: 16-26. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-16-26>

Evaluation of the effectiveness of subcutaneous pollen weed pollen allergens

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-16-26>

Received 04.08.2021

The article is accepted for publication 15.08.2021

There is no source of funding.

Conflict of interest: S.S. Masalskiy is a member of the editorial board.

Для корреспонденции:

Барычева Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, МЗ России,

Адрес: 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Россия

E-mail: for_ludmila@inbox.ru

For correspondence:

Barycheva Liudmila Yur'evna, Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University, Russian Federation,

Address: 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia

E-mail: for_ludmila@inbox.ru

L.Yu. Barycheva¹, L.V. Dushina¹, S.S. Masalskiy²¹ Stavropol State Medical University, 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia² Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia, 6, Ostrovityanova, Moscow, 117513, Russia

Barycheva Liudmila Yur'evna, Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University, Russian Federation, ORCID ID 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_ludmila@inbox.ru

Dushina Liudmila Valentinovna, laboratory assistant of the laboratory diagnostics department ANMO «Stavropol Regional Clinical Diagnostic Center», ORCID ID 0000-0001-5806-972X, e-mail: dushina.stv@gmail.com

Masalskiy Sergey Sergeevich, Candidate of Medical Sciences, Deputy secretary Association of Pediatric Allergists and Immunologists, ORCID ID 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com

Background. In European countries, the prevalence of pollen sensitization reaches 30–40%. In Russia pollen allergy ranges from 12,7 to 38%. In the southern regions the main one is ragweed and weed pollen. The efficacy of the subcutaneous medicinal ragweed allergen has not previously been evaluated using modern symptom scales.

Methods. Open-label, single-center, placebo-uncontrolled study of 60 patients aged 16–55 years with allergic rhinitis in combination with bronchial asthma and without it. A 2-preseason course of AIT with a subcutaneous allergen of Ambrosia was used for patients with monosensitization and an allergen Ambrosia + Artemisia (for oligosensitized patients) and Ambrosia + a mix of pollen of causal allergen for polysensitized patients. Treatment started 4 months before and stopped 2–4 weeks before the beginning of pollination. The RTSS (Rhinoconjunctivitis total symptom score) scale was used to assess the symptoms, and the DMS (Daily medical score) was used to estimate of medical treatment.

Results. After 1-st season of treatment, there was a rapid decrease in the RTSS to 5,0 [4,0; 9,0] compared to the initial values of 13 [10, 15] points. By the second year, the decline in RTSS amounted to 4,5 [3,0; 4,5] points ($p < 0,001$), the total effect size by second year was 0,96 (strong effect of the intervention).

DMS (before treatment) was 2,0 [2,0; 2,0] points, after the first and second years — 1,0 [1,0; 2,0] points ($p = 0,002$), with a moderate effect size of 0,67 after the first year; by the second year, the effect size is 0,75 versus baseline ($p < 0,01$).

Conclusion. Monotherapy with a subcutaneous ragweed allergen or its combination with other allergens show high effectiveness, starting from the first year of therapy. In the second year, the improvement continues, but the dynamics decreases. The study demonstrated a strong size of the effect of medical intervention, which cannot be explained by the placebo effect.

Keywords: allergic rhinitis, subcutaneous allergen-immunotherapy, efficacy

For citation: Barycheva LYu, Dushina LV, Masalskiy SS. Evaluation of the effectiveness of subcutaneous pollen weed pollen allergens. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 1: 4-26. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-16-26>

ВВЕДЕНИЕ

Принято считать, что распространенность аллергических болезней неуклонно увеличивается. Данные статистики последних лет говорят обратное: отмечается некоторая стабилизация роста, но, несмотря на это, распространенность ринита и астмы в популяции достигает десятков процентов, что позволяет считать аллергические болезни встречающимися достаточно часто, а терапия этих болезней остается важной задачей здравоохранения [1]. Промышленные страны являются наиболее неблагоприятными для проживания не только из-за экологического загрязнения и его влияния на дыхательную систему, что облегчает проникновение аллергена через эпителиальный барьер, но и вследствие воздействия токсинов и метилирующих агентов на геном, способствующих включению генов-промоторов аллергии и нарушению толерантности. Частота выявления аллергической сенсibilизации различается в разных странах (и даже в их регионах) из-за разных климатических условий и состава пыльцы и пыли, окружающих человека, что итоге

приводит к сложным взаимодействиям между макроорганизмом, средой обитания и микробиотой. В странах Европы распространенность пыльцевой сенсibilизации достигает 30–40%. Исследования в рамках программы MEDALL показали, что сенсibilизация более чем к 4–5 аллергенам приводит к астме и риниту [2]. В Российской Федерации встречаемость пыльцевой аллергии колеблется в диапазоне от 12,7 до 38% [3]. Традиционно высокой на Юге России является распространенность аллергии к пыльце сорных трав, составляющей от 12 до 46% в отдельных регионах [4, 5]. В более ранних работах мы упоминали о полисенсibilизации как риске развития астмы. В работах С. Масальского (2018) показано, что у детей в Ставрополе основными сенсibilизирующими пыльцевыми аллергенами при педиатрической астме являются аллергены трав. Аллергия на амброзию и другие сорные травы выявлялась более чем у 70% сенсibilизированных пациентов старше 5 лет. Многие пациенты, в том числе педиатрического возраста, имеют 1–2 обострения астмы в год, которые связаны с сезо-

Таблица 1. **Препараты для специфической иммунотерапии из пыльцы сорных трав. Государственный реестр лекарственных средств¹**
 Table 1. **Preparations for specific immunotherapy from weed pollen. State Register of Medicines of the Russian Federation**

Группа аллергенов	Наименование препарата	Характеристика и примечания
Сорные травы (разные семейства)	Аллерген из пыльцы для диагностики и лечения (в виде монопрепарата по 10 000 PNU/ml): • амброзия полыннолистная • полынь горькая • лебеда татарская • одуванчик лекарственный • конопля сорная • циклахена дурнишниковидная подсолнечник однолетний («Микроген», РФ)	Подкожный путь введения, лечебный аллерген
	Аллергоид пыльцевой (в виде монопрепарата 10 000 PNU/ml): • полынь горькая • амброзия полыннолистная («Микроген», РФ)	Аллергоид, подкожный путь введения
	Рагвизакс 12 SQ-A (АЛК-Абелло А/С, Дания)	Сублингвальный лиофилизат (амброзия)
	Микст-аллерген из пыльцы сорных трав и подсолнечника для диагностики и лечения 10 000 PNU/ml («Микроген», РФ)	Подкожный путь введения, микст (амброзия, лебеда, полынь, подсолнечник; пыльца в равных пропорциях, по 2500 PNU/ml каждого вида)

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru>

ном цветения. Максимальная продукция эозинофилов и сывороточного периостина, являющегося маркером IL4- и IL13-ассоциированного воспаления, наблюдается именно в летние месяцы в период цветения амброзии [6].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Основой терапии бронхиальной астмы у подростков и взрослых является базисная терапия ГКС. GINA рекомендует АИТ исключительно в случае сенсibilизации к клещам домашней пыли. Несмотря на существование кохрейновских метаанализов, посвященных эффективности сублингвальной и подкожной АИТ для купирования симптомов астмы, остаются нерешенные вопросы, касающиеся эффективности и безопасности АИТ [7, 8]. Для лечения аллергического ринита ARIA предлагает начинать лечение в случае влияния ринита на социальные функции или при необходимости использования стероидов или 2-х негормональных препаратов одновременно. Популярность сублингвальной терапии во многом связана с ее высоким уровнем безопасности по сравнению с подкожным способом введения аллергена, однако последний не потерял своего значения до настоящего времени. Во многом это

связано с дефицитом стандартизованных препаратов на рынке.

На Юге РФ актуальными для пациентов с ринитом и астмой, имеющих симптомы в конце лета, являются сенсibilизации к амброзии, полыни, маревым травам, подсолнечнику. Из стандартизированных лекарственных препаратов аллергенов сорных трав в России доступны к применению сублингвальные лиофилизированные таблетки пыльцы амброзии, других препаратов сорных трав для подъязычного применения нет. В связи с этим не теряют актуальности лечебные аллергены для подкожной терапии, стандартизированные по массе в белковых единицах азота, произведенные в нашей стране. Краткая характеристика препаратов, используемых в РФ представлена в виде таблицы (табл. 1).

Наличие 2-х способов введения аллергена и двух разных препаратов пыльцы сорных трав ставит перед врачом задачу выбора препарата, а следовательно, возникает необходимость оценки эффективности и сравнения лечебных аллергенов. Препараты для подкожного введения отечественного производства имеют длительную историю применения, разрабатывались до введения актуальной фармакопеи и регистрировались,

когда отсутствовала практика рандомизированных контролируемых исследований с применением современных шкал оценки симптомов заболевания. Следовательно, сегодня нет даже гипотетической возможности сравнения отечественных препаратов с зарубежными, используя регистрационные клинические исследования.

В рамках научного исследования по поиску маркеров и предикторов эффективности иммунотерапии пыльцевыми аллергенами проведена оценка эффективности АИТ аллергенами сорных трав для диагностики и лечения производства «Микроген» у пациентов с аллергическим ринитом. В качестве вторичных изучаемых точек была оценена динамика изменения симптомов на фоне 2-годового лечения [9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное открытое плацебо-неконтролируемое обследование 60 пациентов в возрасте от 16 до 55 лет (22 женщины, 38 мужчин). Исследование проведено в период 2018–2020 гг. Клинической базой являлся аллергологический амбулаторный кабинет краевого клинического консультативно-диагностического центра г. Ставрополя. Критериями включения в исследование были аллергический ринит с клиническими проявлениями в период цветения сорных трав, в том числе в сочетании с бронхиальной астмой (у 18,3% пациентов), и сенсibilизация к пыльце амброзии, диагностированная при помощи прик-тестов.

Критериями невключения служили стандартные противопоказания к АИТ терапии, согласно инструкции, к применяемому препарату. Принимая во внимание, что препарат уже давно имеет регистрационное удостоверение на территории РФ, плацебо в качестве контроля не использовалось, и сравнение осуществлялось с показателями до лечения. Все обследуемые подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

АИТ проводилась в течение 2-х лет по предсезонной схеме. Использовалась классическая схема набора дозы аллергена в соответствии с инструкцией к препарату с учетом индивидуальной переносимости. У пациентов с моносенсибилизацией к пыльце амброзии (n=12) использовали водно-солевой аллерген амброзии, у больных с олигосенсибилизацией — аллергены амброзии и полыни (n=12), полисенсибилизацией — ком-

бинации аллергенов (n=36): амброзия+полынь, амброзия+timoфеевка, амброзия+береза. Инъекции осуществляли в наружную поверхность плеча разных конечностей с 30-минутным интервалом между введением первого и второго аллергенов.

Лечение начинали в январе-феврале, за 3–4 месяца до начала цветения растений. Для подкожной иммунотерапии применяли водно-солевые экстракты пыльцевых аллергенов амброзии, полыни, timoфеевки и березы (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь) в соответствии с медицинской инструкцией по применению препарата. Средняя курсовая доза аллергена была не менее 3200 PNU. Первый курс лечения завершили 52 пациентов, второй — 43.

На втором и третьем этапах исследования осуществляли катamnестическое наблюдение пациентов для мониторинга лабораторных маркеров эффективности АИТ и оценки клинической эффективности. Забор периферической крови проводили перед началом лечения, после окончания первого и второго предсезонных курсов АИТ, что соответствовало 0-му, 3-му и 15-му месяцам лечения. Визиты к аллергологу для мониторинга клинических симптомов АР назначали через 6 и 18 месяцев после начала АИТ.

Клинические симптомы оценивали с помощью шкалы RTSS — «общая оценка риноконъю-

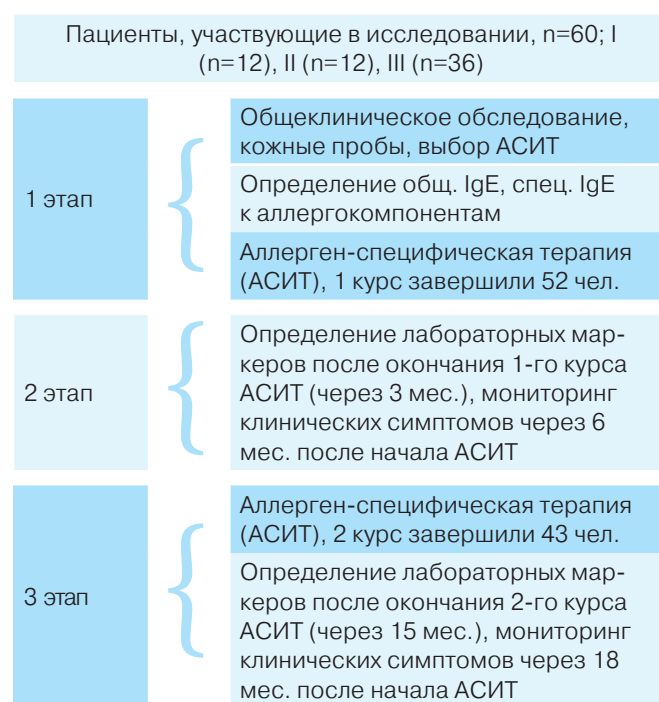


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Таблица 2. Учет медикаментозной терапии. Шкала DMS
Table 2. The daily medical score

Объем препаратов	Количество баллов
Системные и топические негормональные препараты	1
Топические ГКС + системные и топические негормональные препараты	2
Системные ГКС + тГКС + негормональные препараты	3

юнктивита» (Rhinoconjunctivitis total symptom score). Шкала подразумевает наблюдение за 6 паттернами симптомов. Оценивают клинические проявления и интенсивность заложенности носа, зуда, ринореи, чихания, а также зуда глаз и слезотечения. Симптомы фиксировались в дневниках самонаблюдения ежедневно в сезон цветения амброзии. Степень выраженности симптомов выражалась по интегративной шкале в баллах от 0 до 3, где 0 — отсутствие, 1 — минимальные, 2 — умеренные, 3 — сильные симптомы. Диапазон шкалы составляет от 0 до 18 баллов в сутки. Минимальной клинической разницей при применении этой шкалы признается изменение RTSS на 1,1–1,3 балла [10].

Учет лекарственной терапии проводился с использованием шкалы DMS (Daily medication score) и в общем соответствовал ступеням лечения аллергического ринита. Пациенты получали терапию, которая купировала их симптомы.

Для статистического описания и нахождения различий использовались методы непараметрической статистики: средние значения описаны в виде медианы и квартилей Me [Q1, Q3], для попарных сравнений применяли ранговый тест Wilcoxon с определением размера эффекта и критерий Durbin-Conover. Использовался программный пакет Jamovi 2.0¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные клинические данные у пациентов с аллергическим ринитом, вызванным сорными травами, описывались следующими показателями. Комбинированная оценка симптомов RTSS у пациентов до лечения колебалась в пределах от 2 до 18 баллов со средними значениями 13

[10, 15] баллов. На гистограмме, отображающей тяжесть симптомов, видно, что более 75% пациентов имели большое количество симптомов высокой интенсивности, что соответствовало RTSS > 9 баллов. Пациенты с моно-, олиго-, и полисенсибилизацией в сезон цветения не имели отличий в клинической симптоматике риноконъюнктивита и количестве препаратов для купирования этих симптомов ($p > 0,20$). Не наблюдалось достоверной разницы в RTSS и DMS для пациентов с бронхиальной астмой и изолированным аллергическим ринитом. Сразу отметим, что эта разница в изменении симптомов была незначима в группах во всех точках наблюдения. Независимо от того, получал пациент аллерген амброзии в виде монотерапии или в сочетании с другим аллергеном для АИТ, динамика изменений симптомов и объема получаемой терапии была сходной, и в итоговых группах после лечения средние оценки не различались.

По объему получаемой терапии до начала лечения подавляющее большинство пациентов (78,3%) получали терапию, соответствующую среднетяжелому риниту и включавшую в себя сочетанное применение системных антигистаминных препаратов и (или) антилейкотриенов и топических ГКС. Средние значения DMS до лечения составили 2 [2,2] балла. Гистограммы, отображающие распределение симптомов и объема получаемой терапии, представлены на рис. 2.

После проведенной иммунотерапии наблюдалось достоверное снижение уровня симптомов, измеренных по шкале RTSS. В общей группе пациентов снижение среднего балла RTSS в первый год лечения смогло уменьшиться на 61,5%, во второй — на 65,4% от исходного показателя ($p < 0,05$).

¹ The jamovi project (2021). jamovi. (Version 1.8) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

R Core Team (2021). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.0) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2021-04-01).

Pohlert, T. (2018). PMCMR: Calculate Pairwise Multiple Comparisons of Mean Rank Sums. [R package]. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=PMCMR>.

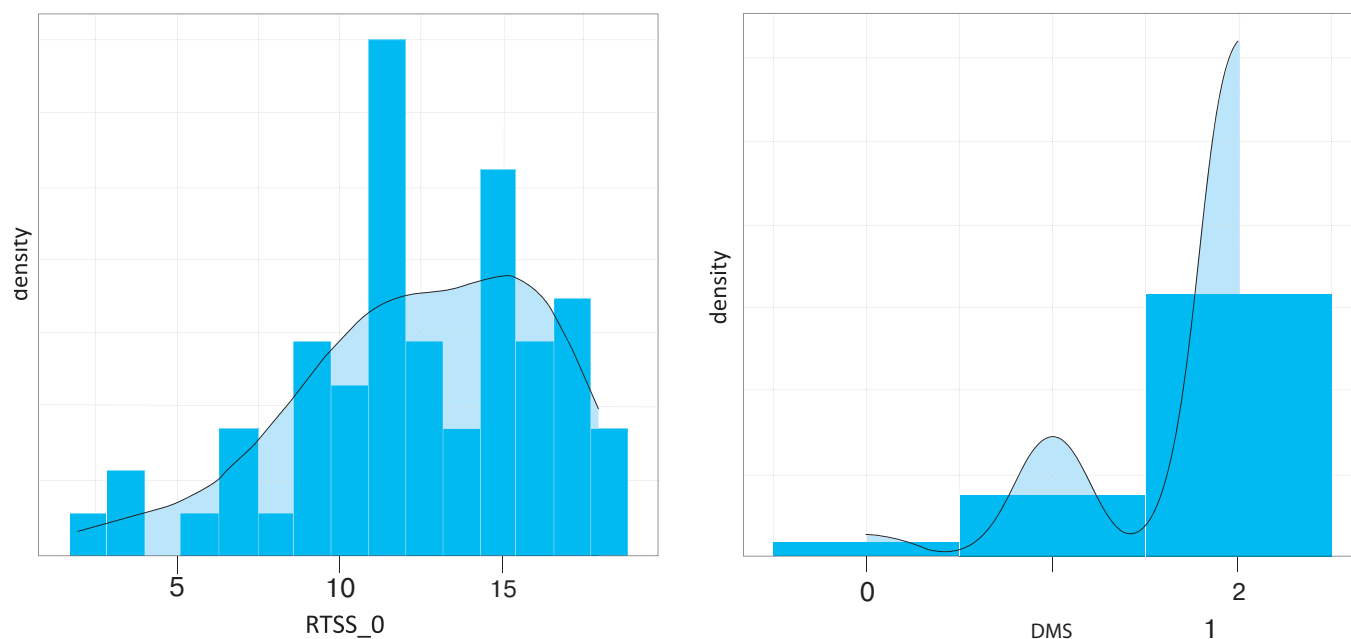


Рис. 2. Гистограмма распределения тяжести симптомов в группе до лечения (слева) и объема получаемой терапии (справа)

Fig. 2. Histogram of the distribution of patients before treatment: according to the severity of symptoms (left) and the volume of therapy received (right)

Средние значения RTSS (медианы) в течение курса АИТ изменялись следующим образом. В начале терапии RTSS составлял 13,0 [10,0; 15,0] баллов, в первый год оценка смогла снизиться до 5,0 [4,0; 9,0] балла, что является достоверным изменением как статистически, так и клинически ($p < 0,001$). Размер эффекта в ранговом сравнении по Wilcoxon был равным 0,90, что трактуется как сильная разница между двумя показателями.

После второго курса АИТ RTSS по сравнению с началом терапии уменьшился еще больше до 4,5 [3,0; 4,5] балла ($p < 0,001$), при увеличившемся размере эффекта до 0,96 (сильный эффект).

Для иммунотерапии характерно накопление эффекта пропорционально сроку проведенной терапии — наше исследование подтверждает этот тезис. Сравнение средних значений RTSS между первым и вторым годом терапии подтвердило достоверное изменение — с 5 до 4,5 балла, размер эффекта 0,50, $p = 0,008$. На первый взгляд разница не является клинически значимой, однако при графическом анализе виден четкий тренд при распределении пациентов с тяжелыми и легкими симптомами (рис. 3). 75% пациентов к концу 2 года терапии имели RTSS < 5 , что означает легкие симптомы ринита. 13,6% пациентов после второго курса АИТ не отмечали симптоматики в сезон пыления сорных трав.

ОБЪЕМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Изменение объема медикаментозной терапии крайне важно для пациента, так как уменьшает общую лекарственную нагрузку и снижает стоимость лечения. Можно условно считать, что оценка состояния по объему потребленных лекарств является не менее важной, чем оценка симптомов, поскольку интенсивность симптомов пациент оценивает субъективно исходя из своих внутренних представлений, а медикаментозная терапия назначается в объеме, который обеспечивает (практически полное) купирование симптоматики. Оценка степени тяжести заболевания по уровню медикаментозной терапии рекомендована для использования в научных исследованиях при рините (ARIA 2020) и астме (GINA 2020) в течение нескольких последних лет [11].

Стартовые значения средней дневной оценки симптомов (DMS) были до терапии 2,0 [2,0; 2,0] балла, через 6 месяцев от начала лечения медиана оценки снизилась до 1,0 [1,0; 2,0] балла, после второго курса АИТ — результаты оставались аналогичными первому сезону. При анализе этих данных, оценке размера эффекта и графической оценке распределения (рис. 4) видно, что существует четкая разница между первым и последующими годами терапии, что подтверждается при сравнении с использованием рангового критерия

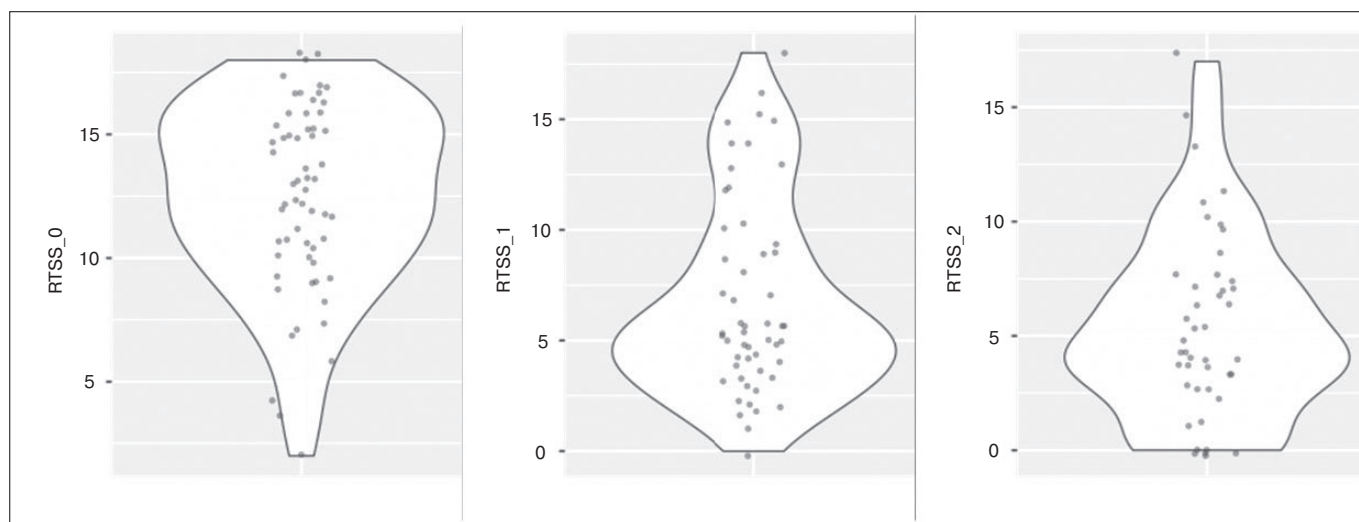


Рис. 3. Диаграмма распределения значений RTSS в течение 0, 1, 2 курсов терапии

Fig. 3. Diagram of the distribution of RTSS values during 0, 1, 2 courses of therapy

W (Wilcoxon). Объем получаемой терапии был значимо меньше на второй год АИТ по сравнению с первым ($p=0,002$), с умеренным размером эффекта 0,67. После второго курса терапии размер эффекта от АИТ увеличился до 0,75 в сравнении с исходным показателем ($p < 0,01$).

Из-за небольшого числа наблюдений ($n=43$) достоверной разницы между первым и вторым годом терапии не получено, критерий $p=0,06$, при силе эффекта 0,50.

При проведении анализа сравнения частот встречаемости вариантов DMS (по сути степеней тяжести ринита) можно наблюдать положительную динамику, заключающуюся в уменьшении объема получаемых препаратов.

Закономерно, что эти индексы изменяются симметрично с индексом RTSS — легкие симптомы сохраняются, но требуют минимальной терапии. В начале исследования стероиды использовали 78,3% включенных пациентов, после первого курса АИТ — 48,9% пациентов ($p < 0,01$), после второго — 41,9%. Не получено достоверных различий в частоте использования тГКС после первого и второго года терапии, общий тренд, вероятно, направлен на снижение, однако малая выборка не позволяет делать окончательные выводы.

Обсуждение результатов. Определение эффективности АИТ с помощью оценки симптомов и объема получаемой терапии свидетельствует

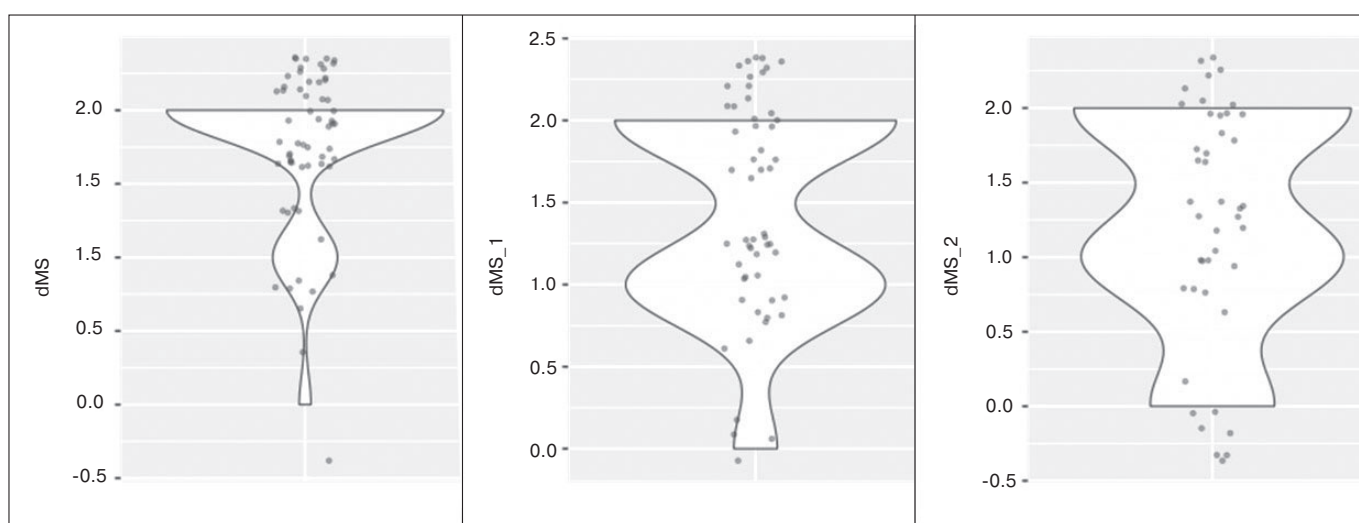


Рис. 4. Диаграмма распределения значений DMS в течение 0, 1, 2 курсов терапии

Fig. 4. Diagram of the distribution of DMS values during 0, 1, 2 courses of therapy

Таблица 3. Частота приема медикаментов на фоне терапии АИТ в течение 2 лет
Table 3. The frequency of taking medications on the background of AIT therapy for 2 years

DMS, баллы	Начало АИТ, пациенты (%)	1 год АИТ, пациенты (%)	2 год АИТ, пациенты (%)
0 (без терапии)	2 (3,3)	4 (7,4)	8 (18,6)
1 (негормональные препараты)	11 (18,3)	24 (44,4)	17 (39,5)
2 (топические стероиды + негормональные препараты)	47 (78,3)*	26 (48,9)*	14 (41,9)

* $p < 0,01$

о быстром наступлении эффекта от АИТ, который отмечается уже после 1 курса лечения. Симптомы ринита и объем терапии продолжают уменьшаться после второго курса АИТ, однако их динамика является менее выраженной.

Ринит переходит в легкий у большинства пациентов и не требует использования стероидов. У части больных получен полный эффект от терапии, проявившийся в отказе от медикаментозной терапии (18,6% пациентов) и отсутствии или крайне невыраженных симптомах у значительного количества пациентов ($RTSS \leq 5$ – 56,8%; $RTSS \leq 2$ – 20,5%) ко второму году терапии. Итоговые средние сведены в графике (рис. 5).

Непрямое сравнение эффективности подкожной аллергенспецифической терапии аллергеном амброзии можно провести со стандартизованным препаратом амброзии в виде лиофилизированных таблеток 12 SQ-A. В регистрационных исследованиях сублингвального препарата производитель использовал другие шкалы оценки симптомов, поэтому невозможно сравнивать процент эффективности препаратов напрямую из-за разных методик оценки клинических проявлений. Для таблеток 12 SQ использовалась шкала TCS, которая учитывает большее количество симптомов. Оценка медикаментозной терапии в нижеупомянутых исследованиях была проведена исходя из

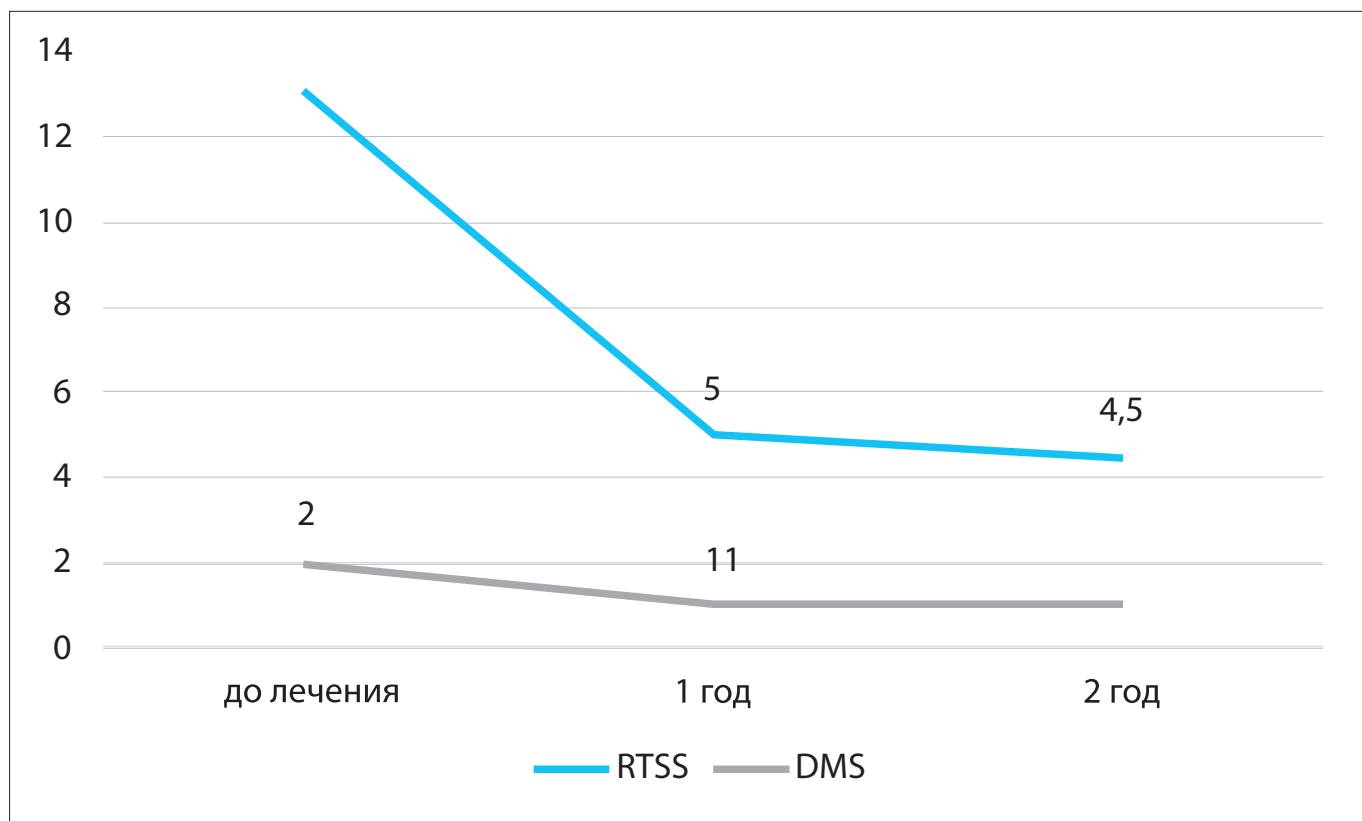


Рис. 4. Динамика изменения оценок симптомов и медикаментозной терапии на фоне АИТ

Fig. 4. Dynamics of changes in assessments of symptoms and drug therapy on the background of AIT

ежедневных доз симптоматических препаратов, когда учитывается не только ступень терапии ринита, но и отдельно суммируются дозы ГКС, антигистаминных препаратов и так далее. Кроме того, надо учитывать, что наше исследование было открытым и без группы, получавшей плацебо. Клинические исследования, проведенные для изучения эффективности АИТ, показывают, что в группе «плацебо» изменения индексов симптомов и объема терапии после АИТ могут достигать внушительных результатов (20–40%), особенно в группах для подкожного введения [12].

Информация об эффективности таблетированной амброзии 12 SQ не может быть использована для прямого сравнения процентов и размера эффекта, т.к. в этих исследованиях рассчитывался более точный эффект между «плацебо» и активной группой, в отличие от нашего исследования, где оценка эффективности была вторичной конечной точкой и сравнение проводили с исходными данными.

В европейской и американской популяции после терапии таблетками-лиофилизатами амброзии, проведенной за 4 месяца до пыления, у пациентов с АР и БА ($n=784$), начиная с первого сезона терапии, общая оценка симптомов (TCS) достоверно снижалась. Средняя комбинированная оценка симптомов и медикаментозной терапии уменьшилась на 27%. В дни максимального цветения и концентрации пыльцы общая оценка ринита была достоверно меньше на 24%. В детской практике в рамках 3-й фазы регистрационных исследований препарат исследовался на популяции детей 5–17 лет ($n=1002$), отмечающих аллергию на амброзию и имеющих клинические проявления в виде аллергического ринита и (или) астмы. После лечения длительностью 12–20 недель оценка симптомов TCS (total complex score — общая оценка) в группе, получавшей лечение, в пиковый сезон цветения была ниже на 38,3% (ДИ 95%: – 46,0 до – 29,7%). В группе принимающих аллерген амброзии в таблетках итоговая оценка ринита была равна 4,39, тогда как в группе плацебо 7,12, т.е. в группе лечения, подобно нашему исследованию, сохранялись легкие симптомы аллергии. В среднем за сезон различия также были достоверны: изменения составили –32,4% (ДИ 95%: –40,7 до –23,3%). Индексы медикаментозной терапии снижались еще более значительно на внушительные 47,7%.

В группе моносенсибилизированных пациентов к амброзии разница между средним TCS за весь сезон была еще выше и составляла 60,8% (ДИ 95%: 74,8 до 45,4%) [13]. В нашем исследовании мы не получили различий в итоговых оценках среди моно- и полисенсибилизированных пациентов.

В настоящем исследовании наблюдалось столь же быстрое уменьшение клинических симптомов начиная с первого сезона терапии. Относительное снижение симптомов составило около 60%. Если сделать поправку на плацебо-эффект, составляющий около 30%, то результаты становятся абсолютно сопоставимы. Изменение объема медикаментозной терапии было значимым с сильным клиническим эффектом, начиная с первого сезона терапии.

Серологические изменения были опубликованы ранее [9]. После использования АИТ субкутаным способом не наблюдалось значимого изменения уровня общего и специфического IgE, но снижался индекс активации базофилов спонтанный и под действием специфических аллергенов. Нейтрализующие антитела не исследовались в текущем исследовании [9].

При исследовании сублингвальных таблеток, по данным литературы, мы видим нарастание IgE на фоне лечения, однако СЛИТ характеризуется гораздо большими дозами препарата. Поддерживающая доза сублингвальной таблетки содержит примерно 160 мкг Amb a 1 [13]. Поддерживающая доза аллергена амброзии при подкожной АИТ (до которой могут не доходить пациенты из-за выраженных побочных эффектов) составляет 600–800 PNU, что приблизительно составляет 6–8 мкг пыльцы, из которой главного аллергена амброзии Amb a 1 будет выделено еще меньше. Подобное соотношение доз лечебного аллергена в препаратах для ПКИТ и СЛИТ характерно и для других исследований, где низкие дозы при ПКИТ показывают свою эффективность и высокую реактогенность [7, 8].

Сохраняется дефицит исследований, касающихся долговременных эффектов после АИТ. Разница между иммунологическими механизмами подкожного и сублингвального введения, а также сравнение их эффективности представляется не столь тривиальной задачей. Большая разница в дозах при сходном клиническом эффекте требует дальнейшего изучения. В настоящее время

выбор между сублингвальным и субкутанным способом введения основывается на сопоставимых результатах краткосрочной эффективности и большей безопасности СЛИТ. На коротких этапах мы можем оценить симптомы, но иммунные взаимодействия между клетками остаются не полностью раскрытыми: влияние на экспрессию рецепторов (в том числе активации базофилов); синтез цитокинов; механизм формирования клеточной памяти и ее стойкость — требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подкожный путь введения лечебного аллергена амброзии в виде монотерапии и в сочетании с другими аллергенами для субкутанного введения показывает высокую эффективность начиная

с первого года терапии. Ко второму году положительная динамика сохраняется, но темпы уменьшения симптомов снижаются. Объем медикаментозной терапии снижается начиная с первого сезона после АИТ. В исследовании продемонстрирован сильный размер эффекта от медицинского вмешательства, который не может быть объяснен плацебо-эффектом. Требуются дальнейшие плацебо-контролируемые исследования эффективности и безопасности препарата с использованием стандартизированных шкал оценки симптомов и удовлетворенности лечением для возможности сравнения эффективности и иммунологических эффектов с другими препаратами. Не менее важны долговременные наблюдения за пациентами, получавшими АИТ, для оценки длительности лечебного эффекта от терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(6): p. 585–596. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3
2. Damialis A, Traidl-Hoffmann C, Treudler R. Climate Change and Pollen Allergies. *Biodiversity and Health in the Face of Climate Change.* Springer, Cham. 2019. doi: 10.1007/978-3-030-02318-83
3. Bergmann KC, Heinrich J, Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: position paper of the environmental medicine commission of the Robert Koch institute. *Allergo J. Int.* 2016; 25: p. 6–10. doi:10.1007/s40629-016-0092-6
4. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации. Под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР — Медиа, 2019. [Allergologiya i klinicheskaya immunologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. R.M. Khaitova, N.I. Il'inoi. Moskva: GEOTAR — Media, 2019. (In Russ).]
5. Трофименко СЛ, Ракова КА. Заболеваемость поллинозом в Ростове-на-Дону. *Российская ринология.* 2015; 23: с. 36–39. [Trofimenko S.L., Rakova K.A. Pollen allergy in Rostov-on-Don. *Rossiiskaya Rinologiya.* 2015; 23: s. 36–39. (In Russ.).] doi: 10.17116/rosrino201523136-39
6. Masalskiy SS, Smolkin YS. The heterogeneity of the causal allergens of asthma in children. *ALLERGY*, 2020; 75: p. 378–379. doi: 10.1111/all.14508.
7. Масальский СС, Калмыкова АС, Уханова ОП, Смолкин ЮС, Маркарова ИВ, Такушинова ФМ. Использование сывороточного периостина в качестве маркера обострений астмы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2018; 4(55): с. 37–48. doi: 10.24411/2500-1175-2018-00021 [Masalskiy SS, Kalmykova AS, Ukhanova OP, Smolkin YS, Markarova IV, Takushinova FM. Use serum periostin as marker of worsening pediatric allergic asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2018; 4(55): s. 37–48. (In Russ).] <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2018-00021>
8. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Airways Group, ed. Cochrane Database of Systematic Reviews.* Published online August 4, 2010. doi: 10.1002/14651858.CD001186.pub2
9. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 9: CD011293. doi: 10.1002/14651858.CD011293.pub3
10. Барычева ЛЮ, Душина ЛВ, Медведенко ЮН. Изменение реактивности базофилов и синтеза специфических иммуноглобулинов Е под влиянием аллерген-иммунотерапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020; 1(64): с. 15–23. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-15-23> [Barycheva LYu, Dushina LV, Medvedenko YuN. Changes in basophil reactivity and synthesis of specific immunoglobulins E influenced by allergen-immunotherapy. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2020; 1(64): s. 15–23. (In Russ).] <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-15-23>
11. Devillier P, Chassany O, Vicaut E. et al. The minimally important difference in the Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score in grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2014; 69(12): p. 1689–1695. doi: 10.1111/all.12518

12. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A. et al. Next-Generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines for Allergic Rhinitis Based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and Real-World Evidence. Vol. 145, 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
13. Narkus A, Lehnigk U, Haefner D, Klinger R, Pfaar O, Worm M. The placebo effect in allergen-specific immunotherapy trials. Clin Transl Allergy. 2013; 3(1): p. 42. Published 2013 Dec 21. doi: 10.1186/2045-7022-3-42
14. Nelson HS. Ragweed allergy immunotherapy tablet MK-3641 (Ragwitek®) for the treatment of allergic rhinitis. Expert Review of Clinical Immunology. 2018; 14(12): p. 1003–1011. doi: 10.1080/1744666X.2018.1538788

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Барычева Л. Ю. — концепция и дизайн исследования, клиническое обследование пациентов, интерпретация данных, редакция текста статьи

Душина Л. В. — выполнение лабораторных методов исследования, сбор и объединение данных

Масальский С.С — статистическая обработка и интерпретация данных, написание текста статьи