

## Сублингвально-пероральная низкодозовая аллерговакцинация при аллергической и смешанной бронхиальной астме

Е.В. Сидоренко, Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

## Sublingual-oral low-dose allergage vaccination in allergic and mixed bronchial asthma

E.V. Sidorenko, L.R. Vykhristsenko

Vitebsk state medical University, Vitebsk, Belarus

### Аннотация

*Цель исследования* – оценка эффективности сублингвально-пероральной низкодозовой АСИТ при аллергической и смешанной БА и факторов, влияющих на нее в реальной клинической практике.

*Материалы и методы.* В нашем исследовании принимали участие 112 пациентов отделения аллергологии Витебской областной клинической больницы с аллергической и смешанной бронхиальной астмой (БА) возрастом от 18 до 60 лет, получавшие сублингвально-пероральную низкодозовую аллерговакцинацию бытовыми аллергенами и стандартную фармакотерапию (ФТ). Ежемесячная суммарная доза аллерговакцины составляла 0,6 мкг (115 PNU), курсовая суммарная доза – 6,85 мкг (685 PNU), продолжительность курса аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) – 6 месяцев. Мы наблюдали 34 пациента (18 женщин, 16 мужчин) с аллергической БА (группа 1, АСИТ), 18 пациентов (14 женщины, 4 мужчины) со смешанной (аллергической и неаллергической) БА в возрасте 42,2 (19-59) лет (группа 2, АСИТ), 30 пациентов (19 женщин, 11 мужчин) с аллергической БА в возрасте 39,1 (23-59) лет (группа 3, ФТ) и 30 пациентов (22 женщины, 8 мужчин) со смешанной (аллергической и неаллергической) БА в возрасте 45,1 (21-60) лет (группа 4, ФТ). В течение года проводился комплексный мониторинг состояния пациентов с оценкой потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, ингаляционных глюкокортикостероидах (ИГКС), частоты обострений БА, уровня контроля БА (АСТ-тест), качества жизни (AQ-20 тест). Учитывали наличие факторов, оказывающих влияние на течение БА и эффективность АСИТ, продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии.

*Результаты.* Эффективность лечения сублингвально-пероральной низкодозовой аллерговакциной подтверждена снижением количества использованных доз короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов через 6 месяцев в группе 1 (аллергической БА), с полной их отменой в группах 1 и 2 к 12 месяцам наблюдения ( $p < 0,001$ ). Потребность в ИГКС снизилась на 50% у пациентов 1 и 2 групп в течение

### Summary

*The aim* was to evaluate the effectiveness of sublingual-oral low-dose ASIT in allergic and mixed AD and the factors affecting it in the real clinical practice.

*Materials and methods.* The our study involved 112 patients of the allergology department of the Vitebsk Regional Clinical Hospital with allergic and mixed bronchial asthma aged 18 to 60 years, who received sublingual-oral low-dose allergy vaccination with household allergens and standard pharmacotherapy (PT). The total monthly dose of allergic vaccine was 0.6  $\mu\text{g}$  (115 PNU), course - 6.85  $\mu\text{g}$  (685 PNU), the duration of a course of allergen-specific immunotherapy (ASIT) was 6 months. We observed 34 patients with allergic BA (18 women, 16 men) aged 36.1 (18-58) years (group 1, ASIT) and 18 patients with mixed (allergic and non-allergic) BA (14 women, 4 men) aged 42.2 (19-59) years (group 2, ASIT), 30 patients (19 women, 11 men) with allergic BA at the age of 39.1 (23-59) years (group 3, FT) and 30 patients (22 women, 8 men) with mixed (allergic and non-allergic) AD at the age of 45.1 (21-60) years (group 4, FT). During the year, a comprehensive monitoring of the patients condition was carried out with an assessment of the need for short-acting  $\beta_2$ -agonists, inhaled glucocorticosteroids (IGCS), the frequency of BA exacerbations, the level of BA symptom control (AST-test), and quality of life (AQ-20). We took into account the presence of factors affecting the course of asthma and the effectiveness of ASIT, the duration of post-immunotherapy remission.

*The results of the study.* The effectiveness of treatment with a sublingual-oral low-dose allergy vaccine was confirmed by a decrease in the number of doses of short-acting  $\beta_2$ -agonists used after 6 months in the group of allergic BA, with their complete withdrawal in both groups by 12 months ( $p < 0.001$ ). The need in IGCS decreased by 50% in patients of groups 1 and 2 during the year ( $p < 0.001$ ). There were no exacerbations of the disease ( $p < 0.001$ ), the quality of life improved, the level of asthma symptom control increased to controlled in 1 group patients after 6 months, in 2 group patients - after 12 months ( $p < 0.001$ ). The duration of remission was 2 years in

года ( $p < 0,001$ ). Отсутствовали обострения заболевания ( $p < 0,001$ ), улучшалось качество жизни, уровень контроля симптомов БА повысился до контролируемого у пациентов группы 1 через 6 месяцев, группы 2 – через 12 месяцев наблюдения ( $p < 0,001$ ). Длительность ремиссии составила 2 года у 17,6% (6/34) пациентов группы 1, у 11,1% (2/18) пациентов группы 2. Пациенты групп 3 и 4 не продемонстрировали изменений вышеописанных показателей.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают эффективность сублингвально-пероральной низкодозовой алерговакцины как у пациентов с аллергической, так и со смешанной БА, высокий уровень приверженности к терапии вследствие удобного режима АСИТ и высокой безопасности. Максимальный эффект низкодозовой АСИТ достигается при аллергической БА, наиболее выражен при раннем начале лечения, отсутствии коморбидной патологии (ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких), соблюдении пациентом рекомендуемого образа жизни.

### **Ключевые слова**

Бронхиальная астма, сублингвально-пероральная низкодозовая алерговакцина, фенотипы астмы, уровень контроля БА, качество жизни

### **Введение**

Аллергические респираторные заболевания распространены во всем мире и стали важной проблемой здравоохранения [1]. Бронхиальная астма (БА) – это хроническое заболевание, которое характеризуется воспалением дыхательных путей, обусловленным как специфическими (сенсibilизация), так и неспецифическими механизмами, проявляющееся обратимой бронхиальной обструкцией. БА в мире болеют примерно 235 миллионов человек [2, 3]. Прогнозируется, что к 2025 году БА заболеют ещё около 100 миллионов человек [4].

БА является гетерогенным заболеванием, что может влиять на ее тяжесть и течение, степень ответа на проводимую терапию. Согласно рекомендациям GINA (Global Initiative for Asthma, Глобальная инициатива по бронхиальной астме), начиная с 2009 года, выделяют клинические фенотипы БА: аллергический, неаллергический, с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА с поздним дебютом, БА у пациентов с ожирением [5]. Согласно клиническому протоколу диагностики и лечения БА в Республике Беларусь [6] различают аллергическую, неаллергическую и смешанную БА, что соответствует кодам международной классификации болезней 10 пересмотра и имеет отражение в реальной клинической практике.

С помощью фармакотерапии (ФТ) можно добиться достаточно хорошего уровня контроля

17,6% (6/34) of patients of 1 group, in 11,1% (2/18) of 2 group patients. Patients of groups 3 and 4 did not show changes in the above indicators.

**Conclusion.** The data obtained confirm the effectiveness of the sublingual-oral low-dose allergy vaccine in both patients with allergic and mixed AD, a high level of adherence to therapy due to the convenient ASIT regimen and high safety. The maximum effect of low-dose ASIT is achieved with allergic BA, most pronounced at the early start of treatment, the absence of comorbid pathology (obesity, chronic obstructive pulmonary disease), and the patient's recommended lifestyle.

### **Keywords**

Bronchial asthma, sublingual-oral low-dose allergy vaccine, asthma phenotypes, asthma control level, quality of life

симптомов БА, однако, при этом не происходит существенного влияния на гиперергический иммунный ответ, и после отмены либо прекращения ФТ можно наблюдать обострения либо снижение уровня контроля БА. При аллергической БА на первый план выходит алергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), как единственный метод лечения, воздействующий на причину аллергического заболевания, модулирующий иммунный ответ, приводящий к формированию иммунологической толерантности к алергену, к которому пациент чувствителен [7]. На сегодняшний день широко применяется высокодозовая парентеральная (подкожная и внутрикожная) АСИТ, однако, её применение требует достаточно высокой степени приверженности пациента к лечению вследствие необходимости многократного посещения врача-аллерголога в течение нескольких лет. Известно, что эффективность АСИТ имеет доказанный дозозависимый постиммунотерапевтический эффект, который достигается постепенно при продолжительности лечения более 3-х лет [8]. В связи с этим режим лечения алерговакцинами и соблюдение его пациентом приобретают решающее значение. С этой точки зрения, для длительного применения в амбулаторной практике наиболее безопасными и удобными путями введения алергенов являются пероральный и сублингвальный [9].

В настоящее время эффективность и безопасность высокодозовой сублингвальной АСИТ

хорошо изучена при аллергическом рините, в меньшей степени - при БА, тогда как низкодозовая сублингвальная/пероральная АСИТ применялась при обоих заболеваниях существенно реже, механизмы ее действия и эффективность изучены недостаточно. Как правило, в рандомизированные клинические исследования при проведении АСИТ не включаются пациенты с БА среднетяжелого течения, с сопутствующими аллергическими заболеваниями и/или коморбидной патологией, курящие пациенты и др. Строгие критерии отбора пациентов для таких испытаний уменьшают круг пациентов с БА, нуждающихся в данном виде иммунотерапии, а результаты эффективности АСИТ выше в сравнении с полученными в реальных клинических условиях. Преимуществом наблюдений в реальной клинической практике является возможность наблюдения большого контингента пациентов, учета влияния коморбидной патологии и образа жизни пациентов, оценка долгосрочной эффективности и безопасности АСИТ, приверженности к лечению.

*Цель исследования* – оценка эффективности сублингвально-пероральной низкодозовой АСИТ при аллергической и смешанной БА и факторов, влияющих на нее в реальной клинической практике.

### Материалы и методы

В соответствии с критериями включения и невключения нами были обследованы 112 пациентов с бронхиальной астмой, которые проходили курс лечения в отделении аллергологии областной клинической больницы г. Витебска, а затем наблюдались амбулаторно у аллерголога.

*Дизайн:* открытое проспективное сравнительное исследование в реальной клинической практике. Исследование проводилось в течение 12 месяцев и было одобрено Комитетом по этике клинических испытаний Витебского государственного медицинского университета (ВГМУ). Отдаленные результаты сублингвально-пероральной низкодозовой АСИТ оценивались нами на протяжении двух лет.

*Критерии включения:* пациенты, чей возраст соответствовал промежутку от 18 до 60 лет, с подтвержденным диагнозом БА аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической), которые подписали информированное согласие.

*Критерии невключения:* получение пациентами парентеральной высокодозовой АСИТ, и/или аутосеротерапии в предшествующие 12 месяцев, или в момент госпитализации.

Все пациенты получали АСИТ сублингвально-пероральной низкодозовой алерговакциной на гранулах из сахарной крупки, произведенной аптекой первой категории ВГМУ. Состав и дозы алерговакцины аналогичны таблетированной форме пероральной низкодозовой алерговакцины АВ-1П (производитель - «Диалек», г. Минск), разработанной нами ранее и изученной в рамках пострегистрационных клинических испытаний [10]. В состав алерговакцины АВ-1П включены алерген домашней пыли, алерген клеща *D. Pteronyssinus*, алерген библиотечной пыли, алерген пера подушки в соотношении 2:1:1:1. Гранулы, содержащие алерген в суммарной дозе 0,05 мкг (50 нг) или 5 PNU (protein nitrogen unit - единица белкового азота), что соответствует 0,5 биологическим единицам по системе гистаминового эквивалента и прик-теста или 0,25 единицам индекса реактивности (основан на внутрикожном тесте: 1 единица реактивности равна папуле 7 мм в диаметре). Гранулы помещали в полость рта пациента до рассасывания в течение 1-2 минут, которые затем проглатывались. В соответствии с разработанной нами схемой лечения ежемесячная доза пероральной низкодозовой алерговакцины составляла 0,6 мкг (115 PNU), курсовая суммарная доза – 6,85 мкг (685 PNU). Алерговакцину принимали 6 месяцев. АСИТ проводилась на фоне применения стандартной фармакотерапии, рекомендованной республиканским протоколом диагностики и лечения БА [6], и включала  $\beta_2$ -агонисты короткого действия для купирования симптомов БА, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС),  $\beta_2$ -агонисты длительного действия в комбинации с ИГКС, или их фиксированные комбинации в режиме единого ингалятора.

### Результаты и обсуждение

В исследовании принимали участие 72 (64,3%) женщины и 40 (35,7%) мужчин, чей средний возраст составил  $42 \pm 11,5$  лет. В группе 1 (аллергическая БА, АСИТ, 34 пациента) наблюдали 18 (52,9%) женщин и 16 (47,1%) мужчин в возрасте  $36,12 \pm 12,9$  лет. Группа 2 (смешанная БА, АСИТ, 18 пациентов) состояла из 14 (77,8%) женщин и 4 (22,2%) мужчин в возрасте  $42,2 \pm 10,8$  лет. Все пациенты 1-й и 2-й групп завершили курс АСИТ сублингвально-пероральной алерговакциной, выбывших из исследования не было. В группе 3 (аллергическая БА, ФТ, 30 пациентов) наблюдали 19 (63,3%) женщин и 11 (36,7%) мужчин в возрасте  $39,1 \pm 9,7$  лет. Группа 4 (смешанная БА, ФТ, 30 пациентов) состояла из 22 (73,3%) женщин

и 8 (26,7%) мужчин в возрасте  $45,1 \pm 11,9$  лет. Межгрупповых различий по полу и возрасту не выявлено.

#### Анализ потребности в $\beta_2$ -агонистах короткого действия

Учёт использования пациентами  $\beta_2$ -агонистов короткого действия проводили с помощью опросника АСТ-тест (вопрос №4): «Сколько раз за последние 4 недели Вам приходилось использовать ингалятор быстрого действия (Беротек или Сальбутамол)?». Пациенты заполняли опросник исходно, через 6 и 12 месяцев. Самый лучший показатель соответствует 5 баллам (отсутствие использования), самый худший – 1 балл (использование 3 раза в день и чаще). Учитывали количество использованных доз  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (таблица 1).

В зависимости от клинического фенотипа БА и метода проводимого лечения пациенты были разделены на 4 группы: 34 пациента с аллергической БА вошли в 1-ю группу, 2-ю группу составили 18 пациентов со смешанной БА (проходили курс лечения алерговакциной в комбинации с ФТ). В состав 3-й и 4-й групп вошли по 30 пациентов с аллергической и смешанной БА соответственно (группы ФТ) – положительный контроль.

Оценку клинической эффективности терапии проводили через 6 и 12 месяцев путем мониторинга потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия и ИГКС, учета частоты обострений с госпитализациями и без в течение 12 месяцев, уровня контроля БА (АСТ-тест) [11], качества жизни (опросник AQ-20) [12, 13].

Безопасность низкодозовой сублингвально-пероральной алерговакцины оценивали в соответствии с международными документами, регламентирующими клинические испытания алерговакцин [14, 15].

Оценивали факторы риска, оказывающие влияние на течение БА (длительность заболевания, наличие полисенсibilизации, коморбидная патология и др.), определяли степень приверженности к АСИТ и ФТ с помощью шкалы Мориски-Грин [16].

Информация собиралась путём опроса пациентов во время госпитализации, на амбулаторном этапе с помощью онлайн-версии опросников на протяжении 12 месяцев. Результаты исследования обрабатывались с помощью статистического пакета Statistika10 с применением непараметрических методов, выражались в виде медианы (Me) и квартилей [25-75]. Зависимые переменные сравнивали с помощью критерия Вилкоксона, независимые – U-критерия Манна-Уитни. При  $p < 0,05$  различия считали значимыми.

Как следует из таблицы 1, между группами 1 и 2 были выявлены различия в потребности в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах вследствие наличия в группе 2 большего числа пациентов с БА средней степени тяжести – 12 (66,7%) в сравнении с 10 (29,4%) в группе 1 ( $p_{1-2} = 0,015$ ). Потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах снизилась в группе 1 через 6 месяцев лечения на 100%, тогда как в группах 2, 3 и 4 существенного снижения их доз не наблюдалось (на 11% в группе 2). В дальнейшем (к 12 месяцам наблюдения) в группе 1 сохранялась достигнутая ранее положительная динамика. В группах 2, 3 и 4 в эти сроки также зарегистрированы значимые различия потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия по сравнению с исходными величинами ( $p < 0,001$ ).

#### Анализ потребности в ИГКС

ИГКС до включения в исследование использовали 24 (70,5%) пациента группы 1, 13 (72,2%) пациентов группы 2, 23 (76,6%) пациента группы 3 и 22 (73,3%) пациента группы 4. В течение года наблюдения только пациенты 1 и 2 групп, полу-

**Таблица 1. Изменение потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, количество доз за 4 недели (Me, 25;75)**

Группы, форма БА, вид лечения	Этапы исследования		
	Исходно	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
1-я, аллергическая, АВ-1П	9[5,0;12,0]	0[0,0;8,0]*	0[0,0;0,0]*
2-я, смешанная, АВ-1П	18[10,0;86,0]	16[8,0;82,0]	0[0,0;8,0]*
3-я, аллергическая, ФТ	7[5,0;12,0]	6[4,0;9,0]	5[0,0;7,0]*
4-я, смешанная, ФТ	15[5,0;62,0]	13[0,0;58,0]	5,5[0,0;20,0]*
p-значение	$p_{1-2} = 0,015$ $p_{1-3} = 0,28$ $p_{2-4} = 0,26$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-4} = 0,07$	$p_{1-2} = 0,103$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,09$

Примечание: \* -  $p < 0,001$  - различия в группе по сравнению с исходной величиной,  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-4}$  – различия между группами

чавшие алерговакцину АВ-1П, продемонстрировали снижение потребности в ИГКС на 50%. Потребность в ИГКС у пациентов 3 и 4 групп не изменилась (таблица 2).

#### Анализ обострений БА в течение года

Во время исследования изучалось количество обострений БА без госпитализаций, а также повлекших госпитализации. До курса АСИТ число обострений астмы без госпитализаций составило 3[0,0;4,0] в группах 1 и 2, не было различий по числу обострений между группами ФТ (2[0;2] и 2[1;4] соответственно) (таблица 3).

Исходно в группе 1 обострения наблюдались у 23 (67,6%) пациентов, в группе 2 - у 8 (44,4%), в группе 3 - у 20 (66,7%), в группе 4 - у 12 (66,7%). У 69 (61,6%) пациентов обострения БА развивались на фоне острых респираторных вирусных инфекций, у 43 (38,4%) пациентов причиной обострений явились контакты с причинно-значимыми алергенами и триггерами. За период 12 месяцев отмечалось существенно снижение числа обострений в группах 1 и 2 - до полного отсутствия обострений при аллергической БА и единственного случая обострения, повлекшего госпитализацию, у пациента 2-й группы с БА в

сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Частота обострений у пациентов 3 и 4 групп в течение года не изменилась.

#### Длительность ремиссии БА

После первого 6-месячного курса низкодозовой АСИТ мы наблюдали ремиссию БА в течение 2 лет у 6 (17,6%) пациентов с аллергической БА и у 2 (11,1%) пациентов со смешанной БА. В группах, получавших ФТ, ремиссия БА составила  $6\pm 0,8$  и  $5\pm 1,2$  месяцев соответственно.

#### Анализ уровня контроля БА

Сумма баллов АСТ-теста, равная 25, соответствует полному контролю БА, 20-24 балла - БА частично контролируемая,  $\leq 19$  - отсутствует контроль БА. Исходно в группах 1 и 3 БА была частично контролируемой (21[18,0;23,0]), в группе 2 и 4 - неконтролируемой (16,5[15,0;20,0] и 17,5[14,0;21,0] соответственно), без межгрупповых различий (рисунок 1).

Через 6 месяцев лечения отмечалось улучшение уровня контроля БА в 1-й группе в сравнении с группой 2 (23[20,0;25,0] и 17[15,0;20,0] соответственно), хотя БА и осталась частично контролируемой. В группе 3 контроль через 6

**Таблица 2. Динамика потребности пациентов в ИГКС в течение 12 месяцев, количество доз (Ме, 25;75)**

Группы, форма БА, вид лечения	Этапы исследования	
	Исходно	Через 12 месяцев
1-я, аллергическая, АВ-1П	400[0,0;800]	200[0,0;400]*
2-я, смешанная, АВ-1П	400[0,0;800]	200[0,0;400]*
3-я, аллергическая, ФТ	400[400;600]	400[200;400]
4-я, смешанная, ФТ	400[400;1200]	400[200;1400]
р-значение	$p_{1-2}=0,98$ $p_{1-3}=0,89$ $p_{2-4}=0,23$	$p_{1-2}=0,43$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-4}=0,002$

Примечание:\* -  $p<0,001$  -различия в группе по сравнению с исходной величиной,  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-4}$  - различия между группами.

**Таблица 3. Динамика обострений БА в течение 12 месяцев, количество обострений (Ме, 25;75)**

Группы, форма БА, вид лечения	Этапы исследования	
	Исходно	Через 12 месяцев
1-я, аллергическая, АВ-1П	3[0,0;4,0]	0[0,0;0,0]*
2-я, смешанная, АВ-1П	3[0,0;4,0]	0[0,0;1,0]*
3-я, аллергическая, ФТ	2[0;2]	1[0;4]
4-я, смешанная, ФТ	2[1;4]	3,5[0;4]
р-значение	$p_{1-2}=0,63$ $p_{1-3}=0,06$ $p_{2-4}=0,84$	$p_{1-2}=0,13$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-4}=0,001$

Примечание:\* -  $p<0,001$  -различия в группе по сравнению с исходной величиной,  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-4}$  - различия между группами

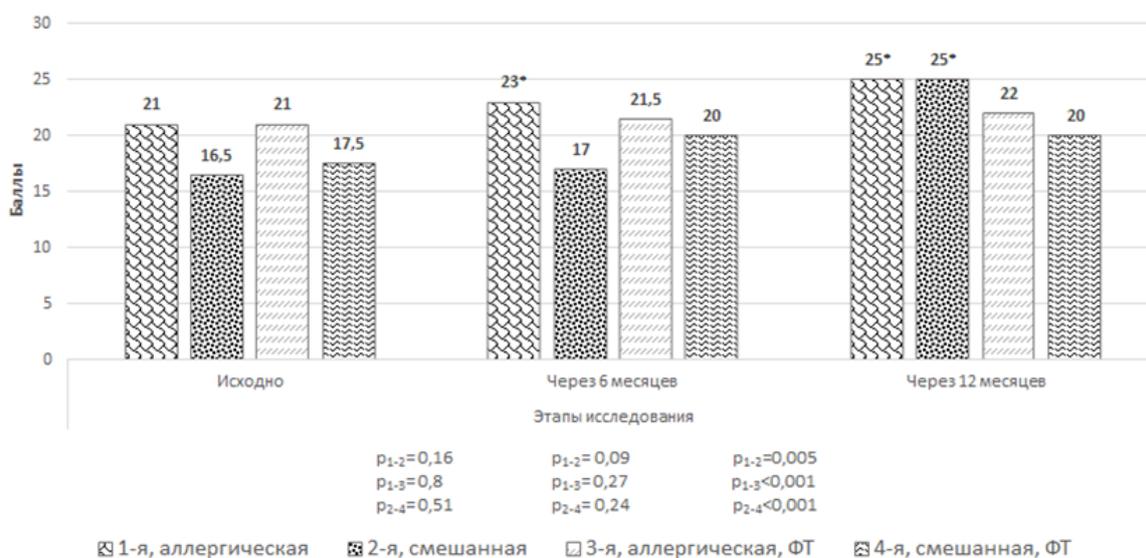
месяцев лечения не изменился, а в группе 4 повысился до частично контролируемой. Через 12 месяцев наблюдения степень контроля повысилась в группах 1 и 2 до полного (25[25,0;25,0]), а в группах 3 и 4 осталась частично контролируемой (22[20,0;25,0] и 20[17,0;22,0] соответственно).

### Качество жизни пациентов с БА

Согласно опросника AQ-20 0 баллов является лучшим результатом качества жизни, 20 баллов

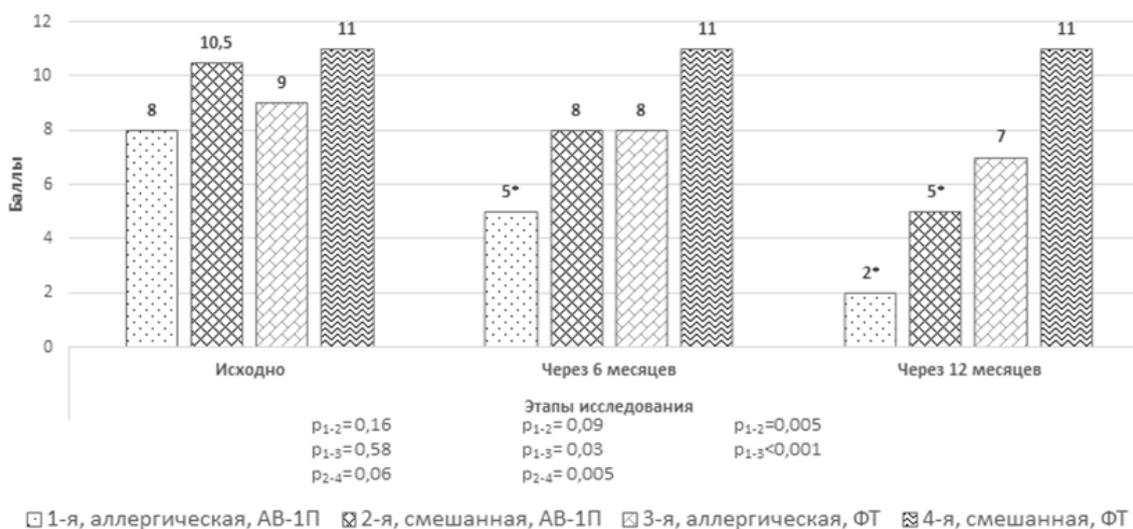
– худшим. Исходно между группами не было выявлено различий в качестве жизни (8[5,0;11,0], 10,5[8,0;12,0], 9[5,0;12,0] и 11[9,0;13,0] соответственно (рисунок 2).

Через 6 месяцев лечения качество жизни пациентов в 1-й группе повысилось до 5[4,0;8,0] баллов, причем более существенно в сравнении с группой 2 (8[5,0;10,0]). Через 12 месяцев наблюдения качество жизни улучшилось в обеих группах пациентов, получавших аллерговакцину



\* –  $p<0,001$  – различия в группе по сравнению с исходной величиной  
 $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-4}$  – различия между группами

**Рис. 1. Изменение уровня контроля БА после приёма сублингвально-пероральной аллерговакцины**



\*-  $p<0,001$  – различия в группе по сравнению с исходным значением  
 $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-4}$  – различия между группами

**Рис. 2. Качество жизни пациентов после приёма сублингвально-пероральной аллерговакцины**

до 2[1,0;4,0] и 5[2,0;6,0] баллов соответственно. В группах 3 и 4 качество жизни через 6 и 12 месяцев не изменилось.

#### Безопасность сублингвально-пероральной низкодозовой АСИТ

Безопасность сублингвально-пероральной низкодозовой АСИТ оценивали путем учёта местных (зуд слизистой оболочки ротовой полости) и общих (системные аллергические реакции, ринит, приступ астмы, кашля) побочных реакций. Какие-либо общие или местные побочные реакции во время приёма сублингвально-пероральной низкодозовой алерговакцины на гранулах из сахарной крупки и в течение всего срока наблюдения зарегистрированы не были.

#### Анализ приверженности пациентов к лечению

Приверженность пациента к лечению определяется как готовность пациента выполнять рекомендации врача и касается не только правильного приёма лекарственных средств, но и изменения при необходимости образа жизни [17]. Приверженность пациентов к лечению оценивали с помощью шкалы Мориски-Грин, которая состоит из нижеследующих вопросов: 1). Забывали ли Вы когда-либо принять препараты? 2). Не относились ли Вы невнимательно когда-нибудь к часам приема препаратов? 3). Если Вы хорошо себя чувствовали, не пропускали ли Вы прием препаратов? 4). Не пропускали ли Вы следующий прием препарата, если плохо чувствовали себя после его приема? Положительный ответ равен 0 баллов, а отрицательный – 1 баллу. Приверженными к проводимому лечению принято считать пациентов, ответивших отрицательно на все вопросы и набравших 4 балла. В случае набора 3 баллов пациенты считаются недостаточно приверженными, а 2 и менее баллов – неприверженными к лечению. Результаты оценки приверженности пациентов к лечению представлены в таблице 4.

Полная приверженность к лечению отмечена у 68,8% (77/112) пациентов, включенных в исследование, недостаточная – у 31,2% (35/112). В группе 1 полностью приверженными к лечению были 30 (88%) пациентов в отличие от групп 2, 3 и 4 ( $p < 0,001$ ), в которых большее число пациентов оказались недостаточно приверженными к терапии – 8 (44,4%), 10 (33,3%) и 13 (43,3%) против 4 (12%) соответственно, ( $p < 0,001$ ).

#### Анализ факторов, влияющих на эффективность АСИТ и уровень контроля БА

Полученные нами результаты определённо указывают на преимущества наблюдения за пациентами в условиях реальной клинической практики, поскольку представляется возможным учет и анализ факторов, влияющих на эффективность лечения, оценка долгосрочных эффектов АСИТ. В таблице 5 представлена клиничко-анамнестическая характеристика пациентов в группах, согласно которой были выявлены различия по ряду параметров между группами пациентов с аллергической и смешанной формами БА.

Длительность заболевания была выше в группах 2 и 4 (смешанной БА). В этих же группах наблюдалось большее количество пациентов с ожирением в сравнении с 1-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ). У одного пациента группы 2 и двух пациентов группы 4 диагностирована БА в сочетании с ХОБЛ, что оказало влияние на число обострений, потребовавших госпитализаций. В целом, у 8 из 18 (44,4%) пациентов 2-й группы и у 14 из 30 (46,7%) группы 4 имелось сочетание смешанной формой астмы с другими клиническими фенотипами - БА с ожирением, БА с ХОБЛ. Это повлияло на сроки снижения лекарственных средств ( $\beta_2$ -агонистов короткого действия), темпы достижения контролируемого течения БА и повышения качества жизни – результаты, сопоставимые с группой аллергической БА, достигнуты лишь к 12 месяцам наблюдения.

**Таблица 4. Приверженность пациентов с БА к лечению**

Показатель	Группы, форма БА, вид лечения, число пациентов			
	1-я, аллергическая, АВ-1П, (n=34)	2-я, смешанная, АВ-1П, (n=18)	3-я, аллергическая, ФТ, (n=30)	4-я, смешанная, ФТ, (n=30)
Полная приверженность, n (%)	30 (88%)	10 (55,6%)*	20 (66,7%)	17 (56,7%)**
Недостаточная приверженность, n (%)	4 (12%)	8 (44,4%)*	10 (33,3%)	13 (43,3%)**
Отсутствие приверженности, n (%)	0	0	0	0

Примечание: \* - различия между группами 1 и 2, \*\* - различия между группами 3 и 4

**Таблица 5. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в группах**

Показатель	Группы, фенотип БА, вид лечения, количество пациентов			
	1-я, аллерги- ческая, АВ-1П, (n=34)	2-я, смешанная, АВ-1П, (n=18)	3-я, аллерги- ческая, ФТ, (n=30)	4-я, смешанная, ФТ, (n=30)
Продолжительность заболевания, Me[25,0;75,0]	7,2 [3,0;12,6]	12,0 [3,6;15,8]*	7,75[2,0;11,0]	10,98 [4,0;20,0]**
Наследственность, отягощенная по аллергии n (%)	18 (52,9%)	8 (44,4%)*	15 (50%)	6 (20%)**
Предыдущие курсы АСИТ, n (%)	6 (17,6%)	2 (11,1%)*	5 (16,7)	0**
Наличие сопутствующего аллер- гического ринита, n (%)	31 (91,2%)	9 (50%)*	23 (86,6%)	14 (46,7%)**
Наличие постоянного контакта с аллергенами в быту, n (%)	20 (60%)	6 (32%)*	17 (56,6%)	8 (26,7%)**
Наличие контакта с триггерами на производстве	12 (35%)	2 (11%)*	10 (33,3%)	3 (10%)**
Лекарственная аллергия, n (%)	17 (50%)	11 (61,1%)	8 (26,7%)	9 (30%)
Лёгкое персистирующее течение БА, n (%)	24 (70,6%)	6 (33,3%)*	24 (80%)	14 (46,7%)**
Среднетяжёлое течение БА, n (%)	10 (29,4%)	12 (66,7%)*	6 (20%)	16 (53,3%)**
Полный контроль БА, n (%)	6 (17,6%)	1(2,9%)*	5 (16,7%)	1 (3,3%)**
Частичный контроль БА, n (%)	18 (52,9%)	5 (14,7%)*	13 (43,3%)	11 (36,7%)
Отсутствие контроля БА, n (%)	10 (29,4%)	12 (35,3%)	12 (40%)	30 (60%)**
Хроническая обструктивная бо- лезнь легких, n (%)	0	1 (5,6%)*	0	2 (6,7%)**
Индекс массы тела>30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	3 (8,8%)	7 (38,9%)*	6 (20%)	12 (40%)**

Примечание: \* - различия между группами 1 и 2, \*\* - различия между группами 3 и 4

Худшая эффективность АСИТ у пациентов группы 2 может быть связана с наличием большего количества пациентов со среднетяжёлым течением БА – 12 (66,7%) против 10 (29,4%) в группе 1.

В 1 и 3 группах пациентов с аллергической БА чаще наблюдались контакты с аллергенами в быту, с триггерами на производстве (работа в архиве, библиотеке, тепличном комбинате), у большего числа пациентов имелся сопутствующий аллергический ринит. Наличие перечисленных факторов, безусловно, снижает эффективность АСИТ у пациентов группы 1 и ФТ у пациентов группы 3 и требует пристального внимания как со стороны аллерголога (использование индивидуальной схемы АСИТ, коррекция фармакотерапии), так и пациента (изменение образа жизни, смена условий труда). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе 1 большее число пациентов 6(17,6%) имели предшествующие курсы АСИТ, что могло оказать положительное влияние на эффективность лечения аллерговакциной.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой эффективности

низкодозовой АСИТ с использованием сублингвально-пероральной аллерговакцины. У пациентов с аллергическим и смешанным фенотипами БА полностью снизилась потребность в короткодействующих β2-агонистах и на 50% в ИГКС к 12 месяцу наблюдения (p<0,001), а также отсутствовали обострения заболевания (p<0,001), было достигнуто полностью контролируемое течение заболевания, улучшилось качество жизни (p<0,001). Сходная эффективность была получена при применении пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П, прошедшей пострегистрационные клинические испытания [10].

Высокая безопасность лечения обеспечилась приемом очень низких доз аллергенов примерно 0,2 мкг в неделю, что меньше дозы, которая способна индуцировать проявления БА в естественных условиях [18]. Дозы аллергена, которые используются для пероральной и сублингвальной АСИТ могут существенно различаться – от очень низких (в 2 раза меньше применяемых при подкожной АСИТ), до очень высоких – в 50 раз больше, чем при подкожной АСИТ. Механизмы достижения толерантности

к аллергену также существенно различаются в зависимости от используемой дозы аллергена. Низкие дозы аллергена способствуют индукции Т-регуляторных клеток (Treg). Напротив, высокие дозы аллергена вызывают делецию реактивных Т-клеток или анергию [19]. Механизм делеции реактивных Т-клеток осуществляется при отсутствии на антигенпредставляющих клетках костимуляторов – молекул CD80 и CD86, которые необходимы для активации эффекторных Т-лимфоцитов. Анергия клона происходит в следствие взаимодействия CD95 молекулы антигенспецифического Т-лимфоцита с CD95-лигандом антигенпредставляющих клеток [20].

Низкие дозы аллергена и его повторное воздействие на поверхность слизистой оболочки приводят к сдвигу поляризации Т-клеток - с Т-хелперов 2 типа (Th2) к ответам Т-хелперов 1 (Th1) типа лимфоцитов, индукции Т-регуляторных клеток (индуцибельных и природных Treg-клеток). Секрета Treg-клетками иммуносупрессивных цитокинов - интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующего фактора роста-бета (TGF- $\beta$ ) приводит к подавлению эффекторного Т-клеточного ответа. Эти измененные ответы Т-клеток способствуют индукции аллергенспецифических IgG и, в частности, синтезу антител IgG4, увеличению IgA. Антитела IgG конкурируют с IgE за аллерген и подавляют как Fc $\epsilon$ RI-опосредованную активацию базофилов/тучных клеток, так и стимулируемую IgE CD23-зависимую презентацию аллергена Т-клеткам. Экспрессия на поверхности эффекторной Т-клетки молекул рецептора апоптоза (Programmed death-1 receptor, PD-1), и молекулы ингибирующего рецептора CD152 (cytotoxic-T-lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4), которые связываются с соответствующими лигандами на антигенпредставляющих клетках, а также при помощи взаимодействия мембраносвязанных иммуносупрессивных цитокинов - mTGF- $\beta$  и mIL-10 с TGF- $\beta$ - и IL-10-рецепторами приводит к дополнительному подавлению пролиферации и цитокинового ответа эффекторной Т-клетки на аллерген [21, 22].

По всей видимости, для сублингвальной/пероральной АСИТ существуют дополнительные локальные механизмы, включающие взаимодействия между рециркулирующими дендритными клетками и Т-клетками в региональных лимфатических узлах и слизистой оболочке полости рта и носа, объединенной единой шейной лимфатической системой [23]. Кроме того, слизистая оболочка полости рта является местом естественной индукции иммунной толерантности [24]. Прове-

дение сублингвальной АСИТ ведёт к снижению уровня IL-13, IL-5 и пролиферации аллергенспецифических CD4+Т-лимфоцитов, повышению продукции IL-10, IgG1- и IgG4-антител, IFN- $\gamma$ , секреторных IgA-антител, которые, скорее всего, являются блокирующими антителами, а так же к уменьшению молекул адгезии в органах-мишенях и ингибированию эозинофилов [25].

Преимуществом исследований эффективности АСИТ в условиях реальной клинической практики является возможность наблюдения широкого контингента пациентов с БА, не ограниченного строгими критериями включения, оценка долгосрочных результатов лечения, уровня приверженности к АСИТ. В настоящее время в условиях реальной клинической практики продолжается реализация программы BREATH, включающей пять исследований, три из которых уже завершены. В течение восьми лет наблюдали за более чем 150 тысячами пациентов во Франции и в Германии, которые проходили АСИТ таблетированными аллергенами клеща домашней пыли, пыльцы луговых трав, берёзы. Были получены данные о длительном (до 6 лет) постиммунотерапевтическом эффекте АСИТ и значительном сокращении потребности в симптоматических лекарственных средствах для лечения БА [26]. В Республике Беларусь зарегистрирован таблетированный препарат для сублингвальной терапии аллергических заболеваний из аллергенов трав, деревьев, а также микст клещей «Антиполлин» производства Казахстан. Данная вакцина является высокодозовой (таблетки содержат от 0,001 до 1000 PNU аллергена, курсовая доза – 6000,6 PNU), вследствие чего отличается высокой стоимостью (220 рублей за курс лечения). Напротив, стоимость курса лечения низкодозовой (685 PNU на курс) сублингвально-пероральной алерговакциной производства аптеки первой категории ВГМУ составила всего 18 рублей. Таким образом, данные проведенного нами в условиях реальной клинической практики исследования существенно расширили доказательную базу эффективности, безопасности и приверженности к лечению низкодозовой сублингвально-пероральной алерговакциной. Согласно результатам исследования проведение низкодозовой АСИТ наиболее показано в ранние сроки постановки диагноза аллергической БА. Однако и при смешанной (аллергической и неаллергической) форме БА низкодозовая АСИТ приводит к положительной динамике симптомов, но в более поздние сроки. Более медленное повышение уровня контроля и качества жизни при смешанной БА

можно связать с наличием таких особенностей, как длительный стаж заболевания, приводящий к расширению спектра триггеров астмы и утяжелению ее течения. Кроме того, наличие у 44,4% пациентов этой группы коморбидной патологии оказало в нашем исследовании негативное влияние на симптомы астмы и ответ на терапию.

Приверженность к лечению считается основным фактором, способствующим повышению эффективности АСИТ. Уровень приверженности к лечению был ниже в группе смешанной БА, что может быть связано с более тяжёлым течением заболевания, необходимостью применения большего количества лекарственных средств и, вероятно, снижением веры некоторых пациентов в возможность улучшения состояния здоровья. Напротив, большая приверженность пациентов группы аллергической БА к лечению, вероятно, связана с положительным опытом применения предыдущих курсов АСИТ. Следовательно, немаловажным фактором в формировании высокого уровня приверженности к лечению является постановка цели, тесный контакт пациента с врачом-аллергологом, а также применение удобного для пациента и безопасного безинъекционного метода введения аллергенов. Известно, что АСИТ не обладает быстронаступающим эффектом, и оптимальным является ее проведение в течение трех лет, что приводит к длительной и стойкой ремиссии (пять и более лет) [27]. После первого 6-месячного курса низкодозовой АСИТ мы наблюдали 2-х летнюю ремиссию только в 17,6% и 11,2% случаев, что доказывает необходимость продления лечения с целью достижения постиммунотерапевтической ремиссии у большего числа пациентов. Недостаточная готовность пациентов соблюдать подобный режим лечения приводит к нерациональному использованию ресурсов здравоохранения и более высоким финансовым затратам, что связано с частыми обострениями БА, нередко требующими госпитализации.

## Литература

1. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014; 19(7):12. DOI: 10.1186/1939-4551-7-12.
2. Garn H, Renz H. Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology.* 2007; 212(6):441–452. DOI: 10.1016/j.imbio.2007.03.006.
3. World Health Organization (WHO): Fact-sheet on Asthma. [Electronic resource] // World Health Organization (WHO). – Mode of access: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. – Date of access: 06.11.2019.
4. Bateman E.D. [et al.]. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008;31(1):143–78. DOI: 10.1183/09031936.00138707.
5. Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018 GINA Report [Electronic resource] // World Health Organization. – Mode of access: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. – Date of access: 12.10.2019.
6. Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы/ Приложение 3 к приказу Министерства

## Заключение

Результаты указывают на безопасность и эффективность низкодозовой сублингвально-пероральной алерговакцины у пациентов с аллергическим и смешанным фенотипами БА. У пациентов обеих групп отмечено уменьшение количества использованных доз  $\beta_2$ -агонистов короткого действия и ИГКС, частоты обострений заболевания, повышение степени контроля над симптомами БА, улучшение качества жизни. Однако для достижения эффекта пациентам со смешанной БА потребовалось больше времени, что обусловлено большим количеством пациентов с частично контролируемой и неконтролируемой БА, наличием меньшего количества предшествующих курсов АСИТ, что указывает на отсроченное начало постиммунотерапевтической ремиссии у данной категории пациентов, необходимость более длительного использования средств для контроля над симптомами БА, мотивирования пациента на продолжительное сотрудничество с врачом-аллергологом.

При поведении АСИТ необходим персонализированный подход к лечению пациентов, т.к. существует ряд факторов, оказывающих существенное влияние на течение заболевания и эффективность проводимой терапии. Наиболее значимыми из них являются фенотип БА, наличие коморбидной патологии, длительность заболевания. В нашем исследовании успеху лечения БА способствовало раннее начало АСИТ, аллергический клинический фенотип БА, прекращение контакта пациента с аллергенами и триггерами. Небольшая доля пациентов с долгосрочными эффектами АСИТ после 1-го курса лечения указывает на необходимость продления курса приема алерговакцины до года и более. Поэтому важным моментом является улучшение информированности пациента о необходимости продления курса АСИТ, что может способствовать повышению уровня их приверженности к лечению и позволит повысить уровень контроля над симптомами БА.

здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012, № 768– Прил. 3. – 20с.

7. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy Clinical and Translational Allergy. 2012;2:20. DOI: 10.1186/2045-7022-2-20.

8. Calderón M.A. [et al.] European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy. Allergy. 2011;66(10):1345–59.

9. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R. et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. World Allergy Organization Journal. 2014; 7(6): 28. DOI:10.1186/1939-4551-7-6.

10. Выхристенко, Л.Р., Новиков, Д.К. Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой алерговакцины при атопической бронхиальной астме. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013;1:26–40.

11. Белевский, А.С., Княжеская, Н.П., Новиков, Ю.К. Оценка уровня контроля бронхиальной астмы с помощью АСТ-теста. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2007;1:43–47.

12. Barley E.A., Jones P.W. A comparison of global questions versus health status questionnaires as measures of the severity and impact of asthma Europ. Respir. J. 1999;14(3):591–596.

13. Бримкулов, Н.Н. Валидизация русской версии краткого опросника AQ20 для исследования качества жизни у больных астмой. Пульмонология. 1999; 3: 14–20.

14. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases. Allergy. 1998;53:1–42.

15. Canonika G.W. [at al.] Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. Allergy. 2007;62(3):317–324.

16. Morisky D.E., Green L.V., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24:67–74.

17. Sabate E. WHO Adherence Meeting Report. Geneva, World Health Organization, 2001. [Electronic resource] World Health Organization Adherence Meeting Report. – Mode of access: <https://www.who.int/whr/2001/en/>. – Date of access: 30.10.2019

18. Standards for practical allergen-specific immunotherapy / E. Alvarez-Cuesta [et al.]. Allergy 2006; Vol. 61, Suppl. 82: 1–20.

19. Faria A.M., Weiner H.L. Oral tolerance. Immunol Rev. 2005;206:232–59. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00280.x.

20. Jutel, M. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy / M. Jutel, C.A. Akdis. Allergy 2011; Vol. 66: 725–732.

21. Weiner HL. Oral tolerance: Immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells. Microbes Infect. 2001;3:947–54. doi: 10.1016/S1286-4579(01)01456-3.

22. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. World Allergy Organ J. 2015 May 14;8(1):17. doi: 10.1186/s40413-015-0063-2.

23. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. Clin Exp Allergy. 2011;41:1235–46. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03804.x.

24. Bellinghausen I, Knop J, Saloga J. The role of interleukin 10 in the regulation of allergic immune responses. Int Arch Allergy Immunol. 2001;126:97–101. DOI: 10.1159/000049499.

25. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. World Allergy Organ J. 2014;7(1): 6. DOI:10.1186/1939-4551-7-6.

26. Zielen S., Devillier P., Heinrich J. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. Allergy. 2018 Jan; 73(1): 165–177. DOI: 10.1111/all.13213

27. Cox L, Nelson H, Lockey R et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127(1 Suppl.): 1–55.

#### Сведения об авторах:

Сидоренко Е.В. – старший преподаватель кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Выхристенко Л.Р. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой врача общей практики с курсом поликлинической терапии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра врача общей практики с курсом поликлинической терапии.

E-mail: [astra-ev@yandex.ru](mailto:astra-ev@yandex.ru) – Сидоренко Елена Викторовна.

17.09.2019 г.