

Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой аллерговакцины при atopической бронхиальной астме

Л.Р. Выхристенко, Д.К. Новиков

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

The efficacy and safety of low-dose oral allergovaccine in atopical bronchial asthma

L.R. Vykhrystsenka, D.K. Novikov

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Развитие мукосальных методов аллергенспецифической иммунотерапии является приоритетным направлением лечения аллергии. Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П, содержащей бытовые аллергены (производитель - ЧУП «Диалек», Минск) у пациентов с atopической бронхиальной астмой.

Методы: проведено рандомизированное открытое проспективное исследование в параллельных группах. Основная группа (33) пациентов с atopической бронхиальной астмой получала пероральную низкодозовую аллерговакцину АВ-1П, группа сравнения (22) - стандартную фармакотерапию. Длительность исследования составила 7 месяцев (из них прием аллерговакцины - 6 месяцев). Оценивались в динамике симптомы заболевания, потребность в лекарственных средствах, качество жизни пациентов, кожные тесты с аллергенами, уровни IL-10, TGF- β и IgE-антител в сыворотке крови.

Результаты: пероральная аллерговакцина АВ-1П уменьшала симптомы бронхиальной астмы (опросник АСТ) на 21% ($p=0,001$), сокращала потребность в β_2 -агонистах на 30,5% ($p<0,001$), уменьшала число обострений астмы, улучшала качество жизни пациентов (опросник AQ20), ($p<0,001$). Отличные результаты получены у 16% пациентов, хорошие - у 71%, удовлетворительные - у 13%, неудовлетворительных результатов не было. Доказана высокая безопасность пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П.

Пероральная аллерговакцинация сопровождалась модуляцией (снижением или увеличением) уровня IgE-антител через 6 месяцев от начала лечения у 75% пациентов. Кожная сенсibilизация к аллергену домашней пыли после приема аллерговакцины снизилась у 80% пациентов, к 2-и более аллергенам - у 53,3%. Выявлена взаимосвязь динамики уровня IgE-антител в сыворотке крови пациентов с изменениями кожной чувствительности к аллергену *Dermatophyoides pteronyssius* ($r=0,59$; $p=0,04$). Через 6 месяцев после приема аллерговакцины АВ-1П увеличился уровень IL-10 у 38,6% ($p=0,03$) и TGF- β у 43,8%

Summary

Background: Development of mucosal methods of allergen-specific immunotherapy (SIT) needs the highlighting research in allergy.

Aim: The main purpose of research was to study the efficacy and safety of low-dose oral allergovaccine AV-1P (producer - "Dialek", Minsk) the composition of which were obtained include home dust mite allergens for the treatment of patients with atopical bronchial asthma.

Methods: A randomized, open pragmatic in the parallel-group study was performed. The 33 patients with atopical bronchial asthma received low-dose oral allergovaccine AV-1P, in the second group included 22 patients who received standard drug treatment of atopical bronchial asthma. The study had a 6 months of randomized treatment. The primary end points were clinical signs and medication of asthma, and secondary variables were skin hypersensitivity, serum level of specific IgE and level of IL-10, TGF- β .

Results: Receiving oral allergovaccine helped reduce ($p=0,03$) of asthma symptoms (AST), reducing the need for β_2 -agonists to 30,5% ($p<0,001$), reducing the number of asthma exacerbations, improve the quality of life of patients with asthma (AQ20). Excellent results were observed in 16% of cases, good - in 71%, satisfactory - in 13%. The treatment, including admission allergovaccine was more effective than pharmacotherapy in atopical bronchial asthma ($p<0,05$). The study proved the high safety of low-dose oral allergovaccine.

Conclusion: The low-dose oral allergovaccine AV-2P reduced the symptoms of asthma, prevented exacerbation of asthma and had high safety. The treatment by allergovaccine AV-2P decreased dermal sensibilization to an allergen, level of specific IgE and level of IL-10, TGF- β .

($p=0,02$), тогда как после стандартной фармакотерапии продукция цитокинов существенно не повышалась.

Выводы: доказана клиническая эффективность и безопасность пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П при atopической бронхиальной астме, что сопровождалось снижением кожной реактивности к аллергенам, модуляцией уровней IgE-антител к аллергену *D. pteronyssinus*, уровней IL-10 и TGF- β .

Ключевые слова

Низкодозовая пероральная аллерговакцина, atopическая бронхиальная астма.

Keywords

Low-dose oral allergovaccina, atopical bronchial asthma.

Введение

В последние десятилетия во всем мире отмечается рост распространенности аллергических заболеваний. По данным мировой статистики почти 0,5 млрд людей страдают ринитом [1] и около 300 млн – астмой [2]. Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов считает, что тенденция к увеличению заболеваемости будет прослеживаться и далее, без перспективы снижения, и менее, чем через 15 лет более половины населения Европы будет страдать теми или иными видами аллергии [3]. Важность проблемы определена не только с медицинской, но и с экономической позиции в виду широкого распространения аллергических заболеваний, их хронического течения, необходимости длительной терапии, значительных финансовых затрат для государства и каждого пациента.

ВОЗ признано [4], что наиболее значимым и эффективным методом противорецидивного лечения аллергических заболеваний является иммунотерапия аллерговакцинами - специфическая аллерговакцинация (САВ). Метод основан на введении в организм больного возрастающих доз причинно-значимого аллергена, что приводит к формированию иммунологической толерантности (неотвечаемости), результатом которой является уменьшение или полное исчезновение клинических симптомов заболевания, предупреждение его прогрессирования и уменьшение зависимости от фармакотерапии.

Иммунологическую толерантность к аллергену можно получить при мукозальной САВ, особенно при сублингвально-пероральном приеме аллергена [4, 5]. В сравнении с парентеральными методами САВ, пероральный метод обладает рядом достоинств: увеличивает безопасность лечения, является безболезненным, удобным для больного, позволяет сократить сроки

стационарного лечения и способствует удешевлению его стоимости. Как показано в различных исследованиях, эффективность пероральной САВ значительно варьирует - от 55 до 95%, что связано с отсутствием специальных форм аллерговакцин для перорального применения, приемом различных доз аллерговакцин, недостаточной осведомленностью о механизмах их действия [5, 6, 7]. Наряду с высокодозовой, существует низкодозовая толерантность к аллергенам. В эксперименте на мышах нами показана возможность их десенсибилизации низкими дозами аллергенов [6]. В период с 2006 по 2011 гг нами проводилась работа по созданию низкодозовой пероральной аллерговакцины, результатом которой явилась регистрация в 2011г лекарственного средства «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П».

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности аллерговакцины АВ-1П у пациентов с atopической бронхиальной астмой (АБА) в сравнении со стандартной фармакотерапией.

Материалы и методы

Дизайн исследования – рандомизированное открытое проспективное исследование в параллельных группах. Исследование проведено согласно решению Министерства здравоохранения Республики Беларусь в соответствии с программой, утвержденной фармкомиссией МЗ РБ; исследование выполнялось на базе аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы.

Длительность исследования составила 7 месяцев, из них продолжительность приема пероральной аллерговакцины – 6 месяцев.

Критерии включения в исследование: наличие АБА, сенсibilизация к аллергенам, входящим в состав аллерговакцины АВ-1П, наличие

клинико-anamnestического подтверждения релевантности аллергенов; возраст пациентов – 18-55 лет; получение письменного информированного согласия на добровольное участие в исследовании.

Критерии не включения: период обострения на момент включения и тяжелое течение астмы; обострения сопутствующих тяжелых заболеваний, злокачественные новообразования, острые инфекционные заболевания и обострение хронической инфекции; период беременности и лактации.

Критерии исключения испытуемых из исследования: обострение хронических заболеваний, находящихся ранее в фазе ремиссии (гепатит, нефрит, холецистит и др.); нарушение испытуемым режима приема исследуемого препарата; нежелание испытуемого по каким-либо причинам продолжать участие в исследовании.

Характеристика испытуемых. В исследовании приняли участие 55 пациентов с АБА легкого персистирующего и среднетяжелого течения, с контролируруемыми, частично-контролируемыми и неконтролируемыми симптомами (по критериям GINA-2008, 2011), с доказанной в результате аллергологического обследования аллергией к бытовым и клещевым аллергенам. Основная 1-я группа (33 пациента) получала пероральную низкодозовую аллерговакцину АВ-1П согласно инструкции по применению и стандартную фармакотерапию астмы в соответствии с утвержденными протоколами [8, 9,

10]. Во 2-ю группу сравнения включены пациенты (22), которым назначалась только стандартная фармакотерапия астмы.

1-ю группу (АВ-1П) составили 10 мужчин и 13 женщин, средний возраст $34,1 \pm 11,31$ (среднее значение \pm sd) года. 2-ю группу (стандартная фармакотерапия) составили 6 мужчин и 16 женщин, средний возраст $45,6 \pm 10,4$ года. Завершили курс лечения аллерговакциной 81,8% (27/33) пациентов 1-й группы. Выбыли из 1-й группы 6 пациентов (18,2%; 6/33), из 2-й группы – 2 пациента (9%; 2/22), с которыми была потеряна связь. В таблице 1 представлена характеристика пациентов с АБА.

Различий по длительности заболевания, наличию отягощенной наследственности, предыдущим курсам САВ, степени тяжести и уровню контроля над симптомами астмы между группами не наблюдалось.

Характеристика аллерговакцины. Пероральная низкодозовая аллерговакцина АВ-1П (регистрационное удостоверение 1/12/1941, приказ МЗ РБ от 21.12.2011 № 1230, КЛС № 12 от 01.12.2011) имела следующий состав на 1 таблетку:

Активные компоненты АВ-1П (в соотношении 2:1:1:1): аллерген из домашней пыли D4 – 0,02 мкг; аллерген из пера подушки D4 – 0,01 мкг; аллерген из пылевого клеща D. pteronyssinus D4 – 0,01 мкг; аллерген из библиотечной пыли D4 – 0,01 мкг (суммарно 5 PNU).

Вспомогательное вещество: микрокристаллическая целлюлоза – 120 мг.

Таблица 1. Клинико-функциональная и аллергологическая характеристика пациентов

Показатели	Группы, метод лечения, число пациентов	
	1-я, аллерговакцина АВ-1П, n=33	2-я, фармакотерапия, n=22
Длительность заболевания, годы	10,67 \pm 9,6 (1-37, Min-Max)	7,34 \pm 5,8 (1-20, Min-Max)
Отягощенная наследственность по аллергии	14 (42%)	15 (52%)
Предыдущие курсы специфической аллерговакцинации	8 (24%)	4 (14%)
Частота контролируемой и частично контролируемой АБА	9 (27%)	5 (23%)
Частота неконтролируемой АБА	24 (73%)	17 (77%)
ОФВ ₁ , % от должного	88,37 \pm 15,02 (95% ДИ 55-107)	77,7 \pm 18,3 (95% ДИ 47-103)
АБА, легкое течение	19 (58%)	10 (45%)
АБА, среднетяжелое течение	14 (42%)	12 (55%)
АБА в сочетании с аллергическим ринитом	32 (97%)	15 (68%)
Наличие полисенсibilизации	14 (42%)	15 (52%)

Аллергены, включенные в состав пероральной аллерговакцины АВ-1П, произведены ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова (Российская Федерация).

Способ применения и дозировка. Пациенты принимали таблетки вне зависимости от приема пищи. Таблетку помещали в ротовую полость для контакта со слизистой оболочкой ротоглотки на 1-2 минуты, затем проглатывали, осуществляя прием по схеме (таблица 2).

Оценка эффективности терапии. Эффективность терапии в группах оценивали, учитывая данные всех пациентов, завершивших исследование.

Первичными конечными точками были: уровень контроля (в баллах) симптомов астмы (опросник Asthma Control Test - АСТ [11]), снижение потребности в β_2 -агонистах (АСТ) и ингаляционных глюкокортикостероидах (иГКС) (по разработанной нами шкале). Шкала оценки использования пациентами иГКС: по 1-2 дозе 2 раза в день - 3 балла; по 1-2 дозе 1 раз в день - 1,5 балла; иГКС+ β_2 -агонисты длительного действия по 1-2 дозе 2 раз в день - 4 балла или 1 раз в день - 2 балла. Учитывали ежедневную потребность в лекарственных средствах (ЛС) в течение месяца наблюдения перед визитом к врачу. Все показатели оценивались исходно, через 3 и 6 месяцев терапии, а также спустя 1 месяц после ее окончания.

В исследовании учитывались вторичные конечные точки: качество жизни (данные опросника AQ20 [12, 13] до лечения и через 3, 6, 7 месяцев после лечения), количество обострений астмы в период наблюдения, степень улучшения состояния пациентов по общепринятой 4-х балльной шкале оценки эффективности САВ [14]: 0 - неудовлетворительный эффект - состояние пациента не изменилось или ухудшилось; 1 - удовлетворительный эффект, симптомы за-

болевания уменьшились незначительно; 2 - хороший эффект, симптомы заболевания уменьшились значительно; 3 - отличный эффект, симптомы заболевания полностью отсутствуют или имеются незначительные симптомы при контакте с аллергенами.

Специфическое аллергообследование включало оценку внутрикожных тестов с аллергенами, входящими в состав аллерговакцины, и IgE-антител к ним (иммуноферментный анализ с использованием тест-систем DR.Fooke, GmbH, Germany). Определяли также уровни цитокинов в сыворотке крови, отражающих супрессию аллергической реакции - интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) (иммуноферментный анализ с использованием тест-систем «ОАО Цитокин, С-Пб, Россия; DRG Instruments, GmbH, Germany) исходно и через 6 месяцев.

Оценка безопасности терапии. Оценка безопасности аллерговакцины АВ-1П проведена у всех пациентов, полностью завершивших исследование, а также у выбывших из исследования на любом этапе его проведения по причине развития побочных реакций и осложнений. В соответствии с международными стандартами [5, 6] безопасность оценивалась путем учета частоты (в днях) и выраженности побочных местных (наличие зуда слизистых оболочек ротовой полости, отека губ или языка, боли в животе, диареи) и/или общих (интенсивность в баллах) реакций на аллерговакцину. Проведено исследование общего анализ крови, общего анализ мочи, биохимического анализа крови на 7 день приема аллерговакцины АВ-1П, мониторинг функции внешнего дыхания - на 7 день лечения и через 7 месяцев (проведено на автоматизированном многофункциональном спирометре МАС-2Б, ООО «Белинтелмед», Республика Беларусь).

Таблица 2. Схема приема пероральной аллерговакцины АВ-1П

Длительность приема	Доза аллерговакцины		Кратность приема
Фаза набора дозы	1-я неделя	1 таблетка 1 раз в день	Ежедневно
	2-я неделя	2 таблетки 1 раз в день	Ежедневно
	3-я неделя	2 таблетки 1 раз в день	Ежедневно
	4-я неделя	2 таблетки 1 раз в день	Ежедневно
Фаза поддерживающих доз	2-6 месяцы	2 таблетки 1 раз в день	2 раза в неделю
Суммарная курсовая доза - 6,85 мкг (685 PNU)			

Статистическая обработка данных. Статистический анализ данных произведен с помощью программ «Statistica 6,0». Проверка гипотез о виде распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. К количественным признакам, имеющим нормальное распределение, применяли параметрические методы и использовали t-критерий Стьюдента. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, а также к качественным (порядковым и номинальным) признакам применяли непараметрические методы и использовали критерий Манна-Уитни. Данные исследований представляются в виде среднее значение, стандартное отклонение (M, SD) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению, и медиана - интерквартильный размах (Me, 25%-75%) - для не подчиняющихся нормальному распределению значений. Для определения меры связи двух количественных параметров использовали анализ ранговой корреляции Spearman (непараметрический) с уровнем статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Динамика симптомов АБА (по данным теста АСТ). Установлено, что пероральная аллерговакцина АВ-1П оказывала благоприятное влияние на течение астмы (таблица 3).

После 3-х месяцев лечения аллерговакциной АВ-1П существенно большее число пациентов (21/29; 72,4%) достигли контролируемого или частично контролируемого течения астмы в сравнении с данными до лечения (9/33; 27,3%), ($p=0,03$ - критерий Фишера). После окончания приема АВ-1П (через 6 месяцев) контролируемое течение АБА сохраняется у большинства пациентов (17/27; 63%), ($p=0,07$), как и спустя месяц после лечения (21/27; 77,8% против 9/33; 27,3% пациентов исходно, $p=0,03$).

Число пациентов 2-й группы, достигших контроля симптомов астмы через 3 месяца от начала лечения, имело тенденцию к увеличению и составило 60% случаев по сравнению с исходным уровнем (27,3%), ($p=0,1$). Но в дальнейшем показатель снижался (через 6 месяцев - 40% случаев (8/20) контролируемой или частично-контролируемой астмы, $p > 0,05$), и через 7 месяцев был близок к исходному уровню ($p > 0,05$) и составил 25%.

Общий результат АСТ-теста в баллах, демонстрирующий уменьшение симптомов и тяжести АБА, существенно возрос на фоне приема АВ-1П (с 17,85 исходно до 20,43 балла через 7 меся-

цев, $p < 0,001$) и достоверно различался с исходными данными в течение всего периода наблюдения. У пациентов 2-й группы контроль над симптомами АБА также увеличился через 3 месяца от начала лечения (с 17,95 исходно до 19,9 балла, $p < 0,001$), сохранялся и через 6 месяцев (с 17,95 исходно до 18,95 балла, $p < 0,05$), однако через 7 месяцев снизился до 18,4 балла, существенно не различаясь от исходного значения ($p > 0,05$). На этапе 7 месяца наблюдения выявлялись существенные различия между 1-й и 2-й группами по результату АСТ: в группе АВ-1П 21,61 балла, в группе сравнения - 18,4 балла ($p_{1-2}=0,001$).

Валидизированный опросник АСТ позволяет оценить частоту симптомов астмы: самый высокий показатель, подтверждающий отсутствие приступов астмы за последние 4 недели, предшествующие визиту к врачу равен 5 баллам, самый худший, соответствующий приступам астмы чаще, чем раз в день - 1 баллу.

Количественная оценка частоты симптомов астмы у испытуемых отражена в таблице 4.

Установлено, что прием пероральной аллерговакцины АВ-1П в течение 6 месяцев снизил частоту симптомов астмы на 21% ($p < 0,001$). Во 2-й группе пациентов, получающих только стандартную фармакотерапию в течение 6 мес, не отмечено уменьшение частоты симптомов астмы. Через 6 и 7 месяцев у пациентов группы АВ-1П достоверно реже наблюдались симптомы астмы, чем в группе сравнения ($p_{1-2}=0,01$ и $p_{1-2}=0,002$, соответственно).

Динамика потребности в β_2 -агонистах и иГКС у пациентов с АБА. Как видно из таблицы 5, потребность в ЛС неотложной помощи снизилась после первых 3-х месяцев лечения у пациентов обеих групп ($p < 0,001$).

После 6 месяцев наблюдения β_2 -агонисты чаще использовали пациенты группы сравнения: 3,90 балла против 4,48 балла у пациентов группы АВ-1П ($p_{1-2}=0,01$). Объем терапии I_2 -агонистами в группе сравнения не изменялся ($p=0,7$), в группе АВ-1П - на 30,5% (-25,0-0,0), ($p < 0,001$), различия между 1-й и 2-й группами достоверны ($p_{1-2}=0,03$). Через 7 месяцев в группе сравнения, по-прежнему, чаще использовались ЛС неотложной помощи: 4,0 балла против 4,33 балла ($p_{1-2}=0,02$).

Ингаляционные глюкокортикостероиды до включения в исследование использовали немногие пациенты: только 3 пациента (9%; 3/33) 1-й группы и 7 пациентов (32%; 7/22) 2-й группы. По рекомендации врача в 1-й группе иГКС ста-

Таблица 3. Динамика уровня контроля над симптомами АБА (баллы) на фоне терапии АВ-1П по сравнению с фармакотерапией по данным АСТ-теста (медиана, интерквартильный размах 25%-75%)

Группы, метод лечения	Уровень контроля астмы, баллы	Этапы исследования, число пациентов					P _{исх-3}	P _{исх-6}	P _{исх-7}
		исходно	3 мес	6 мес	7 мес				
1-я, АВ-1П	Неконтролируемая астма	16,12 (15,0-18,0) n=24	16,63 (15,5-18,0) n=8	17,6 (18,0-18,0) n=10	17,83 (18,0-18,0) n=6	0,03	0,1	0,02	
	Контролируемая и частично контролируемая астма	22,22 (21,0-23,0) n=9	21,71 (21,0-23,0) n=21	22,0 (20,0-24,0) n=17	21,43 (20,0-22,0) n=21	0,03	0,07	0,02	
	Общий результат АСТ	17,79 (16,0-20,0) n=33	20,31** (18,0-22,0) n=29	20,37** (18,0-22,0) n=27	20,62** (20,0-22,0) n=27				
2-я, фармакотерапия	Неконтролируемая астма	16,94 (16,0-18,5) n=16	18,22 (18,0-18,5) n=8	17,58 (17,0-18,0) n=12	17,67 (16,0-19,0) n=15	0,2	0,4	0,6	
	Контролируемая и частично контролируемая астма	20,7 (20,0-21,0) n=6	24,27 (20,0-22,0) n=12	21,0 (20,0-21,5) n=8	20,6 (20,0-21,0) n=5	0,1	0,4	0,6	
	Общий результат	17,95 (16,0-20,0) n=22	19,9** (18,0-21,5) n=20	18,95* (18,0-20,0) n=20	18,4 (17-19,5) n=20				
Отличие общего результата АСТ между 1-й и 2-й группами		P ₁₋₂ =0,8	P ₁₋₂ =0,23	P ₁₋₂ =0,05	P ₁₋₂ =0,001				

Примечания:

1. P_{исх-3} – различия числа пациентов по показателю контроля над симптомами астмы исходно и через 3 месяца терапии (критерий Фишера); P_{исх-6} – различия того же показателя исходно и через 6 месяцев терапии; P_{исх-7} – различия того же показателя исходно и через 7 месяцев.

2. * - p<0,05 и ** - p<0,001 - различия результата АСТ-теста в группе по сравнению с исходной величиной.

3. P₁₋₂ – различия между группами.

Таблица 4. Динамика частоты симптомов астмы в баллах на фоне терапии пероральной низкодозовой аллерговакциной АВ-1П по сравнению со стандартной фармакотерапией по данным вопросника АСТ (баллы)

Группы	Частота симптомов астмы (медиана, интерквартильный интервал 25%-75%), число пациентов			
	Исходно	3 месяца	6 месяцев	7 месяцев
1-я, АВ-1П	3,54 (3, 0-4, 0) n= 33	4,14* (4,0-5,0) n= 29	4,30* (4,0-5,0) n= 27	4,26* (4,0-5,0) n= 27
2-я, фармако- терапия	3,48 (3,0-4,0) n= 22 p _{1,2} =0,9	4,05* (4,0-4,0) n= 20 p _{1,2} =0,3	3,65 (3,0-4,0) n=20 p _{1,2} =0,01	3,70 (3,0-4,0) n= 20 p _{1,2} =0,002

Примечания: p<0,001 – различия по сравнению с исходной величиной; p_{1,2} - различия между 1-й и 2-й группами; p<0,05 по сравнению с исходной величиной.

Таблица 5. Изменение потребности в β₂-агонистах короткого действия по данным АСТ-теста на фоне терапии пероральной аллерговакциной АВ-1П по сравнению с фармакотерапией (баллы, Ме, интерквартильный размах 25%-75%)

Группы, метод лечения	Этапы исследования, число пациентов (n)			
	исходно	3 месяца	6 месяцев	7 месяцев
1-я, АВ-1П	3,83 (3,0-4,0) n= 33	4,41* (4,0-5,0) n= 29	4,48 * (4,0-5,0) n= 27	4,33* (4,0-5,0) n= 27
2-я, фармакотерапия	3,86 (3,0-4,0) n= 22 p _{1,2} =0,3	4,40* (4,0-5,0) n= 20 p _{1,2} =0,4	3,90 (3,0-4,0) n= 20 p _{1,2} =0,01	4,00 (3,0-4,0) n=20 p _{1,2} =0,02

Примечания: * - p<0,001 – по сравнению с исходной величиной; p_{1,2} - различия между 1-й и 2-й группами.

ли использовать 11 пациентов, но в дальнейшем с 4-мя из них была потеряна связь и они были исключены из исследования. Через 3 месяца 7 пациентов (24%; 7/29) группы АВ-1П применяли иГКС, через 6 месяцев – 6 пациентов (22%; 6/27), через 7 месяцев – 5 пациентов (19%; 5/27). Во второй группе исходно иГКС использовали 7 пациентов, через 3 и 6 месяцев – 5 пациентов (25%; 5/20). В обеих группах объем терапии иГКС постепенно снижался: через 6 месяцев в 1-й группе на 50% (50,0-50,0) по сравнению с исходным (p=0,1), во 2-й – на 35,7% (0,0-100,0), (p=0,1), межгрупповых различий выявлено не было (p_{1,2}=0,46) в связи с недостаточным количеством наблюдений.

Степень улучшения состояния пациента после САВ пероральной аллерговакциной АВ-1П по оценке врача и пациента. Результаты оценки эффективности лечения АБА аллерговакциной АВ-1П врачом и самим пациентом совпадали: отличные результаты – у 11% (3 пациента из 27); хорошие – у 82% (22/27); удовлетворительные – у 7% (2/27); неудовлетворительных результатов не наблюдалось.

Частота обострений АБА. В период исследования изучался риск неблагоприятных исходов АБА, в частности, число обострений заболевания. В группе АВ-1П обострения астмы регистрировались реже, чем в группе сравнения: 5 из 27 против 12 из 20 пациентов соответственно (p_{1,2}=0,04 - критерий Фишера). Случаев применения системных ГКС или госпитализаций по поводу обострения АБА на фоне приема АВ-1П и в группе сравнения не было. Выявлено, что факторами, приводящими к обострению астмы у пациентов, в большинстве случаев были острые респираторные инфекции, в некоторых случаях осложнившиеся бронхитом, или контакты с причинно-значимыми аллергенами (ремонт квартиры, пребывание в деревянных постройках).

Качество жизни пациентов с атопической бронхиальной астмой по данным вопросника AQ20. Самый высокий показатель качества жизни по опроснику AQ 20 равен 0 баллов, а самый худший – 20 баллов. Как видно из данных, приведенных в таблице 6, до лечения качество жизни пациентов оценивалось в 9-14 баллов без межгрупповых различий.

Таблица 6. Изменения показателей качества жизни пациентов с АБА по опроснику AQ20 в баллах (медиана, интерквартильный размах 25%-75%)

Группы	Этапы исследования, число пациентов			
	До лечения	3 месяца	6 месяцев	7 месяцев
1-я, алерго-вакцина	11,39 (9,0-14,0)	8,0* (5,0-10,0)	6,96* (4,0-10,0)	7,30* (5,0-10,0)
АВ-1П	n= 33	n= 30	n= 27	n= 27
2-я, фармако-терапия	10,95 (8,0-14,0)	7,60* (5,0-10,0)	9,0** (7,0-11,0)	9,99 (8,0-12,0)
	n=22	n=20	n=20	n=20
	p _{1,2} =0,8	p _{1,2} =0,6	p _{1,2} =0,017	p _{1,2} =0,005

Примечания: * - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$ – различия в сравнении с исходной величиной; p_{1,2} – различия между группами.

После приема АВ-1П у пациентов качество жизни значительно улучшилось ($p < 0,001$), примерно на 4 балла (с 11 до 7). Во 2-й группе (фармакотерапия) через 3 месяца качество жизни несущественно возросло к исходному уровню, и было ниже в сравнении с группой АВ-1П ($p_{1,2} = 0,005$). Во 2-й группе (фармакотерапия) качество жизни пациентов также возросло через 3 ($p < 0,001$) и 6 ($p < 0,01$) месяцев, но в дальнейшем приблизилось к исходному уровню ($p > 0,05$). Через 6 и 7 месяцев стандартной фармакотерапии качество жизни пациентов было существенно ниже в сравнении с группой АВ-1П ($p_{1,2} = 0,02$ и $p_{1,2} = 0,005$, соответственно).

Влияние АВ-1П на степень кожной сенсибилизации к причинно-значимым аллергенам. Кожные тесты с аллергенами, входящим в состав АВ-1П, проведены через 6 месяцев приема аллерговакцины 15 пациентам (55,6%; 15/27), (таблица 7).

Через 6 месяцев у 12 из 15 (80%) обследованных пациентов группы АВ-1П выявлено снижение кожной сенсибилизации к аллергену домашней пыли - интенсивность внутрикожного теста уменьшилась на 1 «+» или 2 «+», и только у 3-х пациентов кожный тест не изменился ($p = 0,01$). У 8 из 15 (53,3%) пациентов наблюдалось снижение кожной сенсибилизации на 2 и более аллергенов.

Динамика специфического IgE у пациентов с АБА. В нашем исследовании содержание антигенов класса IgE к аллергену *D. pteronyssinus* в сыворотке крови пациентов в процессе лечения изменялось разнонаправленно (таблица 8).

В 1-й группе уровень IgE-антител в сыворотке крови снизился – у 37,5% пациентов, повысился – у 37,5%, не изменился – у 25% пациен-

тов. Во второй группе уровень антител повысился только у 18,2% пациентов, тогда как у 81,8% не претерпел изменений ($p_{1,2} = 0,05$). По результатам динамики уровней IgE-антител к *D. Pteronyssinus* через 6 месяцев лечения аллерговакциной АВ-1П пациенты разделились на 2 подгруппы: «А» - уровень IgE-антител повысился по сравнению с исходным (до лечения) и «В» - уровень IgE-антител снизился (таблица 9).

Выявлено, что в подгруппе «А» уровень IgE был исходно несколько ниже ($p = 0,1$), чем в подгруппе «В». Обращает на себя внимание, что исходно более высокий уровень в подгруппе «В» (11,31 kU/L) после лечения понизился (5,07 kU/L), ($p = 0,03$), и наоборот, исходно более низкий уровень IgE-антител в подгруппе «А» (3,24 kU/L) через 6 месяцев приема аллерговакцины существенно повысился (8,92 kU/L), ($p = 0,02$). Следовательно, повышение или понижение уровня IgE-антител после САВ в известной мере зависит от исходного его уровня у пациентов. Во 2-й группе (стандартная фармакотерапия) уровень IgE-антител к аллергену *D. Pteronyssinus* существенно не изменился: исходно 2,46 kU/L (0,03-0,03), через 6 месяцев 3,65 kU/L (0,03-5,47), ($p > 0,05$).

Нами был проведен корреляционный анализ эффективности лечения аллерговакциной АВ-1П с уровнем IgE-антител у пациентов к аллергену *D. Pteronyssinus* в сыворотке крови (таблица 10).

В подгруппах «А» и «В» пациентов с разнонаправленной динамикой IgE-антител после лечения аллерговакциной не было выявлено корреляционной зависимости между изменением уровня IgE-антител с клинической эффективностью лечения ($r = -0,28$; $p = 0,4$; $n = 16$). Обнаружено, что понижением уровня IgE-антител после

Таблица 7. Изменение кожной сенсibilизации к причинно-значимым аллергенам у пациентов АБА через 6 месяцев приема аллерговакцины АВ-1П (оценка по шкале от 1 «+» до 4-х «+»)

Аллергены	Кожная сенсibilизация (Ме, 25%-75%), n= 15		р-значение	Число пациентов с различной динамикой кожного теста
	До лечения	Через 6 месяцев		
Домашняя пыль	1,95 (1,5-2,5)	1,30 (1,0-1,5)	p=0,01	↓n=12 ↓n=3
<i>D. pteronyssinus</i>	2,20 (2,0-3,0)	2,00 (1,5-3,0)	p=0,29	↓n=7 ↑n=1 ↓n=7
Перо подушки	1,50 (1,0-2,0)	1,30 (0,5-1,25)	p=0,5	↓n=5 ↑n=2 ↓n=8
Библиотечная пыль	1,30 (1,0-1,5)	1,33 (1,0-1,5)	p=1,0	↑n=5 ↑n=2 ↓n=8

Примечания: р – различия по сравнению с исходной величиной; ↓n – число пациентов со снижением кожной сенсibilизации к аллергену, ↑n – с увеличением, ↓n – число пациентов без изменений кожной сенсibilизации к аллергену.

Таблица 8. Число пациентов с изменением уровня IgE-антител к аллергену клеща домашней пыли *D. pteronyssinus* после окончания приема аллерговакцины в сравнении с фармакотерапией

Группы больных, метод лечения, число пациентов	Динамика IgE-антител через 6 месяцев лечения		
	↓IgE	↑IgE	↓IgE
1-я, пероральная аллерговакцина, n=16	6 (37,5%)	6 (37,5%)	4 (25%)
2-я, фармакотерапия, n=11	0 _{p_{1,2}=0,06}	2 (18,2%) _{p_{1,2}=0,4}	9 (81,8%) _{p_{1,2}=0,03}

Примечания: ↓IgE - снижение уровня IgE-антител; ↑IgE - повышение уровня; ↓IgE - отсутствие динамики уровня IgE-антител; p_{1,2} - различия между 1-й и 2-й группами по числу пациентов с различной динамикой IgE-антител (критерий Фишера).

Таблица 9. Динамика уровня IgE-антител в сыворотке крови пациентов на фоне терапии аллерговакциной АВ-1П (kU/L, Ме, 25%-75%)

Подгруппа, число пациентов	До лечения	Через 6 месяцев	р-значение	% изменения IgE-антител
«А» (↑IgE), n=6	3,24 (0,03-9,94)	8,92 (0,25-14,23)	0,02	175,3
«В» (↓IgE), n=6	11,31 (2,69-17,7)	5,07 (0,04-10,36)	0,03	55,2

Примечания: р- достоверность различий по сравнению с исходными данными; p_{1,2} - различия исходного уровня IgE-антител между подгруппами «А» и «В».

Таблица 10. Эффективность аллерговакцинации у пациентов с различной динамикой уровня IgE-антител и кожной сенсibilизации к аллергену *D. Pteronyssinus*

Результат лечения	Динамика IgE-антител, число пациентов			Динамика внутрикожного теста с <i>D. Pteronyssinus</i>		
	↓IgE	↑IgE	↓IgE	↓	↑	↓
Отличный	%	%	%	%	%	%
Хороший	5	5	4	6	1	6
Удовлетворительный	1	1	%	1	%	1

Примечание: ↓ - снижение, ↑ - увеличение и ↓ - отсутствие динамики показателей.

приема АВ-1П взаимосвязано с уменьшением кожной сенсибилизации к аллергену *D. pteronyssinus* ($r=0,68$; $p=0,005$, $n=15$).

Динамика цитокинового статуса у пациентов с АБА. В соответствии с результатами исследования уровня ИЛ-10 до и после лечения все пациенты были разделены на 2 подгруппы: «А» - с повышением уровня ИЛ-10; «В» - с понижением уровня ИЛ-10 (таблица 11).

Как оказалось, повышению уровня ИЛ-10 после лечения аллерговакциной соответствовали исходно более низкие его значения в подгруппе «А» и, наоборот. На фоне приема АВ-1П через 6 месяцев у 6 пациентов (38%, 6/16) уровень ИЛ-10 существенно увеличился относительно исходного, в среднем на 87,46%

($p=0,03$), у 10 пациентов (62%; 10/16) - снизился на 18,43% ($p=0,005$). Напротив, во 2-й группе, получающей симптоматическую терапию, достоверного повышения уровня ИЛ-10 в подгруппе А не зарегистрировано, а у 6 пациентов показатель снизился на 79,5% ($p=0,04$). В подгруппе В 2-й группы, в которой ИЛ-10 был понижен, отмечено его увеличение ($p=0,04$) через 6 мес. В нашем исследовании описанные изменения уровня ИЛ-10 не оказывали влияния на эффективность лечения пероральной АВ-1П ($r=-0,1$; $p=0,7$): даже в отсутствие повышения уровня этого цитокина самочувствие пациентов улучшалось.

Доказано, что низкодозовая САВ влияет на уровень TGF- β (таблица 12).

Таблица 11. Динамика уровня ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов на фоне терапии аллерговакциной АВ-1П в сравнении с фармакотерапией

Группа, метод лечения	Подгруппа, число пациентов	ИЛ-10, пг/мл, Ме (25-75%)		р-значение	% изменения уровня ИЛ-10
		До лечения	Через 6 месяцев		
1-я группа, АВ-1П	«А» (\uparrow ИЛ-10), n=6	124,04 (27,93-225,79)	232,53 (63,43-301,03)	p=0,03	87,46
	«В» (\downarrow ИЛ-10), n=10	204,79 (30,26-75,05)	167,03 (7,34-48,95)	p=0,005	18,43
2-я группа, фармакотерапия	«А» (\uparrow ИЛ-10), n=6	25,98 (10,6-39,97)	47,34 (20,39-57,92)	p=0,22	82,21
	«В» (\downarrow ИЛ-10), n=6	64,94 (19,03-57,11)	13,31 (1,27-20,39)	p=0,04	79,50

Примечание: р - различия по сравнению с исходными данными в подгруппах.

Таблица 12. Динамика уровня TGF- β в сыворотке крови пациентов на фоне терапии аллерговакциной АВ-1П в сравнении с фармакотерапией

Группа, метод лечения	Подгруппа, число пациентов	TGF- β , пг/мл, Ме (25-75%)		р - значение	% изменения показателя
		До лечения	Через 6 месяцев		
1-я группа, аллерговакцина АВ-1П	«А» (\uparrow TGF- β), n=7	113,20 (79,9-140,27)	242,05 (145,19-306,38)	0,02	113,8
	«В» (\downarrow TGF- β), n=9	248,5 (158,73-311,30)	87,36 (56,37-111,98)	0,008	64,9
2-я группа, фармакотерапия	«А» (\uparrow TGF- β), n=4	128,58 (89,82-167,34)	209,48 (105,80-233,17)	0,13	62,9
	«В» (\downarrow TGF- β), n=8	206,87 (84,90-321,76)	83,82 (33,22-143,35)	0,013	59,5

Примечания: р - различия по сравнению с исходными данными в подгруппах.

Оказалось, что, как и в случаях с динамикой уровня IgE-антител и IL-10, изменение уровня TGF- β после лечения пероральной аллерговакциной в 1-й группе зависел от его исходного содержания в сыворотке крови: при повышенном уровне он понижался, при сниженном – повышался. Так, в подгруппе «А» 1-й группы уровень TGF- β был исходно ниже 113,2 пг/мл, чем в подгруппе «В» - 248,5 пг/мл ($p=0,049$). Через 6 месяцев приема АВ-1П уровень этого цитокина в подгруппе «А» увеличился на 113,8% к исходному уровню ($p=0,02$) у 43,8% (7/16) пациентов. После обычной фармакотерапии его пониженный уровень в подгруппе А этой 2-й группы не увеличился ($p=0,13$). В подгруппах В обеих групп выявлено снижение уровня TGF- β через 6 месяцев: после приема АВ-1П на 64,9% ($p=0,008$), а после обычной фармакотерапии – на 59,48% ($p=0,013$). Описанные изменения уровня TGF- β не оказывали влияния на эффективность лечения пероральной АВ-1П ($r=-0,03$; $p=0,9$).

Безопасность применения пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П

Побочные реакции наблюдались у 9% пациентов (у 3 из 33 пациентов) на первой неделе приема аллерговакцины АВ-1П. Местные реакции (зуд слизистых оболочек ротовой полости, першение в горле) зарегистрированы у 2-х пациентов (6,0%), были типичными для сублингвальной и пероральной САВ, сохранялись в течение 2-х дней. Системная аллергическая реакция (зуд кожи) наблюдалась у 1-го пациента (3,0%), ее степень тяжести была минимальной и оценивалась в 1 балл, продолжительность составила 2 дня. Ни в одном случае не потребовалась отмена аллерговакцины, все симптомы купированы антигистаминными ЛС. Не было выявлено изменений биохимических показателей крови, общего анализа крови, мочи у пациентов, получавших пероральную аллерговакцину. Ухудшения функции внешнего дыхания через 7 дней и 6 месяцев приема АВ-1П по сравнению с исходными данными не зарегистрировано.

Обсуждение

Проведенное исследование является первым рандомизированным открытым испытанием эффективности и безопасности нового лекарственного средства «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П».

Потребность в разработке пероральной аллерговакцины вызвана, во-первых, большим

интересом клиницистов к безопасным мукозальным методам САВ – сублингвальному и пероральному, во-вторых, отсутствием на фармацевтическом рынке пероральных аллерговакцин. Известны сублингвальные высокодозовые аллерговакцины производства фирмы Sevaфарма (Чехия), содержащие водно-солевые экстракты пыльцевых аллергенов и аллергенов из клещей домашней пыли в концентрациях 5000-10 000 PNU (protein nitrogen unit – единицы белкового азота). Новая пероральная низкодозовая аллерговакцина АВ-1П содержит широко распространенные бытовые аллергены (домашняя пыль, перо подушки, библиотечная пыль) и аллерген пылевого клеща *D. Pteronyssinus*, и является импортзамещающим препаратом, не имеющим аналогов во всем мире.

Анализ данных литературы демонстрирует, что влияние курсовой дозы аллергена, применяемого внутрь, на эффективность САВ изучено недостаточно. В большинстве исследований при пероральной и сублингвальной САВ использовали дозы аллергенов в 5-100 раз выше, чем при подкожном введении аллергена. В современном обзоре по сублингвальной САВ имеются указания на отсутствие прямой зависимости эффекта от дозы аллергена [5], однако при пероральной САВ такие исследования до настоящего времени не проводились. Число исследований, посвященных изучению низкодозовой пероральной аллерговакцинации, крайне ограничено [7, 15, 16]. Согласно существующей классификации [17] САВ считается низкодозовой, если ежемесячная доза принимаемых пероральных или сублингвальных аллергенов меньше в 2 и более раз ежемесячной парентеральной дозы. В нашей аллерговакцине АВ-1П она меньше ежемесячной парентеральной примерно в 10-11 раз. Настоящее исследование проведено в соответствии с общепринятыми международными стандартами, регламентирующими клинические испытания аллерговакцин [5, 6, 18, 19].

Возможность достижения низкодозовой пероральной толерантности к аллергену продемонстрирована лишь в немногих экспериментальных [20, 21] и клинических исследованиях [7, 15, 16]. В нашей работе было получено подтверждение безопасности пероральных аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П и доказано, что данные лекарственные средства десенсибилизируют мышей при введении их низких доз перорально чувствительным животным [22].

Как известно, таблетированные формы ЛС являются наиболее востребованными среди па-

циентов, поскольку повышают приверженность к лечению [22]. В условиях в реальной клинической практики, когда пациенты получают сублингвальные или пероральные аллерговакцины на дому, приверженность испытуемых плану терапии остается одной из основных проблем, возникающих по ходу лечения астмы и ринита [5]. В нашем исследовании продемонстрирован высокий уровень комплаенса, поскольку завершили курс лечения пероральной аллерговакциной АВ-1П 81,8% пациентов (27/33), что является хорошим показателем, учитывая объем и длительность исследования.

Большинство пациентов, включенных в исследование, имели неконтролируемое течение АБА, что свидетельствует о недостаточной эффективности лечения астмы в реальной клинической практике. Эти данные согласуются с результатами многоцентровых исследований, демонстрирующих высокую частоту неконтролируемой астмы во всем мире [8, 9], согласно которым полный контроль над симптомами БА достигается у 5% пациентов. Через 6 месяцев приема АВ-1П контролируемое течение АБА достигается у 63% (17/27) пациентов по сравнению с исходным - у 27,3% (9/33), ($p=0,07$), тогда как при стандартной фармакотерапии контроль над астмой регистрируется только у 40% (8/20) пациентов ($p>0,05$). На этапе 7 месяцев наблюдения выявлялись существенные различия между 1-й и 2-й группами по уровню контроля над симптомами астмы ($p_{1-2}=0,001$). Полученные данные доказали преимущество фармакотерапии в комплексе с приемом аллерговакцины АВ-1П над изолированной фармакотерапией. В настоящее время проведение САВ при аллергических заболеваниях не противопоставляется использованию фармакотерапии. Напротив, рекомендуется введение аллерговакцин в комплексе с базисными противовоспалительными и/или антимедиаторными препаратами, что позволяет стабилизировать состояние больного в более ранние сроки [5, 23]. При этом САВ является единственным методом медицинского вмешательства, который потенциально может влиять на естественный ход заболевания, а по эффективности приближается к уровню эффективности фармакологических методов лечения (если не превосходит его) как астмы, так и аллергического ринита [3].

При приеме пероральной аллерговакцины снизилась частота симптомов аллергической бронхиальной астмы на 21% ($p=0,001$). Достигнутые показатели удовлетворяют критериям

оценки эффективности сублингвальной САВ [18], согласно которым эффективность лечения можно считать доказанной при уменьшении симптомов аллергического заболевания не менее чем на 20%.

Обязательным критерием оценки эффективности САВ в соответствии с документами, регламентирующими проведение клинических испытаний, является снижение объема фармакотерапии [18, 19]. У пациентов с АБА объем терапии I₂-агонистами при приеме АВ-1П снизился на 30,5% ($p<0,001$), тогда как при проведении стандартной фармакотерапии только на 1,7% ($p_{1-2}=0,03$). Кроме того, в нашем исследовании при приеме аллерговакцины у пациентов постепенно снижалась доза иГКС, которая через 6 месяцев составила 50% от исходной, правда эти данные недостоверны из-за малого числа наблюдений ($p=0,1$).

В группе АВ-1П обострения астмы регистрировались реже, чем в группе сравнения ($p=0,04$), что подтверждает ее положительный профилактический эффект.

Как известно, аллергические заболевания резко снижают качество жизни пациентов, а также членов их семей, поэтому качество жизни является важным показателем при принятии решений относительно методов лечения [3]. Использование нами опросника AQ20 позволило дать количественную оценку качества жизни у пациентов при разных методах лечения. Результаты исследования показали, что прием АВ-1П значительно и достоверно улучшает качество жизни пациентов с АБА в сравнении с традиционной фармакотерапией ($p_{1-2}=0,005$).

Через 6 месяцев терапии аллерговакциной АВ-1П выявлено изменение кожных тестов к аллергену домашней пыли у 12 из 15 (80%) обследованных пациентов, и только у 3-х пациентов кожный тест не изменился ($p=0,01$). У 8 из 15 пациентов наблюдалось снижение кожной чувствительности к 2-м и более аллергенам, входящим в состав аллерговакцины АВ-1П. Ранее аналогичное влияние пероральной аллерговакцины АВ-1П на специфическую кожную чувствительность было продемонстрировано нами на экспериментальной модели АБА [22]. Снижение кожной сенсibilизации к аллергену после пероральной САВ обнаружено при атопическом дерматите, бронхиальной астме [7, 24, 25], пищевой аллергии [26, 27].

Общепризнано также, что только САВ, но не фармакотерапия, способна повлиять на имму-

нопатогенез аллергического заболевания, изменяя клеточный и гуморальный ответ на аллерген [3]. Нами изучено влияние низких доз аллергена на иммунологические показатели в ранние сроки проведения иммунотерапии. Мы установили, что после пероральной аллерговакцинации АВ-1П уровень IgE-антител к аллергену *D. Pteronyssinus* изменялся разнонаправлено, причем его снижение у 37,5% пациентов или повышение у такого же числа пациентов, видимо, зависело от исходного уровня показателя. В случаях повышения уровня IgE-антител после приема АВ-1П, усиления симптомов аллергии не зарегистрировано. Выявлена взаимосвязь динамики уровня IgE-антител в сыворотке крови с изменениями кожной чувствительности к аллергену *D. pteronyssinus* у пациентов через 6 месяцев приема АВ-1П ($r=0,68$; $p=0,005$), что доказывает супрессирующее действие низкодозовой иммунотерапии на барьерные ткани.

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными о том, что снижение уровня IgE-антител не оказывает влияния на эффективность САВ, а в ранние сроки лечения их уровень может возрастать [5]. После нескольких месяцев от начала подкожной иммунотерапии (6 и более) уровни IgE постепенно снижаются, продолжает нарастать уровень IgG4 и индуцированная активность Treg клеток [28]. При проведении сублингвальной иммунотерапии аллергенами также установлено развитие гуморального иммунного ответа с первоначальным нарастанием и последующим снижением уровня IgE-антител к аллергенам без корреляции с клиническим эффектом. Сообщается, что эти изменения зависят от длительности лечения и дозы аллергена [29], прогрессируют на протяжении как минимум 2 лет [30], хотя и с меньшей скоростью, чем при подкожной аллерговакцинации [31]. По нашим данным снижение или увеличение IgE-антител к аллергену взаимосвязано с их исходным уровнем, а его динамика ассоциирована с эффектом лечения.

Для выявления влияния пероральной аллерговакцины на Т-клеточный иммунный ответ изучалась секреция регуляторными Т-клетками (Treg) IL-10 и TGF- β . Известно, что при сублингвальной САВ в слизистой оболочке носовой полости Т-клеточные реакции развиваются по Th1-типу, что сопровождается увеличением численности пула Т-лимфоцитов, синтезирующих IL-10 [32] и TGF- β [33], и клеток с фенотипом Foxp3+ Treg [34]. Нами впервые обнаружено, что введение низких доз нашей перораль-

ной аллерговакцины АВ-1П модулирует продукцию обоих цитокинов, однако изменение их уровней у разных пациентов носило разнонаправленный характер. Через 6 месяцев после АВ-1П уровень IL-10 увеличился на 87,46% ($p=0,03$) у 38% пациентов, уровень TGF- β - на 113,8% ($p=0,02$) у 43,8% пациентов. После стандартной симптоматической терапии продукция цитокинов существенно не повышалась. Снижение уровня IL-10 после курса АВ-1П на 18,43% ($p=0,005$) обнаружено у 62% пациентов, уровня TGF-I - на 64,9% ($p=0,008$) у 56% пациентов. После фармакотерапии IL-10 снижался на 79,5% ($p=0,04$) у 50% пациентов, TGF- β - на 59,48% ($p=0,013$) у 66,7% пациентов. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о противоречивой динамике содержания IL-10 и TGF- β в процессе проведения сублингвальной САВ аллергенами клещей домашней пыли [35, 36]. После подкожной САВ показано влияние дозы вводимого аллергена на скорость изменения уровней IL-10 и TGF- β , которые возрастают в течение 7 дней после введения аллергена в высокой дозе [37] или через 2–4 недель после введения аллергена в низкой дозе [38, 39]. Возможно, что динамика уровней IL-10 и TGF- β , недостаточно изученная при применении низкодозовой пероральной САВ, подобно изменению уровня IgE-антител, нарастают постепенно, зависит от их исходного уровня, продолжительности курса терапии, вида аллергена, индивидуальной иммунологической реактивности пациента.

Следует отметить высокую безопасность испытуемой аллерговакцины, поскольку у большинства пациентов (91%, 30/33) побочные реакции при приеме аллерговакцины отсутствовали на протяжении всего курса лечения. Местные реакции, возникшие у 2-х (6%) пациентов при приеме АВ-1П, были непродолжительными. Наблюдавшиеся у небольшой части пациентов (9%, 3/33) системные реакции относились к категории легких [18], при их возникновении не требовалась отмена лечения, они исчезали самостоятельно или в течение короткого времени после приема антигистаминных ЛС.

Таким образом, пероральная САВ новой низкодозовой аллерговакциной АВ-1П уже на ранних этапах лечения продемонстрировала преимущества над изолированной стандартной фармакотерапией. Пероральный прием аллерговакцины обеспечивал высокий уровень безопасности и был более удобен для применения. Представленные данные убедительно доказывают целесообразность включения лекарственно-

го средств «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П» в протоколы лечения пациентов с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом при выявлении сенсибилизации к бытовым и клещевым аллергенам.

Выводы

1. Эффективность лечения пациентов больных atopической бронхиальной астмой в течение 6 мес пероральной аллерговакциной АВ-1П составила: отличные результаты – у 16% (6/38), хорошие – у 71% (27/38), удовлетворительные – у 13% (5/38), неудовлетворительные – 0%. Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П уменьшала частоту симптомов бронхиальной астмы на 21%, снижала потребность в лекарственных средствах неотложной терапии на 30,5% и поддерживающей – на 50%; повышала контроль над астмой и качество жизни, уменьшала число ее обострений, достоверно ($p < 0,05$) снижала кожную специфическую чувствительность к причинно-значимым аллергенам.
2. Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П индуцировала иммунологическую

толерантность к аллергенам на ранних этапах лечения у 75% (12/16) из них, поскольку она угнетала специфическую кожную реакцию на аллерген у 80% пациентов с АБА ($p < 0,05$), модулировала уровень IgE-антител у 75% (12/16) и увеличивала уровни иммуносупрессивных цитокинов в сыворотке крови: IL-10 у 38,6% (6/16) и TGF- β у 43,8% (7/16).

3. Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П обладала высокой безопасностью, так как зарегистрированные побочные реакции у некоторых пациентов (9%; у 3 из 33) относились к категории местных или легких системных и не требовали отмены лечения. Исключений из исследования в случае возникновения серьезных побочных реакций не было.
4. Пероральную низкодозовую аллерговакцину АВ-1П рекомендовано назначать пациентам с atopической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом с доказанной аллергией к аллергенам домашней пыли, клеща *D. pteronyssinus*, пера подушки и библиотечной пыли.

Литература

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen).; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergy 2008, 63(Suppl 86): 8–160
2. World Health Organization (WHO): Fact sheet No. 307 on Asthma. 2011
3. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy Clinical and Translational Allergy 2012, 2: 20
4. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; Vol. 53 (Suppl.1): 1-42.
5. Philippe J., Bousquet., Linda S. Cox. et al. Sublingual Immunotherapy. World Allergy Organization Position Paper. WAO Journal 2009: 233-281.
6. Выхристенко Л.Р., Янченко В.В., Дудко Н.В. Доклинические исследования безопасности и влияния на систему иммунитета пероральной низкодозовой аллерговакцины. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2009; № 4: 45-51.
7. Новиков Д.К. Выхристенко Л.Р. Современные методы специфической иммунотерапии аллергических заболеваний. Аллергология и иммунология 2003; Т. 4, 2: 37-50.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2008 (update). The GINA reports are available on www.ginasthma.org. - 92p.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (update). The GINA reports are available on www.ginasthma.org. - 106p.
10. Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы/ Приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012, № 768, 20 с.
11. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; Vol. 113, № 1: 59-65
12. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M. et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. Chest 1999; Vol.115, № 5:1265-1270.
13. Бримкулов Н.Н., Jones P. W., Калиева А.Д. Валидизация русской версии краткого опросника AQ20 для исследования качества жизни у больных астмой. Пульмонология 1999; №3: 14-20.
14. Адо А.Д., Адрианова Н.В. Бронхиальная астма. Частная аллергология. М.: Медицина, 1976: 57-210.
15. TePas E.C., Hoyte E.G., McIntire J.J. et al. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004; V. 92, 1: 1-2.
16. Scadding G.K., Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. Clin. Allergy. 1986; v. 16: 483-491.
17. Metre T.E., Adkinson N.F. Immunotherapy for aeroallergen disease. Allergy: principles and practice, 4th ed. Eds. E. Jr.

- Middleton, C.T. Reed, E.F. Ellis et al. St. Louis: Mosby. 1993: 1489-1509.
18. Canonica G. W., Baena-Cagnani C. E., J. Bousquet et 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; Vol. 62 (3): 317-324.
19. Brozek J.L., Baena-Cagnani C.E., Bonini S. et al., Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update. *Allergy* 2008; Vol. 63(1): 38-46.
20. Rask C., Holmgren J., Fredriksson M. et al. Prolonged oral treatment with low doses of allergen conjugated to cholera toxin B subunit suppresses immunoglobulin E antibody responses in sensitized mice. *Clin. Exp. Allergy* 2000; v. 30, № 7: 1024-1032.
21. Sato M.N., Carvalho A.F., Silva A.O. et al. Low dose of orally administered antigen down-regulates the T helper type 2-response in a murine model of dust mite hypersensitivity. *Immunology* 1998; v. 3: 338-344.
22. Brayden D.J., O'Mahony D.J. Novel oral drug delivery gateways for biotechnology product: polypeptides and vaccines. *Pharm Sci Technol Today* 1998; 1:291-299.
23. Patterson R. *Allergic Diseases*. Zippincott-Raven, 1997, 634 p.
24. Criado Molina A., Guerra Pasadas F., Daza Munoz JC. et al. Immunotherapy with an oral *Alternaria* extract in childhood asthma. Clinical safety and efficacy and effects on in vivo and in vitro parameters. *Allergol. Immunopathol.* 2002; v.30, № 6: 319-330.
25. Suko M., Mori A., Ito K., Okudaira H. Oral immunotherapy may induce T cell anergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; v.107, (suppl.1-3): 278-281.
26. Patriarca G., Nucera E., Roncallo C. et al. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; v.17, № 3: 459-465.
27. Meglio P., Bartone E., Plantamura M. et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; v. 59: 980-987.
28. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 18-27.
29. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jaeger S et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1338-1345.
30. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JGR, Rak S et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 512-518.
31. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR; UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 319-325.
32. Wilcock LK et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J. Immunol.* 2004; 172: 3252-3259.
33. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, Wilcock LK, Detry B et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 response associated with mucosal TGF-I expression. *J Immunol* 2007; 178: 4658-4666.
34. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1467-1472.
35. Fenoglio D, Puppo F, Cirillo I, Vizzaccaro A, Ferrera A et al. Sublingual specific immunotherapy reduces PBMC proliferations. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37: 147-151.
36. Savolainen J, Jacobsen L, Valovirta E. Sublingual immunotherapy in children modulates allergen-induced in vitro expression of cytokine mRNA in PBMC. *Allergy* 2006; 61: 1184-1190.
37. Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, Ruckert B, Akdis CA, Akdis M. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med* 2008; 205: 2887-2898.
38. Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, Wong C, Calderon MA et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1120-1125.
39. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulter C, Wrzyszc M et al. IL-10 and TGF-I cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003; 33: 1205-1214.

Сведения об авторах:

Выхристенко Людмила Ростиславна, к.м.н., доцент
210602 Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК
Тел.: (80212) 225-380; факс (80212) 372107, 225-380, E-mail: all-vgmu@mail.ru.

Поступила 21.03.2013 г.