

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА НИЗКОДОЗОВОЙ СУБЛИНГВАЛЬНО-ПЕРОРАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ



Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко

*Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь*

Введение. Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) влияет на иммунный ответ и клиническое течение бронхиальной астмы (БА).

Цель исследования. Оценить клинический эффект сублингвально-пероральной низкодозовой АСИТ БА по результатам пятилетнего наблюдения.

Материал и методы. АСИТ проводилась смесью бытовых аллергенов 51 пациенту 18-60 лет. Учитывали мнение пациента, число и тяжесть обострений БА, продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии и факторы, на нее влияющие, приверженность к лечению, безопасность лечения.

Результаты. Эффективность АСИТ по мнению пациента: 45,1% – отличный, 49% – хороший результат. При аллергической БА ремиссия после АСИТ была значимо выше, чем при смешанной. Полная приверженность к лечению (3 курса АСИТ) – у 76,5% (39/51) пациентов. Побочные реакции в течение всего срока наблюдения отсутствовали. Негативное влияние оказывали смешанный фенотип БА, контакт с аллергеном в быту, курение. Положительное – высокая приверженность к терапии.

Выводы. Сублингвально-пероральная АСИТ – эффективный и безопасный метод лечения аллергической и смешанной БА. Длительность постиммунотерапевтической ремиссии БА в течение 3 лет наблюдалась после проведения 3 курсов АСИТ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергенспецифическая иммунотерапия, клиническая эффективность, постиммунотерапевтическая ремиссия

Для цитирования: Сидоренко, Е. В. Длительность клинического эффекта низкодозовой сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы / Е. В. Сидоренко, Л. Р. Выхристенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 2. С. 202-206. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-202-206>.

Введение

Высокая распространенность и заболеваемость (БА) обуславливает необходимость разработки конкретных рекомендаций для лечения разных фенотипов БА, методов лечения, нацеленных на основные патогенетические механизмы. Единственный метод лечения, который в состоянии повлиять на иммунный ответ, изменить клиническое течение БА – аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) [1]. Иммунный ответ (врожденный и адаптивный) модулируется введением аллергена при АСИТ, что способствует возникновению клинического улучшения. Т-хелперный ответ 2 типа отклоняется к ответу 1 типа, образуются регуляторные Т-клетки, происходит индукция IL-10, TGF- β , синтез блокирующих антител IgG4 и IgA, подавляется инфильтрация тканей бронхов тучными клетками, базофилами, эозинофилами и активируются эпителиальные клетки.

В настоящее время продолжается работа над созданием высокоиммуногенных алерговакцин, которым свойственна низкая аллергенность, над упрощением режимов терапии [1]. На сегодняшний день известны разнообразные мукозальные методы АСИТ: сублингвальный, пероральный, интраназальный, ингаляционный, конъюнктивальный. В клинической практике чаще представлена сублингвальная иммунотерапия, несколько реже – сублингвально-пероральная/пероральная. Клиническая эффектив-

ность высокодозовой сублингвальной АСИТ и ее безопасность у детей и взрослых в настоящий момент доказана, тогда как исследования, изучающие эффективность средне- и низкодозовой АСИТ, немногочисленны, особенно при БА [1].

Материал и методы

Дизайн: открытое ретроспективное исследование в реальной клинической практике (5 лет). Программа исследования получила одобрение этического комитета Витебского государственного медицинского университета.

Критерии включения: пациенты должны соответствовать возрасту 18-60 лет с сенситизацией к бытовым аллергенам, диагноз аллергической или смешанной (аллергической и неаллергической) БА должен быть подтвержден до момента включения в исследование. Все пациенты подтвердили свое участие в исследовании, подписав информированное согласие с разрешением доступа к архивной и текущей информации.

Критерии невключения: пациенты с ОФВ1 < 70% от должного, несмотря на адекватную фармакотерапию, тяжелая сопутствующая соматическая патология, обострение хронических болезней, беременность и лактация, психические болезни, другие противопоказания к АСИТ [1], отказ от участия.

За период с 2016 по 2020 гг. был обследован 51 пациент (средний возраст 37,75±12,4 года). Сублингвально-пероральная АСИТ проводилась

на фоне стандартной фармакотерапии в соответствии с республиканскими рекомендациями по диагностике и лечению БА и международными документами [2, 3].

АСИТ проводилась с использованием сублингвально-пероральной низкодозовой аллерговакцины. Состав: аллергены домашней пыли, клеща *D. Pteronyssinus*, пыли библиотечной, пера подушки, (соотношение 2:1:1:1), на инертном носителе – сахарной крупке. Состав аллерговакцины и ее дозы соответствуют пероральной таблетированной низкодозовой аллерговакцине АВ-1П («Диалек», г. Минск), которая была нами ранее разработана и в дальнейшем изучена в ходе пострегистрационных клинических испытаний [4]. Гомеопатические гранулы в суммарной дозе аллергенов 5 PNU (protein nitrogen unit – единица белкового азота) или 0,05 мкг (50 нг) рассасывали около 1-2 минут и проглатывали. Ежемесячная доза аллерговакцины равнялась 0,6 мкг (около 115 PNU), курсовая доза соответствовала 6,85 мкг (685 PNU). Рекомендованная продолжительность приема низкодозовой сублингвально-пероральной аллерговакцины соответствовала промежутку от 6 месяцев (1 курс) до 18 месяцев (3 курса).

Оценка эффективности и безопасности лечения. Эффективность лечения определяли после завершения 3 курсов по общепринятой для оценки АСИТ четырехбалльной системе, учитывая мнение пациента [5]: 1 – отсутствие изменений симптомов БА, эффект неудовлетворительный; 2 – незначительное уменьшение симптомов БА, эффект удовлетворительный; 3 – значительное уменьшение симптомов БА, эффект хороший; 4 – отсутствие симптомов БА, эффект отличный.

Исходно (до начала АСИТ) и далее ежегодно учитывали число обострений БА (с госпитализацией и без таковой, вызовов бригад скорой медицинской помощи в течение года), руководствуясь современным определением обострений БА [6]. Ежегодно проводили анализ факторов, влияющих на течение БА [3], оценивали приверженность пациентов к лечению, используя шкалу Мориски-Грин [7].

В течение 3 лет после завершения последнего курса АСИТ оценивали продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии – длительность периода до первого обострения БА.

Оценку безопасности АСИТ проводили путем учета местных и системных реакций согласно рекомендациям международных документов [1].

Статистические исследования. Результаты исследования обрабатывались с помощью статистического пакета Statistica 10 с применением методов непараметрической статистики, выражались в виде медианы (Me) и квартилей [25-75]. Зависимые переменные сравнивались при помощи критерия Вилкоксона, независимые переменные – с использованием U-критерия Манна-Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Применяли непараметрический ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, при $p < 0,05$ влияние считали значимым.

Качественную корреляционную зависимость выявляли с помощью непараметрического корреляционного анализа, учитывали значение корреляции $r > 0,4$.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности сублингвально-пероральной АСИТ пациентами. 30 пациентов из 51 (58,8%) получили один (15/51) или два (15/51) курса АСИТ. 41,2% (21/51) пациентов получили 3 курса АСИТ (табл.).

Таблица – Эффективность сублингвально-пероральной АСИТ по мнению пациента
Table – The effectiveness of sublingual-oral ASIT according to the patient's opinion

Показатель	Длительность АСИТ, курсы		
	Один курс	Два курса	Три курса
Отличный результат, n (%)	5/15 (33,3%)	7/15 (46,7)	11/21 (52,4%)
Хороший результат, n (%)	9/15 (60%)	7/15 (46,7%)	9/21 (42,9%)
Удовлетворительный результат, n (%)	1/15 (6,7%)	1/15 (6,7%)	1/21 (4,8%)

Примечание – n – число пациентов

Отличный эффект наблюдался у 45,1% (23/51), хороший – у 49% (25/51) пациентов, удовлетворительный – у 5,9% (3/51), неудовлетворительного эффекта от лечения не зарегистрировано.

Число обострений БА. В течение года до начала АСИТ среднетяжелые обострения БА без госпитализаций наблюдались у 68,6% (35/51) пациентов, из них за скорой медицинской помощью обращались 45,1% (23/51) пациентов.

После 2-3 курсов сублингвально-пероральной АСИТ обострения БА отсутствовали у 35,3% (18/51) пациентов в течение 3 лет. У 64,7% (33/51) пациентов, прошедших 1-2 курса, обострения отсутствовали 1 год у 29,2% (20/51) и 2 года – у 25,5% (13/51) пациентов. Возникающие обострения относились к категории легких и были связаны с наличием постоянного контакта с аллергенами в быту у 51% (26/51) пациентов, а также у 23,5% (12/51) пациентов – с частичной приверженностью к терапии.

Длительность постиммунотерапевтической ремиссии. Выявлено существенное влияние продолжительности АСИТ на длительность постиммунотерапевтической ремиссии (рис.). После проведения одного курса АСИТ длительность постиммунотерапевтической ремиссии составляла 0,5 [0,5; 1,0] года, после 2 и 3 курсов – 2,0 [1,0; 2,0] и 3,0 [2,0; 3,0], соответственно ($p < 0,001$, $p = 0,003$).

У всех пациентов учитывали время наступления позитивного эффекта АСИТ. Уменьшение симптомов БА отмечалось уже после второго месяца от начала лечения у 54,9% (28/51). К шести месяцам от начала АСИТ 98% (50/51) пациентов отметили положительный эффект лечения.

Изучали влияние фенотипа БА на продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии. Выявлены различия по длительности по-

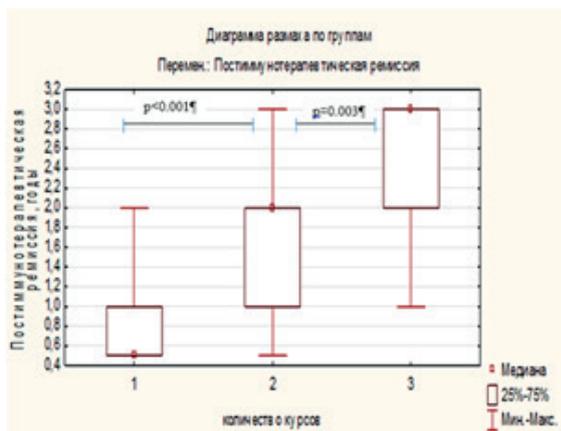


Рисунок – Влияние сублингвально-пероральной низкодозовой АСИТ на длительность постиммунотерапевтической ремиссии

Figure – The effect of sublingual-oral low-dose ASIT on the duration of post-immunotherapy remission

стимулотерапевтической ремиссии у пациентов с аллергической (33 пациента) и смешанной БА (18 пациентов), которая составила 2,5 [1,0; 3,0] и 1,0 [1,0; 2,0], соответственно ($p < 0,001$), что демонстрирует необходимость проведения АСИТ в ранние сроки болезни, когда преобладает преимущественно аллергический характер воспаления.

Приверженность к терапии. Полная приверженность к терапии (выполнение всех рекомендаций врача по кратности приема алерговакцины и количества курсов, 4 балла) отмечена у 39 из 51 пациента (76,5%), недостаточная (3 балла) – у 12 из 51 пациента (25,5%). В группе смешанной БА большее число пациентов (44,4%) оказались недостаточно привержены к лечению против 12,1% в группе аллергической БА ($p < 0,001$).

Факторы, влияющие на длительность постиммунотерапевтической ремиссии. Проведенный корреляционный анализ показал, что отрицательное влияние на длительность постиммунотерапевтической ремиссии оказывали форма (фенотип) БА ($p < 0,001$, $r = -0,508$), постоянный контакт с аллергеном в быту ($p < 0,001$, $r = -0,813$), курение во время курса АСИТ ($p < 0,001$, $r = -0,5$). В свою очередь влияние на длительность постиммунотерапевтической ремиссии таких факторов, как пол, длительность заболевания, отягощенная по аллергии наследственность, воздействие аллергенов, уровень контроля БА не подтверждено ($r < 0,4$).

Положительное влияние на продолжительность постиммунотерапевтической ремиссии оказывали количество курсов АСИТ ($p < 0,001$, $r = 0,839$) и высокая приверженность к терапии ($p < 0,001$, $r = 0,943$).

Безопасность сублингвально-пероральной АСИТ. Не зафиксировано никаких побочных реакций во время приема пациентами сублингвально-пероральной низкодозовой алерговакцины.

Таким образом, нами проведено первое ис-

следование, оценивающее постиммунотерапевтическую ремиссию и влияющие на нее факторы при сублингвально-пероральной АСИТ смесью бытовых аллергенов. Метод продемонстрировал высокую эффективность, безопасность, удобство в применении. Согласно литературным данным, дозы аллергена, используемые для сублингвальной либо пероральной АСИТ, могут значительно различаться. Высокими считаются дозы, в 50 раз превышающие таковые при подкожной АСИТ. Низкими признаны дозы, которые от 2 до 5 раз меньше таковых при подкожной АСИТ. Нами применены в лечении очень низкие дозы аллергенов, которые были в 20 раз меньше доз, используемых при подкожной АСИТ, регулярный приём которых позволил достичь низкодозовой иммунной толерантности. Для АСИТ была выбрана смесь нескольких бытовых аллергенов, поскольку моносенсибилизация наблюдалась не часто, однако при лечении БА обычно используется один аллерген [1].

В исследовании принимали участие пациенты с аллергической и смешанной БА, хотя чаще всего АСИТ используют при аллергической БА. Показан эффект от сублингвально-пероральной АСИТ в обеих группах пациентов, хотя при аллергической БА наблюдалась более длительная постиммунотерапевтическая ремиссия – 2,5 [1,0; 3,0] года против 1,0 [1,0; 2,0] года в группе смешанной БА ($p < 0,001$).

Следует отметить раннее наступление эффекта низкодозовой АСИТ уже после восьмой недели лечения у 54,9% пациентов с дальнейшим улучшением в течение 1,5 лет. Описано достижение хорошего контроля БА к 16 неделе сублингвальной АСИТ аллергеном клеща (Сталораль «Аллерген клещей»* 300IR) [8].

Значительное преимущество сублингвально-пероральной АСИТ перед фармакотерапией заключается в сохранении ее иммуномодулирующего эффекта после окончания терапии [9]. Так, после 12-18 месяцев АСИТ постиммунотерапевтическая ремиссия у 35,3% пациентов составила 3 года, а после 6-12 месяцев АСИТ 1 год – у 29,2% и 2 года – у 25,5% пациентов.

Показано, что эффективность низкодозовой АСИТ в реальной клинической практике зависит от продолжительности терапии, которая должна проводиться минимум в течение 1,5 лет, согласно нашим данным. Однако лишь небольшое число пациентов заканчивают рекомендованный лечащим врачом курс лечения, даже при проведении сублингвальной АСИТ из-за отсроченного эффекта и необходимости длительно и регулярно получать аллергены, посещать врача-аллерголога. Известно, что лишь 50% пациентов имеют полную приверженность к терапии аллергенами [9]. В нашем исследовании полная приверженность к применению АСИТ отмечалась у 76,5% (39/51) пациентов, чему способствовали удобный режим приема, отсутствие необходимости госпитализировать пациента для проведения фазы наращивания дозы аллергена, индивидуальное консультирование, ежемесячный контроль проводимого лечения, хорошая

переносимость и безопасность лечения. Следует отметить, что пациенты активно участвовали в лечении, понимая его цели и задачи. Важный аспект достижения эффекта АСИТ – прежде всего соблюдение пациентом режима лечения и элиминационного режима в быту.

Выводы

1. Сублингвально-пероральная АСИТ – эффективный (отличные и хорошие эффекты у 96,1% пациентов), безопасный и удобный метод

лечения, характеризуется высокой приверженностью к лечению у 76,9% пациентов.

2. Лучшие эффекты сублингвально-пероральной АСИТ наблюдались при проведении ее в течение 1,5 лет, после чего постиммунотерапевтическая ремиссия длилась 3 года у 35,3% пациентов.

3. На продолжительность ремиссии БА после завершения АСИТ оказывали негативное влияние курение, постоянный контакт с аллергенами в быту, смешанный фенотип астмы.

Литература

1. EAACI: Guidelines on AIT for allergic asthma 2017 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://medialibrary.eaaci.org>. – Дата доступа: 10.03.2021.
2. Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы [Электронный ресурс]: приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 05 июля 2012 г., № 768. – Режим доступа: <https://clck.ru/TjP7C>. – Дата доступа: 15.03.2021.
3. Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020 GINA Report [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://ginasthma.org>. – Дата доступа: 10.10.2020.
4. Выхристенко, Л. Р. Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой аллерговакцины при atopической бронхиальной астме / Л. Р. Выхристенко, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 1. – С. 26-40.
5. Адо, А. Д. Частная аллергология / А. Д. Адо. – Москва: Медицина, 1976. – 512 с.
6. Defining moderate asthma exacerbations in clinical trials based on ATS/ERS joint statement / J. C. Virchow [et al.] // *Respir Med.* – 2015. – Vol. 109, № 5. – P. 547-556. – doi: 10.1016/j.rmed.2015.01.012.
7. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky [et al.] // *Med Care.* – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 67-74. – doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
8. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma / L. Wang [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69, № 9. – P. 1181-1188. – doi: 10.1111/all.12188.
9. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update / L. Cox [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127, suppl. 1. – P. 1-55. – doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.

References

1. EAACI: Guidelines on AIT for allergic asthma 2017 [Internet]. Available from: <https://medialibrary.eaaci.org>
2. Ministerstvo zdravoohranenija Respubliki Belarus. Klinicheskij protokol diagnostiki i lechenija bronhialnoj astmy. Prilozhenie 3 k prikazu № 768 (Jul. 5, 2012) [Internet]. Available from: <https://clck.ru/TjP7C> (Russian).
3. Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020 GINA Report [Internet]. Available from: <http://ginasthma.org>
4. Vyhristenko LR, Novikov DK. Jefferktivnost i bezopasnost peroralnoj nizkodozovoj allergovakciny pri atopicheskoj bronhialnoj astme [Efficacy and safety of oral low-dose allergy vaccine for atopic bronchial asthma]. *Immunopatologija, allergologija, infektologija* [Immunopathology, allergology, infectology]. 2013;1:26-40. (Russian).
5. Ado AD. Chastnaja allergologija [Private allergology]. Moscow: Medicina; 1976. 512 p. (Russian).
6. Virchow JC, Backer V, de Blay F, Kuna P, Ljorring C, Prieto JL, Villesen HH. Defining moderate asthma exacerbations in clinical trials based on ATS/ERS joint statement. *Respir Med.* 2015;109(5):547-556. doi:10.1016/j.rmed.2015.01.012.
7. Morisky DE, Green LV, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.
8. Wang L, Yin J, Fadel R, Montagut A, de Beaumont O, Devillier P. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy.* 2014;69:1181-1188. doi: 10.1111/all.12188.
9. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, Nelson M, Weber R, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Khan DA, Lang DA, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DA, Spector SL, Tilles S, Wallace D. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127 Suppl 1:1-55. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.

DURATION OF CLINICAL EFFECT OF LOW-DOSE SUBLINGUAL-PERORAL ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA

A. V. Sidarenka, L. R. Vykhristsenka

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Background. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) affects the immune response and the clinical course of bronchial asthma (BA).

Objective. To evaluate the clinical efficacy of sublingual-oral low-dose ASIT in asthma based on the results of 5-year follow-up.

Material and Methods. ASIT was carried out with a mixture of household allergens in 51 patients aged 18-60 years old. The patient's opinion, the number and severity of BA exacerbations, the duration of post-immunotherapeutic remission and the factors influencing it, adherence to treatment, and the safety of treatment were taken into account.

Results. The effectiveness of ASIT according to the patient's opinion: 45.1% - excellent, 49% - good result. In allergic asthma, remission after ASIT was significantly higher than in mixed asthma. Full adherence to treatment (3 courses of ASIT) - in 76.5% (39/51) of patients. There were no adverse reactions during the entire observation period. The mixed BA phenotype, contact with the allergen in everyday life, and smoking had a negative effect. Positive - high compliance to therapy.

Conclusions. Sublingual-oral ASIT is an effective and safe method of treating allergic and mixed asthma. The duration of post-immunotherapeutic remission of BA for 3 years was observed after 3 courses of ASIT.

Keywords: bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, clinical efficacy, post-immunotherapeutic remission

For citation: Sidarenka AV, Vykhristsenka LR. Duration of clinical effect of low-dose sublingual-peroral allergen-specific immunotherapy of bronchial asthma. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(2):202-206. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-2-202-206>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Сидоренко Елена Викторовна / Sidarenka Alena, e-mail: astra-ev@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4929-7672

Выхристенко Людмила Ростиславна / Vykhristsenka Liudmila, e-mail: ludros@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6149-6973

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 18.12.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 18.03.2021